



О.Ю. Туркевич

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Деякі питання етіопатогенетичного обґрунтування комплексного лікування бактеріального вагінозу

### Ключові слова

Бактеріальний вагіноз, трихомоноз, рН, біоценоз, інтерферон- $\alpha$ , HSV, HPV.

За даними ВООЗ, найчастішими збудниками урогенітальних інфекцій є *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans* [7, 12]. У вітчизняній та зарубіжній літературі наведено доволі суперечливі дані щодо поширення урогенітальних інфекцій [2, 13, 15]. Крім того, залишаються не до кінця з'ясованими питання етіопатогенезу і клінічної картини вірусної та бактеріальної асоціацій.

Бактеріальний вагіноз і трихомоноз залишаються однією з найдискутабельніших проблем серед спеціалістів, що вивчають захворювання, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ). Одні вважають, що урогенітальний трихомоноз є однією з головних причин формування хронічного запалення сечостатевого каналу [7, 12, 13, 15], інші ж схильні розцінювати *Trichomonas vaginalis* як сапрофітну флору. Бактеріальний вагіноз — найчастіша причина патологічних виділень — може з'явитися у жінки в будь-який період життя та бути як пов'язаним зі статевим життям, так і ні, хоча сексуальні партнери не інфікуються. Об'єктивно бактеріальний вагіноз не є захворюванням, що передається статевим шляхом, його доцільніше розглядати як дисбіоз піхви.

На думку більшості профільних фахівців, нині методологічний підхід до лікування бактеріального вагінозу та сечостатевого трихомонозу має бути спрямований на раціональне застосування і комбінованої системної, і місцевої етіотропної та патогенетично обґрунтованої терапії. Це пояснюється тим, що в разі запалення сечостатевого каналу інфекційної етіології, зокрема й трихомонадної, змінюються фізичні та хімічні

характеристики піхвового середовища (рН, температура, гідратація, кисневий потенціал, рівень гормонів), що істотно впливає на кількісний та якісний склад піхвової мікрофлори. Крім того, інфекція порушує її фізіологічний склад, що створює сприятливі умови для розмноження патогенних мікроорганізмів. Тому тактика лікування хворих з урогенітальними інфекціями насамперед повинна бути спрямована на ерадикацію не тільки специфічних збудників, а й різноманітної супутньої патогенної мікрофлори, що запобігатиме ускладненням і рецидивам. Терапія при бактеріальному вагінозі повинна передбачати відновлення нормальної вагінальної мікрофлори та фізіологічне функціонування органів і тканин сечостатевого каналу.

За статистичними даними останніх років, показники захворюваності на бактеріальний вагіноз та сечостатевий трихомоноз в Україні стабільно високі [1, 4, 6, 12, 14].

Можливість поглинання трихомонадами низки патогенних мікроорганізмів (танк-ефект), зокрема хламідій, гонококів та інших, значно утруднює виявлення цих інфекційних агентів [1, 2, 4].

Патологічні виділення з піхви є однією з головних причин звернення жінок до лікаря. Під час обстеження у таких пацієнток часто виявляють ЗПСШ, і в цих випадках тактика лікаря чітко визначена відповідними рекомендаціями. Значно складніша ситуація з пацієнтками, що скаржаться на виділення з піхви, при яких відсутній безумовний патогенний мікроорганізм, а також гриби роду *Candida*. Класичним прикла-

дом таких станів і причиною патологічних виділень з піхви є порушення нормального мікробного складу вагінального вмісту — бактеріальний вагіноз (БВ). БВ виявляють, за різними даними, в 4,9–36 % пацієнок з виділеннями, зокрема і в 20–25 % вагітних (Європейські рекомендації щодо ЗПСШ, 2004). У структурі захворювань репродуктивної системи БВ реєструють у 40–60 % випадків. Етіологічних агентів, що призводять до розвитку БВ, до кінця не вивчено, однак беззаперечною є полімікробна етіологія цього стану. БВ, особливо якщо він тривалий, підвищує ризик розвитку запальних захворювань органів малого таза, створює серйозні проблеми після гінекологічних оперативних втручань. Крім того, БВ може стати причиною ускладнень вагітності й пологів (невиношування вагітності й передчасні пологи). Описано випадки, коли БВ призводив до розвитку хоріоамніоніту, післяродового ендометриту, внутрішньоутробного інфікування плоду, перитоніту. БВ є чинником ризику зараження ЗПСШ і ВІЛ-інфекцією.

