**Гайворонська С.І.**

*к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №2*

*Харківський національний медичний університет*

**Овчаренко О.Б.**

 *к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №2*

*Харківський національний медичний університет*

**Лященко О.А.**

 *к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №2*

*Харківський національний медичний університет*

**ВИБІР МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ В СВІТІ СУЧАСНИХ ТЕОРІЙ ЙОГО ПАТОГЕНЕЗУ**

 Бактеріальний вагіноз (БВ) є одним з найбільш поширених порушень складу вагінальної мікрофлори у жінок різних вікових груп. У гінекологічній практиці БВ виявляють у 20% пацієнток з виділеннями з піхви, у 25-30% вагітних і у 15% жінок з запальними захворюваннями органів малого тазу. У зв’язку з переглядом концепції патогенезу БВ та проблемою його частого рецидивування нами запропоновані нові підходи до його лікування.

*Ключові слова: бактеріальний вагіноз, біоплівка, лікування бактеріального вагінозу.*

Бактериальный вагиноз (БВ) является одним из наиболее распространенных нарушений состава вагинальной микрофлоры у женщин различных возрастных групп. В гинекологической практике БВ выявляют у 20% пациенток с выделениями из влагалища, у 25-30% беременных и у 15% женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. В связи с пересмотром концепции патогенеза БВ и проблемой его частого рецидивирования нами предложены новые подходы к его лечению.

*Ключевые слова: бактериальный вагиноз, биопленка, лечение бактериального вагиноза.*

 Bacterial vaginosis (BV) is one of the most common violations of the composition of the vaginal microflora in women of various age groups. In gynecological practice BV detected in 20% of patients with vaginal discharge, in 25-30% of pregnant women and 15% of women with inflammatory diseases of the pelvic organs. In connection with the revision of the concept of the pathogenesis of BV and its frequent recurrence we have proposed new approaches to treatment.

*Keywords : bacterial vaginosis, biofilm, treatment of bacterial vaginosis.*

Бактеріальний вагіноз являє собою сінергічний полімікробний синдром, який характеризується зниженням концентрації або повною відсутністю Lactobacillus spp. і інтенсивним зростанням облігатної мікрофлори, факультативних анаеробних і умовно патогенних мікроорганізмів [2, с. 93-95]. На сьогодні відомо, що більшість бактерій існують в природі не у вигляді вільно плаваючих клітин, а у специфічно організованих біоплівках (Biofilms). До того ж самі бактерії становлять лише 5-35% маси біоплівки, інша частина – це міжбактеріальний матрикс. Мікрофлора біоплівки більш стійка до впливу несприятливих чинників фізичного, хімічного та біологічного характеру в порівнянні з вільно плаваючими бактеріями. Біоплівки виявилися дуже стійкими до впливу ультрафіолетового випромінювання, дегідратації, вірусів, антибіотиків і до компонентів імунного захисту. Фактором стійкості біоплівок виявляється слизово-полімерний шар, що виробляється відразу після адгезії і включає ліпополісахариди, протеоглікани, глікопротеїди, ендополісахариди, аналогічні речовині клітинної стінки, глікокалікса і капсул бактерій [4, с. 27-33, 13, с. 2675-9]. Важливо відзначити, що бактерії, які складають матрикс фрагментів, котрі відриваються від біоплівок на колонізованому медичному пристрої і циркулюють в рідинах тіла, стійко виявляють всі фенотипічні характеристики висхідної біоплівки [5, с. 1319-22, 6, с. 426-429, 11, с. 20]. Вважається доведеним, що біоплівка підвищує вірулентність і патогенність всіх збудників. Підраховано, що частота інфекцій, обумовлених біоплівками, особливо в розвинених країнах світу, становить 65%-80% [10, с. 212]. Стійкість, обумовлену властивостями клітин біоплівки, пояснюють зменшенням їх вільної поверхні за рахунок контактів одна з одною і формуванням особливих бактерій, які отримали назву персістерів. Персістери завдяки диференціюванню тимчасово стають стійкими практично до всіх антибактеріальних препаратів [7, с. 51-69, 8, с. 8173-5]. Основними ж механізмами підвищення стійкості бактерій до антибіотиків є обмеження їх проникнення через біоплівки. Обмеження харчування і зміна мікросередовища в біоплівці призводять до зниження швидкості поділу бактерій, внаслідок чого залишається менше мішеней для дії антибіотиків. Крім того, традиційні бактеріологічні методи не виявляють більшість бактерій, що беруть участь в інфекційному процесі [12, с. 43]. Новітні молекулярні, геномні, транскрипційні і протеомні методи дозволили визначити, що при виділенні чистої культури виявляється лише близько 1% клітин патогенного мікробіоценозу. В такому разі лікування націлене лише на 1-2 види бактерій з безлічі штамів, присутніх у складі біоплівки (в тому числі, можливо, і грибів) [12, с. 43, 13, с. 2675]. Для біоплівок описаний феномен кворумної сигналізації – мережевої комунікації бактерій (Qvorum Sensis), яка координує експресію бактеріальних генів в залежності від умов зовнішнього середовища [8, с. 8172, 13, с. 2675]. Така організація забезпечує її фізіологічну та функціональну стабільність і є основою конкурентного виживання в екологічній ніші. Спільнота мікроорганізмів організовує єдину генетичну систему у вигляді плазмід-кільцієвих ДНК, що несуть поведінковий код для компонентів біоплівки та визначають їх харчові, енергетичні та інші зв'язки між собою і зовнішнім середовищем [4, с. 19]. Передбачається, що при досягненні певної кількості бактерій в біоплівці відбувається розподіл і вихід ряду бактерій для створення нових колоній біоплівок. Зараз не викликає сумнівів необхідність перегляду концепції патогенезу різних хронічних інфекцій, враховуючи в ній наявні дані про біоплівки, що вимагає використання нових методів діагностики і лікування. У пацієнток з БВ біоплівки виявляються в 90% випадків. Найбільш поширеними мікроорганізмами, що входять до складу біоплівок при БВ є G. Vaginalis (від 60 до 90% маси біоплівки), Sneathiasanguinegens, Porphyromonas assaccharolytica, Megasphera spp., A. Vaginae (від 1 до 40% маси біоплівки), а також вагіноз -асоційовані бактерії, споріднені Clostridium phylum, Megasphaera і/або Leptotrichia та ін. Біоплівка підвищує ступінь адгезії бактерій до поверхні епітелію, що дозволяє їм досягати більш високих концентрацій і перешкоджати проникненню лікарських препаратів до мікроорганізмів, які знаходяться в плівці в неактивному стані. Підтверджено наявність постійної і адгезивної бактеріальної біоплівки A.Vaginae разом з G. Vaginalis, що може бути чинником відсутності ефекту від лікування БВ при використанні метронідазолу [1; 2, с. 95-100]. Нераціональна антибактеріальна терапія призводить до утворення біоплівок, що містять патогенні і умовнопатогенні мікроорганізми, резистентні до ряду антибіотиків. Біоплівки на слизових оболонках можуть блокувати запальну відповідь, знижувати активність імуноцитів. Вони зберігають життєздатність мікроорганізмів при надто високих концентраціях перекису водню і молочної кислоти, в 4-8 разів вищих, ніж потрібно для пригнічення окремих бактерій поза плівками. Передбачається, що при впливі антибіотика в межах біоплівки кількість резистентних мікроорганізмів може бути спочатку незначною, але при застосуванні препаратів тієї ж групи вдруге, завдяки кворумній сигналізації, кількість таких бактерій збільшується. В результаті це призводить до швидкого заселення біоплівки резистентними формами [3, с. 23-38]. Терапевтичний вплив на біоплівки має бути направлений на механізми початкової адгезії бактерій до поверхні, блокування синтезу або руйнування полімерного матриксу, порушення міжклітинного обміну інформацією і поєднуватися з власне бактерицидними агентами.

