

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ КАК ПРИЧИНА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ И ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

В.А. Анохин, С.В. Халиуллина

Кафедра детских инфекций (зав. — проф. В.А. Анохин) Казанского государственного медицинского университета

В последние десятилетия мощные техногенные воздействия на современные экосистемы, внедрение в практику медицины достижений фармакологии привели к значительным изменениям как самого биоценоза человека, так и этиологической структуры всей инфекционной патологии. На смену традиционным патогенным возбудителям, ответственным за развитие инфекционных болезней, пришли условно-патогенные микроорганизмы, ранее проявлявшие свои болезнетворные свойства сравнительно редко. Как число, так и характеристика патологических свойств вновь описываемых микробов быстро растут. При этом появляются сообщения о возможном участии ранее известных, “нормальных” микроорганизмов в патологии человека [3, 4]. Сфера современной инфекционной патологии стала все больше смещаться в сторону экологических проблем медицины, когда все вопросы, начиная с определения этиологии болезненного процесса и заканчивая лечением пациента, предполагают учет многих составляющих микробиоценоза. Уже сейчас очевидно, что спектр такого рода заболеваний не ограничивается традиционно известным в этом плане дисбактериозом кишечника.

К примерам подобного рода следует отнести и бактериальный вагиноз (БВ) — состояние, этиологически и патогенетически обусловленное развившимся дисбалансом микрофлоры влагалища [16, 26]. По данным зарубежной статистики, БВ стал в последнее время широко распространенной патологией: показатель заболеваемости колеблется от 30 до 61% среди небеременных женщин репродуктивного возраста [9]. Поэтому реально существующая опасность развития такого грозного осложнения БВ у беременной, как преждевременное рождение ребенка, позволяет рассматривать это состояние как серьезную проблему здравоохранения [1, 4].

Согласно определению, принятому на Международной конференции по БВ, “бактериальный вагиноз — инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа, характеризующийся чрезмерно высокой концентрацией облигатно-анаэробных микроорганизмов и резким снижением содержания лактобацилл в вагинальном отделяемом или их отсутствием” [7]. Фактически микробиологической основой БВ является изменение состояния влагалищной флоры, в составе которой преобладающие в норме лактобациллы заменены “коктейлем” микроорганизмов [9, 11].

О микроорганизмах, населяющих слизистые оболочки женских половых органов, упоминается со второй половины прошлого столетия [1, 3, 4]. Однако исследование видового состава и количественных соотношений различных представителей микрофлоры, в частности влагалищного биотопа, до последнего времени практически не проводились. Лишь сравнительно недавно появились публикации, посвященные этим аспектам изучаемой проблемы [4, 8, 9, 26].

Сообщение о БВ впервые было сделано Gardner и Dukes почти 45 лет назад [9]. Они описали микроорганизм, чаще всего вызывающий симптомокомплекс этого синдрома (*Haemophilus vaginalis*, позднее *Gardnerella vaginalis*), и предложили его современное название. Тем не менее до настоящего времени еще продолжают дискуссии как о правомочности и корректности термина “бактериальный вагиноз”, так и о вызывающих его причинах. По мнению ряда авторов [21, 26], только микробная ассоциация *G. vaginalis*, анаэробных бактерий и *M. hominis*, является патологической основой БВ. Другие специалисты считают [3], что БВ — потенциально любой клинически манифестный дисбиоз влагалища. Причем процесс в данном случае не имеет прямой связи с конкретным этиологическим фактором. Так, у женщин с БВ в 60% случаев в качестве доминирующей флоры обнаружены бактероиды, в 50% — пептококки, и *G. vaginalis* регистрировалась в результатах исследования не чаще, чем у здоровых женщин.

