

УДК: 618.15-002-022.7-08

# Обґрунтування сучасних принципів лікування бактеріальних вагінозів у жінок (Огляд літератури)

*О.В. Горбунова, Н.А. Ермолович*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Бактеріальні вагінози посідають особливе місце серед інфекційно-запальних захворювань жіночої статеві системи. Зростання частоти цих захворювань зумовлено низкою факторів, вплив яких можна зменшити або зовсім усунути. Питома вага бактеріального вагінозу серед вульвовагінальних інфекцій залежить від етнічних особливостей, екологічних факторів, а також контингенту жінок. Бактеріальний вагіноз виступає фактором ризику ускладнень під час вагітності, пологів та у післяпологовий період. Рецидиви захворювання розвиваються у кожній другій жінки незалежно від схеми лікування. Мета-аналіз встановив, що розвиток бактеріального вагінозу може бути асоційований з понад 200 видами мікроорганізмів. У жінок з бактеріальним вагінозом відзначається підвищення в 1,5 разу відносного ризику зараження вірусом папіломи людини, а отже, розвитку неоплазій шийки матки.

У багатьох країнах світу зростання частоти запальних захворювань є наслідком міграції населення, урбанізації, зміни статевої поведінки, погіршення екологічної ситуації тощо. Відомо, що мікроорганізми у біоплівках стають практично недоступними для факторів імунного захисту, тому виживання колоній у біоплівках суттєво підвищується. Для діагностики та лікування бактеріального вагінозу слід застосовувати стандартні підходи, засновані на принципах доказової медицини. Міжнародні рекомендації щодо лікування бактеріального вагінозу передбачають терапію, спрямовану на елімінацію збудника, полегшення симптомів захворювання, підвищення місцевого та загального імунітету та нормалізацію біоценозу в організмі. У цілому схеми лікування відповідно до рекомендацій різних медичних товариств схожі.

Лікування безсимптомних форм бактеріального вагінозу у вагітних знижує частоту ускладнень вагітності, пологів та у післяпологовий період. Для лікування пацієнок з недостатньою вмотивованістю бажано віддавати перевагу схемам, які довели свою віддалену протирецидивну ефективність. Двоетапна терапія бактеріального вагінозу із застосуванням сучасного місцевого комбінованого антисептичного препарату широкого спектра дії Ліменда та з обов'язковим відновленням вагінальної мікрофлори препаратом Бревелак ефективна у лікуванні бактеріального вагінозу і зменшує ризик виникнення рецидивів.

*Ключові слова: бактеріальний вагіноз, Ліменда, Бревелак.*

## Justification of modern principles for the treatment of bacterial vaginosis in women (Literature review)

*O.V. Gorbunova, N.A. Yermolovich*

Bacterial vaginosis occupies a special place among infectious-inflammatory diseases of the female sexual system. The increase in the frequency of these diseases is due to a number of factors whose effects can be reduced or eliminated altogether. The proportion of bacterial vaginosis among vulvovaginal infections depends on ethnic characteristics, environmental factors, as well as the number of women. Bacterial vaginosis acts as a risk factor for complications during pregnancy, in childbirth and in the postnatal period. Relapses of the disease develop in every second woman regardless of the treatment regimen. Meta-analysis has shown that the development of bacterial vaginosis can be associated with more than 200 species of microorganisms. In women with bacterial vaginosis, there is an increase of 1.5 times the relative risk of infection with human papilloma virus, and therefore the development of cervical neoplasia.

In many countries of the world, the increase in inflammatory diseases is a result of population migration, urbanization, changes in sexual behaviour, deterioration of the environmental situation, etc. It is known that microorganisms in biofilms become practically inaccessible to immune protection factors, so the survival of colonies in biofilms is significantly increased. Standard approaches based on the principles of evidence-based medicine should be used to diagnose and treat bacterial vaginosis. International recommendations for the treatment of bacterial vaginosis include therapy aimed at eliminating the agent, alleviating symptoms of the disease, increasing local and general immunities and normalizing biocinosis. In general, treatment patterns according to the recommendations of different medical societies are similar.

Treatment of asymptomatic forms of bacterial vaginosis in pregnant women reduces the incidence of complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period. For the treatment of patients with insufficient motivation, it is desirable to give preference to schemes that have proven their distant anti-clinical effectiveness. Two-stage therapy of bacterial vaginosis using modern local combination antiseptic drug of wide spectrum action Limenda and with mandatory restoration of vaginal microflora with the preparation Breveluck are effective in treatment of bacterial vaginosis and reduce risk of relapses.

