

Обоснование одновременного сочетанного лечения бактериального вагиноза

А.Л.Тихомиров✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

✉ул. Делегатская, 20/1, МГМСУ, Москва, 127473. tikhomiroval@yandex.ru

Резюме

На основании анализа актуальных научно-исследовательских данных в обзорной статье обоснована возможность повышения эффективности комбинированного лечения бактериального вагиноза путем совместного использования орального пробиотика и локальной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: биоценоз влагалища; бактериальный вагиноз; инфекционные биопленки; первый пероральный пробиотик.

Для цитирования: Тихомиров А.Л. Обоснование одновременного сочетанного лечения бактериального вагиноза. Трудный пациент. 2022; 20 (1): 7–10. doi: 10.224412/2074-1005-2022-1-7-10

Rationale for Combination Treatment of Bacterial Vaginosis

Alexander L. Tikhomirov✉

A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

✉20/1 Delegatskaya st., A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 127473 Russian Federation. tikhomiroval@yandex.ru

Abstract

Based on the analysis of current research data, the review article substantiates the possibility of increasing combination treatment effectiveness in bacterial vaginosis through the synergetic use of an oral probiotic and local antibiotic therapy.

Keywords: vaginal biocenosis; bacterial vaginosis; infectious biofilms; first oral probiotic.

For citation: Tikhomirov A.L. Rationale for combination treatment of bacterial vaginosis. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2022; 20 (1): 7–10. doi: 10.224412/2074-1005-2022-1-7-10

Известно, что микробиота влагалища – это эволюционно сформированная совокупность микроорганизмов влагалища здоровой женщины, являющаяся основным протективным фактором от различных микробных возбудителей [1–3].

В состав нормального вагинального содержимого входят различные анаэробные или аэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, суммарный титр которых составляет 10^8 – 10^{12} КОЕ/мл. 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, адгезироваться на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические связи, и успешно конкурировать с факультативной и транзитной микрофлорой. Влагалищные лактобациллы способны синтезировать перекись водорода, подавляющую рост облигатных анаэробов родов *Corinbacterium*, *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* и др. Токсичность перекиси водорода значительно возрастает в кислой среде, в результате чего спектр ингибируемых микроорганизмов значительно увеличивается и распространяется на многие факультативно-анаэробные и аэробные микроорганизмы (*Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherihia coli*, *Pseudomonas ssp.*, *Candida albicans* и др.). Важным защитным фактором влагалищной индигенной микрофлоры является ее способность синтезировать лизоцим и бактериоцины. В случае изменения микроэкологии влагалища и увеличении pH создаются не-

благоприятные условия для роста лактобактерий и благоприятные – для размножения бактерий, которые ассоциируются с бактериальным вагинозом [4].

Бактериальный вагиноз (БВ) является одной из наиболее распространенных причин патологических белей у женщин преимущественно репродуктивного возраста [4–6]. БВ характеризуется чрезмерно высокой концентрацией облигатных и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов при резком снижении/отсутствии молочнокислых бактерий (продуцирующих перекись водорода) во влагалище [6]. При этом численность лейкоцитов значительно не увеличивается, что в целом отражает отсутствие выраженной воспалительной реакции.

Диапазон распространенности БВ колеблется от 16 до 65% и зависит от изучаемой популяции [7–10]. Статистически значимо БВ чаще встречается у женщин до 25 лет. У женщин европеоидной расы БВ диагностируется в 5–15%, а у негроидной – 45–55% [11]. БВ, как правило, характерен для женщин, имеющих большое количество половых партнеров, практикующих нетрадиционный секс и регулярные спринцевания, начавших половую жизнь в юном возрасте [12, 13]. В амбулаторной гинекологической практике БВ обнаруживают у 15–25% пациенток, среди беременных женщин встречается в 20–46% наблюдений [14–16], у женщин с инфекциями передаваемыми половым путем – до 40%, у женщин с ВЗОМТ – в 35%, при патологических белях – до 87% [10, 16, 17].

При БВ происходит увеличение концентрации аэробных и анаэробных микроорганизмов, на этом

фоне отмечают снижение концентрации лактобацилл, что приводит к уменьшению количества молочной кислоты, снижению кислотности влагалищного содержимого и росту анаэробов, которые декарбоксилируют аминокислоты, увеличивая концентрацию аминов во влагалищном секрете. Нелетучие соли этих соединений при щелочном значении pH превращаются в летучие амины, что и обуславливает специфический неприятный запах влагалищным выделениям у пациенток с БВ [5].