На сегодняшний день достаточно точно установлено, что отделяемое влагалища в норме содержит в 1 мл около 10^5 — 10^8 микроорганизмов. Факультативные анаэробы — H_2O_2 -продуцирующие лактобациллы преобладают в составе микрофлоры влагалища здоровых женщин детородного возраста. Они составляют 90—95% всех микроорганизмов и определяются у здоровых женщин в высокой концентрации (10^6 — 10^8 КОЕ/мл) [1, 6]. На долю других видов микробов приходится не более 5—10% общей вагинальной флоры: это дифтероиды, стрептококки, стафилококки, кишечная палочка, гарднерелла, облигатные анаэробы [8, 11]. Высокая концентрация таких кислотпродуцирующих микроорганизмов, как лактобактерии и бифидобактерии, формирует во влагалище женщины естественный барьер бактериальной защиты [1, 12]. Он и играет определяющую роль в нормальном функционировании экологической вагинальной ниши. Очевидно, что снижение уровня этих микробов под воздействи-

ем различных эндогенных и экзогенных факторов будет способствовать подавлению их барьерной функции и, как следствие, массивному росту условно-патогенной флоры — фактически возникновению БВ.

В большинстве случаев слизистая влагалища здоровых женщин колонизирована высокоактивными H_2O_2 -продуцирующими лактобациллами. Лактофлора больных с БВ не обладает достаточной способностью продуцировать перекись водорода, подавляющую рост патогенных микроорганизмов. При БВ концентрация таких микроаэрофильных бактерий, как *G. vaginalis*, повышается в 100, а анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides sp.*, *Peptococcus sp.*) — в 1000 и более раз [1,25]. Фактически общая концентрация бактерий во влагалище возрастает до 10^{11} в 1 мл [3]. Отсюда высокая бактериальная обсемененность, наряду с изменением видового состава микробного пейзажа влагалища, является второй необходимой составляющей патогенеза как основных проявлений, так и осложнений БВ.

Дефицит бактериальной продукции биологически активных соединений кислорода приводит к развитию целого каскада изменений в микробном пейзаже влагалища при БВ. Уменьшение содержания молочной кислоты, продуцируемой факультативными лактобациллами, ведет к повышению pH влагалища, что в свою очередь стимулирует рост анаэробных микроорганизмов [19, 20]. При увеличении числа анаэробов возрастает количество продуцируемых ими бактериальных аминов. Летучие амины (кадаверин, фениламин, тирамин, путресцин, гистамин, изобутиламин) обуславливают типичный для БВ “рыбный запах” влагалищного секрета [8, 12]. Бактериальные полиамины совместно с образующимися во влагалище органическими кислотами (уксусной и янтарной) оказывают цитотоксическое действие на клетки эпителия, вызывая их отторжение [1, 12], что, в свою очередь, приводит к появлению обильного вагинального отделяемого.

Описанная выше последовательность изменений не является строго обязательной. БВ может возникнуть у женщин и при наличии в их влагалище достаточного числа H_2O_2 -продуцирующих лактобацилл. Это позволяет предполагать существование целого ряда дополнительных факторов, провоцирующих развитие заболеваний у пациенток данного контингента [12].

Существуют значительные различия в образцах влагалищной микрофлоры среди женщин различных этнических групп. Самый высокий уровень потенциально патогенных микроорганизмов наблюдался у женщин негроидной расы, а самый низкий — у женщин азиатско-тихоокеанских островов. Более того, как показали сравнения, различия в возрасте, семейном положении, уровне образования, времени начала половой жизни, наличие или отсутствие вредных привычек, не оказывают существенного влияния на частоту развития БВ и его рецидивов [9, 12].

Манифестация БВ, как правило, регистрируется во время менструации и довольно часто разрешается спонтанно в середине цикла [9, 15]. Массивный рост возбудителей, ответственных за возникновение данного патологического состояния, возможен при использовании женщиной с терапевтической или профилактической целью лекарственных препаратов, подавляющих активность “нормальной флоры” влагалища [3, 4].