*Key words: bacterial vaginosis, Limenda, Breveluck.*

## Обоснование современных принципов лечения бактериального вагиноза у женщин (Обзор литературы)

*О.В. Горбунова, Н.А. Ермолович*

Бактериальный вагиноз занимает особое место среди инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой системы. Рост частоты этих заболеваний обусловлен рядом факторов, влияние которых можно уменьшить или совсем устранить. Удельный вес бактериального вагиноза среди вульвовагинальных инфекций зависит от этнических особенностей, экологических факторов, а также контингента женщин. Бактериальный вагиноз выступает фактором риска осложнений во время беременности, родов и в послеродовой период. Рецидивы заболевания развиваются у каждой второй женщины независимо от схемы лечения. Мета-анализ показал, что развитие бактериального вагиноза может быть ассоциировано с более 200 видами микроорганизмов. У женщин с бактериальным вагинозом отмечается повышение в 1,5 раза относительного риска заражения вирусом папилломы человека, а следовательно, развития неоплазий шейки матки. Во многих странах мира повышение частоты воспалительных заболеваний является следствием миграции населения, урбанизации, из-

менения полового поведения, ухудшения экологической ситуации и т. п. Известно, что микроорганизмы в биопленках становятся практически недоступными для факторов иммунной защиты, поэтому выживание колоний в биопленках существенно повышается. Для диагностики и лечения бактериального вагиноза следует применять стандартные подходы, основанные на принципах доказательной медицины. Международные рекомендации по лечению бактериального вагиноза предусматривают терапию, направленную на элиминацию возбудителя, облегчение симптомов заболевания, повышение местного и общего иммунитета и нормализации биоциноза. В целом схемы лечения в соответствии с рекомендациями различных медицинских обществ схожи.

Лечение бессимптомных форм бактериального вагиноза у беременных снижает частоту осложнений беременности, родов и в послеродовой период. Для лечения пациенток с недостаточной мотивацией желателен отдавать предпочтение схемам, которые доказали свою отдаленную противорецидивную эффективность. Двухэтапная терапия бактериального вагиноза с применением современного местного комбинированного антисептического препарата широкого спектра действия Лименда и с обязательным восстановлением вагинальной микрофлоры препаратом Бревелак эффективна в лечении бактериального вагиноза и уменьшает риск возникновения рецидивов.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, Лименда, Бревелак.

Особливе місце серед інфекційно-запальних захворювань жіночої статеві системи посідають бактеріальні вагінози (БВ) – незапальні ураження піхви, які виникають внаслідок дисбалансу мікрофлори цього біотопа та спричинені посиленням росту переважно облігатно-анаеробних бактерій. Збільшення кількості аеробних і анаеробних бактерій із переважанням останніх пояснює назву «бактеріальний», а відсутність лейкоцитів – «вагіноз» [1]. Тому останнім часом БВ (код за МКХ-10: N89.8) залишається в основному фокусі досліджень сучасної медицини, зокрема в акушерстві та гінекології.

У нормі у біоценозі піхви переважають лактобацили (*Lactobacillus spp.*, кількість яких становить  $10^7$ – $10^9$  КУО/мл, що відповідає 95–98% усієї мікрофлори піхви), що утворюють молочну кислоту й перекис водню, перешкоджаючи розмноженню умовно-патогенних мікроорганізмів. До складу нормальної мікрофлори піхви у невеликій кількості (не більше  $10^5$  КУО/мл, тобто 5–10%) можуть входити *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, анаеробні бактерії роду *Mobiluncus* та інші. За умови наявності у піхви нормальної загальної бактеріальної маси на рівні  $10^6$ – $10^9$  КУО/мл співвідношення анаеробної флори до аеробної становить 10:1 [2].

У здорових жінок рН вагінального вмісту становить 3,8–4,2, що зумовлено продукцією молочної кислоти *Lactobacillus spp.* [3].

Фізіологічні рівні естрогенів регулюють функціональний стан епітелію піхви, у тому числі забезпечують накопичення глікогену, і таким чином забезпечують його протективну дію [4].

Одним з дискусійних питань досі вважають можливість статевих шляхів передачі БВ [5].

Фактори захисту мікробіоценозу піхви:

- Зімкнена статеві щілина та волосяний покрив у ділянці лобка та промежини.
- Домінування лактобактерій з вираженими протективними властивостями.
- Анатомічна цілість шийки матки (ШМ), що дозволяє зберігати високі концентрації факторів місцевого імунітету у густому цервікальному слизі.
- Щомісячне «очищення» порожнини матки у результаті менструацій [4].

Зростання частоти запальних захворювань зумовлено низкою факторів (мал. 1). Вплив деяких з них, за бажанням жінки, можна зменшити або зовсім усунути.