Важливим фактором, який також сприяє поширенню трихомонозу, є зниження чутливості трихомонад до низки етіотропних препаратів. Протягом останніх 30 років чутливість трихомонад до етіотропних препаратів загальної дії — похідних нітроїмідазолу (метронідазол, тинідазол, орнідазол) зменшилася в десятки разів [6, 7, 10, 17]. Однією з важливих причин рецидивів урогенітальної інфекції є нераціональне використання препаратів для комплексного лікування [17] та, на нашу думку, недостатня увага до застосування методів місцевої терапії, спрямованої на усунення патогенетичних причин розвитку хвороби.

Тактика лікування при бактеріальному вагінозі має забезпечувати повне етіологічне вилікування та запобігати ускладненням і рецидивам хвороби. Підвищення ефективності терапії потребує розроблення нових, удосконалених методів, зокрема шляхом комплексного застосування препаратів системної та місцевої дії.

Більшість методів діагностики цих хвороб не відповідає повною мірою вимогам сучасної медицини. Зокрема, це пов'язано з біологічними особливостями деяких збудників, що обмежує застосування комплексу бактеріологічних і імунологічних методів та змушує дослідників створювати нові, значно ефективніші діагностичні методи.

Важливими питаннями, що потребують поглибленого вивчення, є стан піхвового середовища і склад піхвової мікрофлори, а також дослідження комплексу чинників, які впливають на ви-

никнення бактеріального вагінозу та формування колонізаційної резистентності піхви при розвитку запального процесу трихомонадної етіології [1, 2, 9].

На думку більшості авторів у розвитку рецидивів урогенітальної інфекції надзвичайно важливе значення мають насамперед складні взаємозв'язки і взаємовплив макро- та мікроорганізму [2, 4, 6, 10]. Особливості структури мікроорганізмів, метаболічних процесів, форм паразитування визначають їхню реактогенність, призводячи до недостатньої імунологічної відповіді з боку макроорганізму і розвитку різних видів мімікрії з тривалим інфікуванням організму, сприяючи хронізації процесу з проліферативними і прогресуючими деструктивними явищами та дисплазією епітелію, лікування яких тільки системними препаратами не дає очікуваних результатів [4].

Разом з тим останнім часом унаслідок мінливості біологічних особливостей збудника та імунологічної реактивності організму людини типова клінічна картина захворювань, що передаються статевим шляхом, у деяких випадках зазнала змін (патоморфоз), і це суттєво ускладнює своєчасну та достовірну діагностику, а також методологічні підходи до тактики лікування змішаних урогенітальних інфекцій [1, 3, 4, 5, 7, 14–17].

Таким чином, це визначає потребу в подальшому вивченні особливостей патогенезу і клінічного перебігу бактеріального вагінозу та мікст-трихомонадної інфекції у жінок, а також розробленні нових, удосконалених алгоритмів та методів діагностики і патогенетично-обґрунтованих схем лікування.

Розвиток і характер перебігу різних запальних процесів значною мірою визначається станом реактивності організму. Інвазія інфекційного агента у внутрішнє середовище організму також активізує захисні та адаптаційні реакції.

В умовах високих значень рН виникають сприятливі умови для колонізації сечостатевої системи патогенними мікроорганізмами, а також загострення вірусної інфекції прихованого перебігу. Змішані інфекції або інфекції, що розвинулися на тлі вираженого дисбалансу складу мікроценозу піхви, спостерігаються в 20–30 % випадків клінічно виражених інфекцій піхви.

БВ негативно позначається на якості життя жінок. Показано, що за тривалих і рясних виділень з піхви у пацієнок можливий розвиток психосоматичних порушень, у 1/3 випадків знижується працездатність, порушуються статеві і репродуктивні функції, погіршується якість життя.

За даними деяких авторів, особливістю БВ є його схильність до рецидивування після лікування, що спостерігають до 50 % випадків.

Класичними методами лабораторного обстеження під час встановлення діагнозу БВ є культуральне дослідження матеріалу, взятого із заднього склепіння піхви, і мікроскопічне дослідження мазка.

### Матеріали та методи

Жінкам з вираженими симптомами трихомонозу, з його малосимптомним перебігом виконували такі лабораторні обстеження: мікроскопію (wet-mount, світлова із забарвленням за Романовським – Гімзою, за Грамом, метиленовим синім, Рараніколау (Папаніколау), імунофлуоресцентна), ІФА-діагностику на наявність IgG (Elisa), ПЛР. Контрольну групу становили 20 здорових жінок. Використано ліцензоване програмне забезпечення для виконання статистичного аналізу, обладнання та реактиви сертифікованої лабораторії УНІЛАБ (Львів). Усіх пацієнтів було поінформовано про те, які саме обстеження їм виконуватимуть і з якою метою, на що отримано добровільну згоду.