Клиника БВ неоднократно описана и хорошо известна. Как правило, постановка диагноза не вызывает серьезных затруднений и базируется на наличии трех или более из следующих объективных критериев: белые влагалищные выделения с неприятным рыбным запахом; положительный аминный тест; высокий показатель вагинального pH (выше 4,5), а также наличие “ключевых клеток” при микроскопии [1, 9]. При этом “ключевые клетки” (clue cells) — клетки эпителия влагалища, плотно покрытые грамвариабельными палочками, обнаруживаются при бактериоскопии влагалищного содержимого у 70—90% женщин с БВ [34]. Сравнительные исследования показали, что чувствительность микроскопического выявления “ключевых клеток” составляет 97%, а специфичность — 83% [24].

По данным J.L.Thomason [33], дополнительными признаками БВ при бактериоскопии мазков служат количественное преобладание эпителиальных клеток над лейкоцитами, обнаружение менее 5 лактобацилл в поле зрения.

Для экспресс-диагностики БВ может быть использован также диаминоновый тест, чувствительность которого составляет 94%, а специфичность — 84% [24]. Газожидкостная хроматография влагалищного отделяемого тоже является потенциально пригодной для диагностики БВ тестом. При этом обнаруживаются летучие жирные кислоты как продукты метаболизма бактерий [1,28]. При БВ во влагалищном содержимом увеличиваются концентрации сукцината, бутирата, ацетата и пропионата, а количество лактата, продуцируемого лактобациллами, снижается. Высокое (более 0,4) соотношение сукцинат/лактат может служить диагностическим признаком БВ.

Предложен экспресс-тест на основе оценки пролинаминопептидазной активности влагалищного секрета: при БВ она повышается за счет энзимов, продуцируемых анаэробами [32].

В связи с трудностью культивирования представителей влагалищной флоры на многокомпонентных питательных средах культуральный способ диагностики БВ практически не используется.

Сравнительные исследования результатов трех тестов — микроскопии мазков вагинального секрета, окрашенных по Граму, газожидкостной хроматографии и посева отделяемого влагалища — показали, что традиционный метод окраски мазков по Граму является наиболее доступным и информативным в плане диагностики БВ [20]. Он недорог и прост в постановке [14, 30].

Наличие БВ у беременной расценивается в настоящее время как фактор высокого риска

преждевременных родов. Установлена прямая связь между фактом развития БВ и высокой частотой преждевременного отхождения околоплодных вод [1, 15]. В том случае, когда БВ развивается в первые недели беременности, вероятность самопроизвольного аборта или преждевременных родов значительно возрастает — примерно в 5 раз [17, 22].

БВ в любом триместре беременности увеличивает риск перинатальных осложнений [15]. В частности, существует достоверная связь этого состояния с высокой частотой послеродовых осложнений, инфицированием плода и даже развитием заболевания у новорожденного [27]. Результаты целого ряда исследований установили связь БВ с преждевременным рождением и низкой массой новорожденного [5].

Особенностью условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), относящихся к нормальной микрофлоре человека, является общность некоторых их антигенов с тканевыми антигенами организма хозяина [5, 15]. Массивное размножение таких организмов может привести к патологии, прямо не связанной с развитием воспалительного процесса. В частности, фосфолипазы бактериоидов и ряда других УПМ аналогичны тканевым фосфолипазам амниоального эпителия — биохимическим триггером родовой деятельности [4, 11, 12]. В условиях восходящего инфицирования околоплодных вод такими группами микроорганизмов, как бактериоиды, гарднереллы, уреоплазмы, грамтрицательные энтеробактерии, развивается так называемый синдром инфекции околоплодных вод (амниона) [1, 4, 13]. При этом микроорганизмы начинают интенсивно размножаться в околоплодных водах — ареактивной ткани. При их накоплении выделяется большое количество бактериальных фосфолипаз, ведущих к высвобождению арахидоновой кислоты и выделению простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ из тканевых фосфолипидов амниоального эпителия, что приводит к развитию родовой деятельности при любом сроке беременности [1, 11].

По мнению Н.А. Minkoff и соавт. [23], повышение рН влагалищного содержимого более 4,5 само по себе может привести к преждевременному излитию околоплодных вод и возникновению соответствующих осложнений.