### Епідеміологія БВ

Частка БВ серед усіх вульвовагінальних інфекцій, за даними різних авторів, становить від 12% до 80% [1, 3, 6, 7]. Питома вага даного захворювання залежить від етнічних особливостей, екологічних факторів, а також контингенту жінок:

10–30% – серед вагітних;

17–19% – у групах планування сім'ї;

24–40% – серед хворих із захворюваннями, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ);

61–87% – у пацієнок з патологічними виділеннями зі статевих шляхів;

62% – у мешканок територій з підвищеним радіаційним фоном [1, 3, 20].

У половині жінок перебіг БВ є безсимптомним, у зв'язку з чим визначити його справжню частоту практично неможливо. Але загалом в амбулаторній гінекологічній практиці частота його виявлення коливається у межах 15–19%, за даними різних авторів [1, 4, 6, 8, 9].

Поширеність БВ, дійсно, висока: згідно з даними офіційної статистики, її оцінюють у 10–35% всіх пацієнок гінекологічних відділень і у 20–60% пацієнок, які отримують лікування з приводу інфекцій, які передаються статевим шляхом (ПСШ). Більш того, у популяції під час повноцінного обстеження за критеріями Amsel це захворювання можна виявити у кожній четвертій (!) жінки [1, 4, 6].

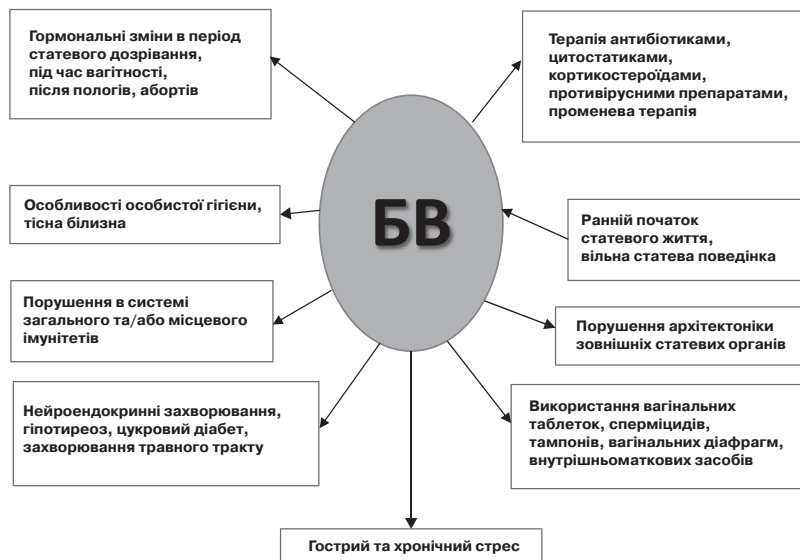
Необхідно зауважити, що рецидиви захворювання розвиваються у 50% жінок незалежно від схеми лікування [4].

Мета-аналіз встановив підвищення в 1,5 разу відносного ризику зараження вірусом папіломи людини (ВПЛ), а отже – розвитку неоплазії шийки матки, у жінок з БВ [10].

### Етіологія БВ

Основними причинами розвитку патологічного процесу у піхві слід вважати:

- ендокринні розлади;
- зміни стану місцевого імунітету (зниження рівнів імуноглобуліну А, циркулюючих імунних комплексів, С3-



Мал. 1. Фактори ризику розвитку БВ

компонента комплементу, підвищення рівня імуноглобуліну G);

- фонові процеси шийки матки;
- безсистемну антибактеріальну терапію;
- перенесені або супутні запальні захворювання жіночих статевих органів;
- застосування контрацептивів (пероральних, внутрішньоматкових, сперміцидів);
- хірургічні та діагностичні втручання [11].

Виражена запальна реакція з боку вагінального епітелію при БВ зазвичай відсутня. Масивне розростання змішаної мікрофлори пов'язане з втратою «нормальних» *Lactobacillus spp.*, особливо тих, які продукують перекис водню. Завдяки розвитку лабораторних методів діагностики, зокрема методу ампліфікації нуклеїнових кислот з виявленням мікроорганізмів, які важко культивуються, констатована висока частота виявлення *Atopobium vaginae* (77–96%) поряд із *G. vaginalis* (35–79%) при БВ [12, 13].

Але, з іншого боку, при рецидивному БВ у 75% випадків виявлена *A. vaginae*, а *G. vaginalis* – у 100%, що дозволяє говорити про безсумнівно більшу роль останньої у рецидивах захворювання [13, 14, 15, 16]. *A. vaginae* майже ніколи не буває моноінфекцією, без супроводу *G. vaginalis*, – це підтверджується тим фактом, що рецидивний БВ діагностують у 83% пацієнток при асоціації цих збудників [17].

У багатьох країнах світу зростання частоти запальних захворювань є наслідком міграції населення, урбанізації, зміни статевої поведінки, погіршення екологічної ситуації тощо [15].