У зв'язку з тим, що G.Vaginalis має знижену адаптивну здатність та генетично не пристосована до виживання в кислому середовищі, необхідним компонентом терапії БВ має бути відновлення і підтримання необхідного рівня рН піхви. Цей етап терапії усуває патофізіологічні чинники, що призводять до рецидиву [2, с. 95-100].

 Метою нашої роботи є порівняння результатів лікування БВ при використанні стандартної терапії антианаеробними препаратами і схеми лікування з включенням вагінальної форми живого пробіотика та аскорбінової кислоти, яка має антибіоплівковий ефект.

Матеріали і методи. Нами були обстежені 30 жінок, у яких в процесі обстеження було виявлено бактеріальний вагіноз. Для постановки діагнозу «бактеріальний вагіноз» керувалися наявністю критеріїв Аmsel. Методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією були виявлені біоплівкові асоціації. В основній групі (15 жінок) проведено курс лікування БВ: метронідазол по 400-500 мг перорально двічі на день протягом 5-7 днів, кліндаміцин 100 мг – по 1 вагінальній свічці протягом 6 днів з паралельним застосуванням вагінально аскорбінової кислоти (Вагінорм 1 свічка 1 раз на добу) протягом 10 днів. У групі порівняння (15 жінок) лікування БВ проведено відповідно до галузевого клінічного протоколу (метронідазол по 400-500 мг перорально двічі на день протягом 5-7 днів, кліндаміцин 100 мг – по 1 вагінальній свічці протягом 6 днів, Вагілак – по 1 вагінальній свічці щоденно протягом 10 днів). Додаткове лікування пацієнтам цієї групи не проводилося, на період менструації лікування переривали. Для усунення чинників можливого рецидиву захворювання через 3 тижні після закінчення основного курсу лікування був досліджений склад мікрофлори піхви. У жінок, які були обстежені, не виявлений кандидоз. Після цього пацієнткам основної групи був призначений мультипробіотик симбітер по 1 дозі (концентрація 1-5х1012 КУО/мл активних пробіотичних бактерій) у вигляді вагінальних зрошень. Перед вживанням препарат розводили в 5мл перевареної води.