В качестве основных средств терапии БВ в настоящее время считаются 5-нитроимидазолы и клиндамицин, применяемые перорально или вагинально. Они имеют примерно одинаковые показатели эффективности [18]. Однако у 10–15% женщин первоначальная противомикробная терапия не эффективна, что может быть обусловлено сформировавшимся биопленочным инфекционным процессом. Известно, что биопленки при БВ непроницаемы или плохо проницаемы для антибактериальных средств. Устойчивость бактерий в биопленках к действию антибиотиков может повышаться в 10–100 раз! [19].

Поиск эффективных путей решения проблемы антибиотикорезистентности привел к разработке новых стратегий контроля инфекций, включая использование «ассистентов» антибиотиков, которые способны частично или полностью уменьшать устойчивость микроорганизмов к противомикробным средствам. В результате установлено, что лактобактерии способны повышать чувствительность к антимикробным препаратам за счет выработки молочной кислоты, H_2O_2 и противомикробных метаболитов (ассистентов антибиотиков) [20–22]. При этом у антибиотиков есть еще один серьезный недостаток: большинство антибиотиков не обладают избирательностью в отношении патогенов и уничтожают не только патогены, но и здоровую микробиоту [23]. На этих основаниях обоснованным является вариант комбинированного лечения с использованием пробиотика, которое можно было бы назначать совместно с применением антибактериальной терапии для повышения чувствительности возбудителей инфекции и обеспечения благоприятных условий для восстановления индигенной влагалищной микрофлоры.

Для этого необходимо использование штаммов лактобацилл обладающих природной антибиотикорезистентностью. К ним относится комбинация *Lactocaseibacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14, входящих в состав перорального пробиотического препарата Вагилак Проледи [1]. Известно, что колонизация влагалища непосредственно связана с микрофлорой кишечника женщины, поэтому пероральное применение влагалищных штам-

мов лактобактерий представляет собой подход, моделирующий природные принципы [1]. Для штаммов *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 доказано, что они сохраняют жизнеспособность после прохождения через желудочно-кишечный тракт и обладают высокой колонизационной активностью в кишечнике и во влагалище [1, 24–27]. Кроме этого, установлены взаимодополняющие свойства перорально используемых лактобацилл: *L. rhamnosus* GR-1 обеспечивают выраженный антагонизм по отношению к грамотрицательной флоре влагалища и устойчивы к спермицидам; *L. reuteri* RC-14 обладают выраженным антагонизмом к грамположительной кокковой флоре и вырабатывают перекись водорода [28–30].

На протяжении более 10 лет доказывалось, что в связи с высокими адгезивными свойствами к эпителиоцитам влагалища и выраженной способностью к колонизации *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 реально улучшают клинические исходы [31–33]. Последнее масштабное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое изучение эффективности перорального пробиотика, содержащего *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 доказало его эффективность в комплексном лечении дисбиозов влагалища [34].

В 2021 г. совет экспертов «Наука и практика в области применения пробиотиков в акушерстве и гинекологии» выделил следующие ситуации, при которых пероральные пробиотики имеют преимущества над локальными: во время менструального кровотечения; при некоторых осложнениях беременности (истмико-цервикальная недостаточность, низкая плацентация); у девственниц; при отсутствии комфортных условий для интравагинального применения; при одновременном использовании топических антибактериальных и противогрибковых средств; совместное применение с антибиотиками [35].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Потопов В.А. Пробиотики в гинекологии. Очередная мода или осознанная необходимость (аналитический обзор). Зтурботою про жінку. 2015; 1: 10–15. [Potapov V.A. Probiotiki v ginekologii. Oчерednaya moda ili osozannaya neobkhodimost' [analiticheskij obzor]. Zturbotoju pro zhinku. 2015; 1: 10–15.]
2. Amabebe E., Anumba D.O.C. Female gut and genital tract microbiota-induced crosstalk and differential effects of short-chain fatty acids on immune sequelae. Front. Immunol. 2020; 11: 2184.
3. Синякова А.А., Шипицына Е.В., Будилковская О.В., Болотских В.М., Савичева А.М. Клинико-anamnestические и микробиологические предикторы невынашива-

Информация о препарате

Состав и описание

Активное вещество. Пробиотические штаммы лиофилизированных лактобактерий *Lactobacillus reuteri* RC-14®, пробиотические штаммы лиофилизированных лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus* GR-1®.