### Результати та обговорення

Проведено клініко-лабораторне обстеження 120 жінок віком від 17 до 65 років. У 80 (80 %) хворих клінічно і лабораторно (відповідно до критеріїв Амсела) встановлено діагноз бактеріального вагінозу (І група), у решти 20 пацієнток ознак БВ не виявлено, як єдину можливу причину патологічних виділень при культуральному дослідженні виявлено генітальні мікоплазми (*U. urealyticum* та/або *M. hominis*; ІІ група).

Під час обстеження пацієнток зі скаргами на виділення з піхви ( $n = 100$ ) з використанням мікроскопії мазка, забарвленого за Грамом, і культуральних методів дослідження ідентифіковано 14 різних умовно-патогенних мікроорганізмів, а в групі контролю (група ІІІ,  $n = 20$ ) – 7 різних мікроорганізмів. Окремо було виділено ІV групу ( $n = 20$ ) – пацієнтки, у яких, крім БВ, підтверджено ще й урогенітальний трихомоноз. У хворих на БВ (група І,  $n = 80$ ) найчастіше ідентифікували мікроорганізм, що часто асоціюється з цією хворобою, – *G. vaginalis* в 55 (68,7 %) випадках. Також у групі І доволі часто виявляли мікроорганізми, що, на нашу думку, теж асоціюються з БВ, – *T. hominis* і *T. tenax* у 52 (64,95 %) випадках. Дещо рідше ідентифікували інші мікроорганізми: *U. urealyticum* у 41 (51,5 %) випадку, *Mobiluncus spp.* – у 30 (37,5 %) та *M. hominis* – у 25 (31,2 %). Простежувалося зростання частоти *Corynebacterium spp.* і *Staphylococcus epidermidis* – у 50 (62,5 %) випадках. Причому в ІІ і ІІІ групах *Corynebacterium spp.* також знаходили: у 15 (75 %) і 11 (55 %) пацієнток відповідно ( $p > 0,05$ ). Тоді

як *Staphylococcus epidermidis* у ІІ і ІІІ групах виявляли рідше – у 6 (30 %) і 7 (35 %) хворих відповідно ( $p = 0,004$ ). Лише в І групі *Staphylococcus spp.* ідентифіковано у 8 (10 %) пацієнток. Представника кишкової мікрофлори *E. coli* відносно однаково виявляли в усіх трьох групах ( $p > 0,05$ ). У ІІ групі, окрім виявлених під час культурального дослідження в 100 % випадків генітальних мікоплазм (*U. urealyticum* і *M. hominis*), зафіксовано достовірно більше випадків виявлення представника кишкової мікрофлори *Enterococcus faecalis* – у 14 (70 %) хворих ( $p = 0,008$  порівняно з групами І і ІІІ). Також вірогідно частіше у групі ІІ порівняно з групою І знаходили *Staphylococcus saprophyticus* – у 6 (30 %) пацієнток ( $p = 0,001$ ).

У групах ІІ і ІІІ не виявляли мікроорганізмів, характерних для БВ (група І): *G. vaginalis* і *Mobiluncus spp.* Представників нормальної мікрофлори піхви – *Lactobacillus spp.* – ідентифікували з відносно низькою частотою в усіх групах ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, за даними культурального дослідження піхвового вмісту визначено спектр найбільш умовно-патогенних мікроорганізмів, що часто виявляються: для групи І – *G. vaginalis*, *T. hominis*, *T. tenax*, *U. urealyticum*, *Mobiluncus spp.*, *M. hominis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus spp.*; для групи ІІ – *U. urealyticum*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*; часто ідентифікували в усіх групах *Corynebacterium spp.*, *E. coli*.

Дослідження рН піхвового середовища показало, що у 89 % хворих воно було лужним, а в 11 % – кислим.

Було проведено дослідження первинного тла показників імунного статусу хворих на БВ.

Результати засвідчили зниження відносного і абсолютного вмісту Т-лімфоцитів. Показники В-лімфоцитів статистично вірогідно не змінювалися.

Також вивчено деякі субпопуляції Т-лімфоцитів, що виконують функції Т-хелперів і Т-супресорів.

Проведені дослідження свідчать про зниження відносного і абсолютного вмісту Т-лімфоцитів, що мають супресорно-кілерні властивості й відповідно зниження співвідношення теофілінрезистентних/теофілінчутливих клітин. Ці порушення супроводжуються зменшенням кількості моноцитів, еозинофілів, а також прискоренням ШОЕ.