Уместно заметить, что БВ достаточно редко бывает у пациенток после 16 недель беременности [15, 18]. Исследуя вагинальное содержимое в I и III триместрах беременности, авторы обнаружили «ключевые клетки» в III триместре у 59% пациенток с БВ, выявленным ранее в I триместре. В то же время ключевых клеток не оказалось ни у одной пациентки в III триместре при их отсутствии в начале беременности. Вероятно, это связано с тем, что во время беременности гормональные сдвиги способствуют изменениям в эпителии влагалища, которые связаны с прогрессирующим снижением величины рН влагалищного содержимого [11, 28]. Это, в свою очередь, ведет к размножению нормальной влагалищной флоры — лактобацилл. Несмотря на факт саморе-

гуляции биоценоза влагалища в периоде беременности, в настоящее время установлено, что 20—25% преждевременных родов связаны с размножением УПМ в околоплодных водах, то есть с развитием синдрома инфицирования амниотической жидкости (амниона) [13, 29], при этом анаэробных микроорганизмов больше, чем аэробных. Из околоплодных вод выделялись *G. Vaginalis*, *B. fragilis*, *Streptococcus intermedius*, *Peptococcus sp.*, *Fusobacterium nucleatum*.

Интраамниальное заражение обычно определяется как состояние, проявляющееся интранатальной лихорадкой роженицы или плода более 37,8°C, в сочетании с двумя из пяти следующих составляющих — материнской или фетальной тахикардией, лейкоцитозом, болезненностью при пальпации матки, зловонной амниотической жидкостью [1]. Частота развития воспалительных осложнений у новорожденных в этой группе рожениц — самая высокая [11]. Проникая в полость матки восходящим или гематогенным (трансплacentарным) путем как при целых, так и, особенно, при поврежденных плодных оболочках, анаэробные микроорганизмы могут стать причиной развития виллита, хориоамнионита, фетальной пневмонии, бактериального менингита, инфекции мочевой системы плода, конъюнктивита, перинатального сепсиса, послеродового эндометрита [5, 13].

Бактериальные фосфолипазы в организме инфицированного плода также приводят к разрушению сурфактанта легочной ткани и к формированию при рождении ребенка клинического симптомокомплекса респираторного дистресс-синдрома и болезни гиалиновых мембран. Заглатывание околоплодных вод вызывает развитие у новорожденного гастроэнтерита. Прямой контакт с инфицированной средой может быть причиной появления целого ряда воспалительных очагов — отита, конъюнктивита, омфалита [5, 27]. Кроме того, размножение УПМ в околоплодных водах сопровождается отеком ворсин плаценты и, как следствие, обуславливает интранатальную гипоксию плода [13].

Осознание роли БВ в развитии преждевременных родов, внутриутробном поражении плода привело к радикальному изменению тактики ведения таких беременных. Назначение токолитиков с целью пролонгирования беременности целесообразно только при исключении интраамниальной инфекции [4].

До настоящего времени лечение БВ во время беременности остается сложной проблемой, что связано с возможным влиянием на плод применяемых препаратов. Эффект метронидазола связан с подавлением повышенной генерации гарднерелл и анаэробов и составляет 82—91% [33]. Однако его применение в I триместре беременности, согласно требованиям Российской Фармакопеи, противопоказано [1]. Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 25% женщин, леченных метронидазолом [10].

В последние годы появились новые данные об использовании клиндамицина фосфата (далацин) для лечения БВ [2, 31]. Препарат оказался эффективным у 93,5% больных. Его можно применять во II и III триместрах беременности. Терапевтическая эффективность клиндамицина при БВ выше, чем метронидазола, при учете клинических и бактериологических аспектов. Но, к сожалению, побочные эффекты возникли у 16% женщин, использовавших клиндамицин при лечении БВ [10, 11]. Вследствие этого наиболее рациональным оказалось применение данного препарата местно в виде 2% вагинального крема [33].