Содержание активных веществ в 1 капсуле: лактобактерий не менее 10⁹ КОЕ/капс.

Вагилак® Проледи – капсулы для восстановления и поддержания вагинальной микрофлоры у женщин.

Бактерии *Lactobacillus rhamnosus* GR-1® и *Lactobacillus reuteri* RC-14® стимулируют иммунную систему, восстанавливают естественную слабощелочную среду во влагалище (pH 3,8–4,5) и повышают устойчивость к воздействию патогенных микроорганизмов.

ВАГИЛАК® ПРОЛЕДИ (Ядран Галенски Лаборатори д.о.о.) Капсулы

Показания к применению

Рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище – источника пробиотических микроорганизмов (лактобактерий). Входящие в состав лактобактерии способствуют восстановлению и поддержанию вагинальной микрофлоры.

Способ применения и дозы

Девочкам с 10 лет и женщинам по 2 капсулы в день. Стандартная продолжительность приема биологически активной добавки к пище «Вагилак® Проледи» – 1 мес., после консультации с врачом может быть продлена.

Другие разделы – см. в инструкции по применению.



Вагилак® Проледи



Эксперт женской интимной сферы

Таргетный пробиотик с лактобактериями



Действует прицельно в интимной зоне¹



2000001149263 20.01.2022 РЕКЛАМА

www.vagilac.ru

1. ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ Вагилак® Проледи
Свидетельство о государственной регистрации: № АМ.01.07.01.003.R.000374.07.21 от 12.07.2021