На сьогодні доведено, що у протиінфекційному захисті, зокрема і при інфекційних ураженнях сечостатевого каналу, певну роль відіграє система імуноглобулінів, яка забезпечує утворення антитіл до антигенів збудників.

Враховуючи здатність IgM до аглютинації і високу комплементзв'язну активність, можна припускати, що імунна відповідь, яка супроводжується зростанням їхнього рівня, є показником імунної недостатності.

За результатами досліджень, вміст IgA у сироватці крові хворих на БВ не був вірогідно підвищеним.

Виявлене підвищення вмісту IgG у сироватці крові хворих є опосередкованим свідченням розвитку алергізації організму.

Також було досліджено показник імуноглобулінів А, М, G у слизовій оболонці шийки матки. Ці імуноглобуліни визначають локальну резистентність до інфекційних агентів.

У більшості хворих спостерігалось вірогідне зниження вмісту IgA у слизовій цервікального каналу порівняно з практично здоровими жінками.

Рівень IgG у слизовій оболонці шийки матки хворих вірогідно збільшувався, а показник вмісту IgM практично не змінювався.

Таким чином, результати показників стану місцевого імунітету у хворих корелювали з рівнями імуноглобулінів у сироватці. Зокрема, те, що показник IgA у сироватці не зростав, вказувало на зниження місцевого імунітету.

Однією з суттєвих причин рецидивів урогенітальної інфекції може бути стан імунного статусу макроорганізму, оскільки в абсолютній більшості пацієнток із хронічним перебігом хвороби були позитивними лабораторні показники у вигляді високих титрів IgG, що свідчать про вірусні захворювання герпетичної групи та папіломавірусної інфекції в анамнезі. Окрім того, в більшості пацієнток із вираженими явищами бактеріального вагінозу та відповідною мікроскопічною картиною в мазках і підтвердженими лабораторно змінами імунного статусу (результати імунологічних обстежень показували зсуви, що свідчили про вторинний імунодефіцит) ми знайшли підтвердження інфікування вірусами герпетичної групи (методом ІФА, ППФ та ПЛР) та папіломавірусом людини типів 16, 18, 31, 33, 35 (методом ПЛР). Обов'язково хворим призначали «Еберон- $\alpha$ » (інтерферон- $\alpha 2b$ ) в ін'єкціях по 3 млн ОД 1 раз/добу щоденно або через день внутрішньом'язово разом 10 ін'єкцій та препарат «Вірогель» (інтерферон- $\alpha 2b$  в гелі) для місцевого застосування.

Жінкам IV групи призначали нітроїмідазольні препарати (орнідазол, тинідазол, секнідазол).

У пацієнток з порушеннями вагінальної мікрофлори, зокрема і бактеріальним вагінозом різ-

ної етіології, до останнього часу не приділяли уваги станові мікробіоценозу кишечника. Однак це питання є дуже важливим, що обґрунтовується взаємозв'язком між кишечником і піхвою, в тому числі з урахуванням їхньої анатомічної близькості й можливості підселення умовно-патогенних мікробів з прямої кишки в піхву.

Комплексна терапія обстежених включала препарати для нормалізації біоценозу слизових оболонок піхви («Вагісан» по 1 таблетці 2 рази на добу 30 днів), травного каналу («Біогая» по 1 таблетці 2 рази на добу 30 днів) та рН піхви (гель Intim-Aid протягом 2–3 міс). Доцільність застосування препаратів «Вагісан» та «Біогая» обумовлена потребою нормалізації складу кишкової та піхвової мікрофлори, порушеної під час попереднього прийому протитрихомонадних препаратів і антибіотиків, а також з метою запобігання розвитку вторинного дисбактеріозу. Досягнення терапевтичного ефекту забезпечується складовими компонентами цих препаратів.

Після завершення лікування всі хворі підлягали комплексному клініко-лабораторному обстеженню на предмет етіологічного та клінічного виліковування. Проводили також дослідження на наявність нормальної піхвової мікрофлори, зокрема лактобактерій (палички Додерляйна) та визначали рН піхвового середовища. Крім того, всі пацієнтки на етапі диспансерного обстеження після завершення курсу лікування підлягали контрольному інструментальному і спеціальному лабораторному обстеженню.

## Висновки

При БВ і трихомонадній інфекції, поєднаній з іншими неспецифічними збудниками, а також деякими специфічними, до схем лікування потрібно вводити засоби нормалізації біоценозу як місцевого, так і загального, та місцеві препарати, що нормалізують рН піхви, є сенс призначати їх на значно довший час, ніж медикаментозну терапію.