Результаты лечения БВ значительно улучшаются при использовании двухэтапного метода, включающего первоначальное применение клиндамицина или метронидазола, а затем препаратов лактобацилл (лактобактерин, слокотриховак, ацилак, "Наринэ", "Жлемик", "Floradophilus") с целью активации клеточного и гуморального факторов иммунитета и коррекции вагинальных дисбиотических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян Т.Э. // Акуш. и гин. — 1996. — № 6. — С. 3—5.
2. Кира Е.Ф. // Акуш. и гин. — 1993. — № 5. — С. 39—41.
3. Краснопольский В.И. Патология влагалища и шейки матки — 1997.
4. Кулаков В.И., Воропаева С.Д., Анкирская А.С. // Вест. РАМН — 1996. — № 2. — С. 26—29.
5. Лаврова Д.Б. Характеристика внутриутробного инфицирования новорожденных микроорганизмами урогенитального тракта женщин: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Саратов, 1998.
6. Муравьева В.В., Анкирская А.С. // Акуш. и гин. — 1996. — № 6. — С. 47—51.
7. Назарова Е.К. // Клин. лаб. диагност. — 1997. — № 7. — С. 27—30.
8. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. — М., 1998.
9. Пристли С.Дж.Ф., Джонс В.М. и др. // ЗППП. — 1997. — № 4. — С. 12—18.
10. Сокольский Я.П., Ивченко В.Н. // Акуш. и гин. — 1983. — № 3. — С. 3—6.
11. Торганова Е.Н., Абдулаева С.А., Бойченко М.Н. // Журн. микробиол. — 1999. — № 4. — С. 100—103.
12. Тэйлор-Робинсон Д., Хэй П.Е. // ЗППП. — 1998. — № 3. — С. 3—6.
13. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике. — СПб., 1995.
14. Gonzalez Pedraza Aviles A et al. // Aten Primaria. — 1997. — Vol. 19. — P. 357—360.
15. Gratacos E., Figueras F. et al. // Acta. Obstet. — Gynecol. Scand. — 1998. — Vol. 773. — P. 7—40.
16. Hay P.E., Taylor-Robinson D. // Int. J. STD AIDS. — 1996. — Vol. 7. — P. 233—235.
17. Hay P.E., Morgan D.J., Ison C.A. // Vaginosis: The Third International Symposium on Vaginitis. — Madeira, 1994. — P. 33—42.
18. Hay P.E., Morgan D.J., Ison C.A. // Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 101. — P. 1048—1053.
19. Hill G.B., Eschenbach D.A. et al. // Scand. J. Urol. Nefrol. — 1984. — Vol. 86. — P. 23—29.
20. Krohn M.A., Hiller S.L., Eschenbach D.A. // J. Clin. Microbiol. — 1989. — Vol. 27. — P. 1266—1271.
21. McCue D. // Arch. Inter. Med. — 1989. — Vol. 149. — P. 565—568.
22. McDonald H.M., O'Loughlin J.A. et al. // Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 99. — P. 190—196.
23. Mincoff H.A. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 25. — P. 17—23.
24. O'Dowd T.C., West R.R. et al. // Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 103. — P. 366—370.
25. Pfeifer T.A., Forsyth P.S. et al. // New Engl. J. Med. — 1978. — Vol. 298. — P. 1429—1434.
26. Robert I.J. // Br. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 102. — P. 92—94.
27. Romero R. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1989. — Vol. 161. — P. 817—824.
28. Spiegel C.A., Ansel R. et al. // New Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 303. — P. 601—607.
29. Sweet R.L. / Advances in Maternal and Fetal Medicine. — Snowmass Colorado, 1994. — P. 19—78.
30. Tchoudomirova K., Stanilova M., Garov V. // Folia Med. Plovdiv. — 1998. — Vol. 40. — P. 34—40.
31. Thomason J.L., Gelbart S.M. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 162. — P. 155—160.
32. Thomason J.L., Gelbart S.M. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1988. — Vol. 71. — P. 607—612.
33. Thomason J.L., Gelbart S.M., Scaglione N.S. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 165. — P. 1210—1217.

Поступила 16.03.01.