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС», 121552, г. Москва,
ул. Ярецевская, д.19, блок В, этаж 13. Тел.: (495) 363-39-66, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- ния беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68 (2): 59–70.
[Sinyakova A.A., Shipitsyna E.V., Budilovskaya O.V., Bolotskikh V.M., Savicheva A.M. Kliniko-anamnesticheskie i mikrobiologicheskie prediktory nevnashivaniya beremennosti. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2019; 68 (2): 59–70. (in Russian)]
4. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения. Гинекология. 2004; 6 (2): 62–65.
[Tikhomirov A.L., Olejnik Ch.G. Bakterial'nyj vaginoz: nekotorye aspekty etiologii, patogeneza, kliniki, diagnostiki i lecheniya. Ginekologiya. 2004; 6 (2): 62–65. (in Russian)]
 5. Тихомиров А.Л., Манухин И.Б. Бактериальный вагиноз: Учебное пособие. М.: 2017; 49.
[Tikhomirov A.L., Manukhin I.B. Bakterial'nyj vaginoz: Uchebnoe posobie. Moscow: 2017; 49. (in Russian)]
 6. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА; 2012; 472.
[Kira E.F. Bakterial'nyj vaginoz. Moscow: MIA; 2012; 472. (in Russian)]
 7. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2010; 65: 462–473.
 8. Sobel J.D. Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med.* 2000; 51: 349–356.
 9. Weir E. Bacterial vaginosis: more questions than answers. *CMAJ* 2004; 171: 448.
 10. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е издание, перераб. и доп. Под ред. Г.М.Савельевой, В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 1024.
[Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya. 4-e izdanie, pererab. i dop. Pod red. G.M.Savel'evoy, V.N.Serova, G.T.Sukhikh. Moscow: GEOTAR-Media, 2015: 1024. (in Russian)]
 11. Koumans E.H., Sternberg M., Bruce C. et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004: associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis.* 2007; 34: 864–9.
 12. Donders G. Diagnosis and Management of bacterial vaginosis and other types of abnormal bacterial flora: a review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2010; 65 (7): 462–473.
 13. Bautista C.T., Wurapa E., Sateren W.B. et al. Bacterial vaginosis: a 4. synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil. Med. Res.* 2016; 3: 4.
 14. Laxmi U., Agrawal S., Raghunandan C. et al. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 64–7.
 15. Goldenberg R.L., Klebanoff M.A., Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Am J Obstet Gynecol.* 1996 May; 174 (5): 1618–21.
 16. Pastore L.M., Royce R.A. et al. Association between bacterial vaginosis and fetal fibronectin at 24–29 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 1999 Jan; 93 (1): 117–23.
 17. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 1080.
[Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo / pod red. G.M. Savel'evoy, G.T. Sukhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 1080. (in Russian)]
 18. Austin M.N., Beigi R.H., Meyn L.A., Hillier S.L. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. *J.Clin.Microbiol.* 2005; 43: 4492–4497.
 19. Смирнова А.А., Диденко Л. В., Азизбекян Р. П., Романова Ю. М., Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок. *Микробиология.* 2010; 9 (4): 435–446.
[Smirnova A.A., Didenko L. V., Azizbekyan R. P., Romanova Yu. M., Strukturno-funktional'naya kharakteristika bakterial'nykh bioplenok. *Mikrobiologiya.* 2010; 9 (4): 435–446. (in Russian)]
 20. Сгибнев А.В., Кремлева Е.А. Потенцирование активности антибиотиков метаболитами нормальной вагинальной микрофлоры. *Акушерство и гинекология.* 2017; 3: 2.
[Sgibnev A.V., Kremleva E.A. Potentsirovanie aktivnosti antibiotikov metabolitami normal'noj vaginal'noj mikroflory. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 3: 2. (in Russian)]
 21. Lee S.H. *Science Translation Medicine* 8 (329) 2016r 3. Roca I. et al. New microbes and new infections. 2016; 6: 4.
 22. UN General Assembly Resolution A/RES/71/3, 5 October 2016, A/RES/71/3 (2016) - Political eclaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance.
 23. Sullivan A., Edlund C., Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet infect. Dis.* 2001; 1: 101–14.
 24. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation *Cell.* 2014; 157 (1): 121–141.
 25. Reid G. Cervicovaginal microbiomes-threats and possibilities. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016; 27 (7): 446–454.
 26. Wei W. Microbiota composition and distribution along the female reproductive tract of women with endometriosis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2020; 19 (1): 15.
 27. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Пробиотики во время беременности и лактации: в чем польза? *PMЖ.* 2015; 17: 1038–1043.
[Plotnikova E.Yu., Zakharova Yu.V. Probiotiki vo vremya beremennosti i laktatsii: v chem pol'za? *RMZh.* 2015; 17: 1038–1043. (in Russian)]
 28. Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb. Cell Fact.* 2020; 19 (1): 203.
 29. Cheng Y., Ling Z., Li L. The intestinal microbiota and colorectal cancer. *Front. Immunol.* 2020; 11. Article ID 615056.
 30. Байрамова Г.Р. и др. Нарушение микробиоценоза влагалища и пути его коррекции: взаимодействие науки и практики. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2021; 9 (1): 44–51.
[Bajramova G.R. i dr. Narushenie mikrobiotsenoza vlagalishcha i puti ego korrektsii: vzaimodejstvie nauki i praktiki. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2021; 9 (1): 44–51. (in Russian)]
 31. Reid G. et al. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001; 30 (1): 49–52.
 32. Gardiner G.E. et al. Oral administration of the probiotics combination Lactobacillus Rhamnosus GR-1 and of Lactobacillus Reuteri RC-14 for human intestinal applications. *International Dairy Journal.* 2002; 12 (2–3): 191–196.
 33. Reid G. et al. Oral use of Lactobacillus Rhamnosus GR-1 and of Lactobacillus Reuteri RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003; 35 (2): 131–134.
 34. Vujic G. Efficacy of oral applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study Goran. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 168 (10): 75–79.
 35. Совет экспертов «Наука и практика в области применения пробиотиков в акушерстве и гинекологии». *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2021; 9 (2): 10–20.
[Sovet ekspertov «Nauka i praktika v oblasti primeneniya probiotikov v akusherstve i ginekologii». *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2021; 9 (2): 10–20. (in Russian)]

Информация об авторе / About the author

Тихомиров Александр Леонидович – д.м.н., профессор; профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1462-4987

Alexander L. Tikhomirov – D.Sc. in medicine, Professor; A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1462-4987

Статья поступила / The article received: 04.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022