Критеріями ефективності лікування БВ було зникнення проявів клінічних симптомів захворювання і нормалізація лабораторних показників. Ефективність терапії оцінювалась до і після лікування за наступними даними: присутністю або відсутністю і кількістю біоплівок; кількісною оцінкою співвідношення анаеробів до аеробів, виявлених після лікування; рівнем лізоциму вагінального біотопу. Перше контрольне клініко-лабораторне обстеження проводилося через тиждень після завершення всієї терапії.

Результати дослідження та обговорення. У пацієнток з БВ біоплівки були виявлені в 93% (n=14) випадків в основній групі і у 86% (n=13) пацієнток контрольної групи. Найбільш поширеними мікроорганізмами, що входять до складу біоплівок при БВ, були G. Vaginalis, Porphyromonas assaccharolytica, Megasphera spp., А. Vaginae, Megasphaera, Leptotrichia та ін. Співвідношення анаеробів до аеробів в основній групі становило 156:1, в контрольній - 150:1. Вміст розчинного антимікробного фактора лізоциму в секретах репродуктивного тракту жінок з БВ до початку лікування становив 38,34±7,87 мкг/л (цервікальний секрет) при нормі 30,54±6,32 мкг/л, р <0,05 і 38,98±7,2 мкг/л (вагінальний слиз) при фізіологічних показниках 28,85±6,94 мкг/л. Після курсу лікування пацієнток з БВ, які брали участь у дослідженні, клінічне одужання за критеріями Аmsel (відсутність 4 ознак з 5) настало у 14 (93%) основної групи і у 10 (66%) жінок групи порівняння. Наявність біоплівок у хворих основної групи зменшилася до 20% (n=3) та кількісна оцінка співвідношення анаеробів до аеробів змінилася до 5:1. У групі порівняння наявність біоплівкових асоціацій було виявлено у 53% (n=8), співвідношення анаеробів до аеробів склало 40:1. Вміст лізоциму в цервікальному і вагінальному слизу основної групи відповідав рівням фізіологічної норми (31,32±4,53 мкг/л і відповідно 27,89±7,46 мкг/л). У хворих контрольної групи вміст лізоциму в складі вагінального біотопу залишався підвищеним 36,87±4,7 мкг/л при нормі 30,54±6,32 мкг/л, р<0,05 в цервікальному слизу і 34,12±5,6 мкг/л у вагінальному вмісті при фізіологічних показниках 28,85±6,94 мкг/л, р<0,05.

Висновки. Елімінації біоплівкових асоціацій сприяє включення в схему лікування бактеріальних вагінозів препаратів, що сприяють зниженню рН і окисленню вагінального біотопу. Для відновлення індігенної мікрофлори після очищення стінок піхви необхідне застосування мультифакторного пробіотика, що містить живі мікроорганізми нормальної вагінальної ендомікроекосистеми.

Література:

1. Клінічний протокол з акушерської та гінекологічної допомоги «Інфекції, що передаються статевим шляхом», затверджений наказом МОЗ України від 15.12.2003. № 582.

2. Мавзютов А.Р. Бактериальный вагиноз: этиопатогенетические аспекты. / А.Р. Мавзютов, К.Р. Бондаренко, В.М. Бондаренко // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – N 6. – С. 93-100.

 3. Титов В.Н. Липополисахариды грамотрицательных бактерий как экзогенные патогены. Транслокация бактерий in vivo, воспаление и патология сердечно-сосудистой системы / В.Н. Титов, С.Ф. Дугин, К.Л. Коткин. –М.: Клиническая лабораторная диагностика. 2005. – № 8 – С. 23-38.

 4. Плахова К.И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с Atopobiumvaginae, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК-чипов (клинико-лабораторное исследование). Автореф. дис. на соискание учен. степ. канд. мед. наук.: спец. 14.00.11. «Кожные и венерические болезни”/ К.И. Плахова. – М., 2007. – 19 с.

5. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999; 284: 1318-22.

6. Tetz V.V. The effect of antimicrobial agents and mutagen on bacterial cells in colonies. Med Microbiol. Lett., 1996; 5:426-36.

7. O’Toolе G.A., Kaplan H.B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. Ann. Rev. Microbiol. 2000; 54: 49-79.

8. Shah K.D., Spoering A.N., Lewis K.K. Specialized persister cells and the mechanism of multidrug tolerance in Escherichia coli. J Bacteriol 2004; 186: 8172-80.

9. Sandoe J. et al. Measurement of ampicillin, vancomycin, linezolid and gentamicin activity against enterococcal biofilms, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2006; 57: 767-70.

10. Hancock V., Ferrieres L., Klemm P. Biofilm formation by asymptomatic and virulent urinary tract infectious Escherichia coli strains. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2007; 51: 212-9.

11. Ehrlich G.D. et al. // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2005. – V. 437. – P. 20.

12. Dowd S.E. et al. // BMC Microbiol. – 2008. – V. 8. – P. 43.

13. Watnick P., Kolter R., Biofilm, city of microbes. J. Bacteriol. 2000;182: 2675-9.