У випадках вірусної персистенції, при якій у силу впливу хронічної вірусної інфекції — герпетичного і особливо папіломавірусного походження — на стан імунної системи добрий результат дає попереднє призначення інтерферонів- $\alpha 2b$ , зокрема в нашому випадку «Еберону- $\alpha$ » та «Вірогелю», поєднане зі специфічною протимікробною терапією у разі потреби та засобами нормалізації біоценозу як місцевого, так і загального («Вагісан», «Біогая»), та місцевими препаратами, що нормалізують рН піхви в усіх випадках без винятку.

## Список літератури

1. Базарнова М.А., Морозова В.Т. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Клиническая биохимия. Ч. 3.— К.: Вища школа, 1990.— 319 с.
2. Борис Ю.Б. Хронічні інфекційні запальні захворювання чоловічих статевих органів (імунопатогенез, діагностика, лікування): Автореф. дис. д-ра м. н. 14.01.06. Ін-т урології та нефрології АМН України.— К., 2001.
3. Головкін А.В., Комплексна терапія хворих на трихомоніаз етіотропними препаратами з корекцією всмоктування у поєднанні з місцевими лікарськими формами (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2001.
4. Гречанська Л.В. Клініко-епідеміологічна характеристика та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, у ВІЛ-інфікованих: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Харків, 2006.
5. Дюдюк А.Д. Комплексно-диференційована терапія і диспансеризація хворих з рецидивами урогенітальних інфекцій (хламідіоз, трихомоноз, уреаплазмоз, кандидоз, бактеріальний вагіноз): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2003.
6. Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. В.А. Молочкова, О.И. Иванова, В.В. Чеботарева.— М.: Медицина, 2006.— 632 с.
7. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Федорич П.В., Скляр С.І. Шкірні та венеричні хвороби: Навчальний посібник.— Нова книга, 2006.— 424 с.
8. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник.— М.: Медицина, 1987.— 368 с.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной.— М.: Литтерра, 2005.— 882 с.
10. Романкова О.І. Діагностика і лікування сечостатевого трихомоніазу в жінок з урахуванням показників стану піхвового середовища та клінічного перебігу захворювання: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2005.
11. Сенчук Л.О. Комплексна терапія хронічних форм урогенітального хламідіозу з урахуванням порушень біохімічного гомеостазу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 2 (25).— 2007.— С. 111.
12. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей.— М.: Медицина.— 2005.— Т. 2.— 544 с.
13. Bowden F., Garned G. Trichomonas vaginalis epidemiology parametrising and analysing a model of treatment interventions // Sex. Transm. Infect.— 2000.— Vol. 76.— P. 248–256.
14. Huppert J.S., Batteiger B.E., Braslins P. et al. Use of an immunochromatographic assay for rapid detection of Trichomonas vaginalis in vaginal specimens // J. Clin. Microbiol.— 2005.— N 43 (2).— P. 684–687.
15. Kucinskient V., Sutaite I., Valiukevicieni S. et al. Prevalence and risk factors of genital Chlamydia trachomatis // Medicina (Kaunas).— 2006.— Vol. 42, N 10.— P. 885–894.
16. Patel S.R., Wiese W., Patel S.C. et al. Systematic review of diagnostic tests for vaginal trichomoniasis // Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.— 2000.— Vol. 8 (5–6).— P. 248–257.
17. Riggs M.A., Klebanoff M.A. Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis // Clin. Obstetr. and Gynecol.— 2004.— Vol. 47 (4).— P. 796–807.

А.Ю. Туркевич

## Некоторые вопросы этиопатогенетического обоснования комплексного лечения бактериального вагиноза

В мире ежегодно регистрируют множество больных с урогенитальными инфекциями. Важным является применение у женщин методов местной терапии, прежде всего с целью возобновления биоценоза влагалища и адекватного уровня рН, наряду с этиотропным лечением и терапией препаратами системного влияния на нормализацию различных составляющих гомеостаза. Для лечения этих заболеваний целесообразно использовать средства нормализации рН влагалища, местные и системные пробиотики в зависимости от данных клиники и лабораторной диагностики. В определенных случаях, описанных в статье, целесообразно использование интерферона-альфа.

О.Yu. Turkevych

## Some questions of etiopathogenetic explanation of the complex treatment of bacterial vaginosis

A lot of patients with urogenital infections are registered in the world. Important is application of methods of local therapy for the women, above all things with the purpose of proceeding in the biocenosis of vagina and adequate level of pH, next to etiotropic treatment. Topical and systemic remedies for normalizing of biocenosis – probiotics and topical remedies for normalizing of pH level gives us good result. In some cases, described in the article, interferon-alfa is necessary to use in the treatment.