За рахунок пригнічення росту та життєдіяльності *Lactobacillus spp.* рН вагінального секрету зміщується у лужний бік, що, у свою чергу, призводить до підвищення концентрації:

- ді- та поліамінів;
- різноманітних ферментів (муцинази, сіалідази, колагенази, протеази, фосфоліпази А2 та С);
- органічних кислот.

Біохімічні зміни внаслідок цих процесів швидко руйнують захисний шар слизу, вони сприяють прикріпленню бактерій до епітеліальних клітин та подальшому їхньому проникненню [18].

Слід зазначити, що розвиток БВ може бути асоційований з понад 200 видами мікроорганізмів. Найбільш поширеним маркерним мікроорганізмом є *Gardnerella vaginalis*, яку виявляють у 95–100% пацієнток з БВ [19, 20]. Необхідно зауважити, що видовий склад мікрофлори унікальний у кожної пацієнтки. Але при цьому *Gardnerella vaginalis* не тільки найпоширеніший, але і найпатогенніший з усіх БВ-асоційованих мікроорганізмів через здатність до адгезії, продукції цитотоксинів (у тому числі вагінолізину) та можливість утримання у біоплівках [4, 17].

Крім того, велике клінічне значення мають лактобактерії чотирьох видів: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum* і *L. cellobiosum* [21].

Важливо зазначити, що БВ не зумовлює запальної реакції організму [1].

Але, з іншого боку, значну роль у патогенезі БВ відводять імунній системі. Зниження неспецифічної резистентності у цих пацієнток є однією з причин рецидивів захворювання. Останніми роками з'ясовано, що близько 83% пацієнток із порушеннями мікробіоценозу уrogenітального тракту мають харчові, медикаментозні або змішані алергійні реакції, які також свідчать про імунні порушення [3, 6].

Відомо також, що у 50–55% жінок із БВ діагностують дисбактеріоз кишечника. У таких випадках можна говорити про єдиний дисбіотичний процес в організмі [6, 12].

Дослідженнями багатьох авторів підтверджено, що бактеріальний вагіноз може призвести до низки гінекологічних та акушерських ускладнень [6, 7, 22].

У гінекологічній практиці це:

- ендометрит,
- сальпінгоофорит,
- запальні ускладнення після оперативних втручань та інвазивних процедур,
- вагініт,
- інтраепітеліальні неоплазії шийки матки.

В акушерській практиці це:

- невиношування вагітності,
- хоріоамніоніт,
- післяпологовий ендометрит,
- передчасний розрив плодових оболонок,
- передчасні пологи [6, 8].

БВ підвищує ризик передчасних пологів на 40%, передчасного розриву плодових оболонок – на 10% [1, 6, 23].

Численними дослідженнями встановлено, що локальне накопичення нітрозамінів при БВ може спричинити патологічну трансформацію клітин епітелію шийки матки при взаємодії з іншими онкогенними агентами, такими, як ВПЛ [10].

### Біоплівки

Відповідно до сучасних уявлень, однією із ключових ланок патогенезу БВ є здатність бактерій утворювати біоплівки, що представляють собою мікробні співтовариства. У них бактерії знаходяться у внутрішньоклітинному матриксі, який складається з муцину та інших сполук. Бактерії всередині біоплівок менш уразливі, тому що частина мікробного пулу, яка розташована у поверхневих шарах біоплівки, відрізняється зниженою метаболічною активністю. Це дає мікроорганізмам більше шансів вижити під час дії антисептичних засобів. Концентрація деяких мікроорганізмів у цьому конгломераті може досягати  $10^{11}$  КУО/мл [19].

Виживання колоній у біоплівках, навіть під дією агресивних та антимікробних речовин, суттєво підвищується. Саме тому мікроорганізми можуть залишатися життєздатними за рівня антисептичного засобу у 500–1000 разів вищого за загальноприйнятій концентрації. Також мікроорганізми у біоплівках стають практично недоступними для факторів імунного захисту [4].

Біоплівки щільно прикріплюються до поверхні епітелію і, як правило, містять три групи мікроорганізмів, основною частиною яких є *G. vaginalis* (60–90% маси біоплівки), а меншою – *Atopobium vaginae* і деякі види лактобактерій. Саме біоплівки часто спричинюють персистенцію та рецидиви БВ [4].

### Міжнародні рекомендації щодо лікування БВ

Терапія БВ потребує комплексного підходу та спрямована на елімінацію збудника, полегшення симптомів захворювання, нормалізацію мікробіоценозу піхви і травного тракту та на підвищення захисних сил організму. Проведення повного обсягу лікувальних заходів знижує ризик зараження ІПСШ. З цієї причини деякі фахівці підтримують концепцію лікування усіх жінок, у яких встановлено діагноз БВ, незалежно від ступеня тяжкості клінічних симптомів захворювання [15, 18].

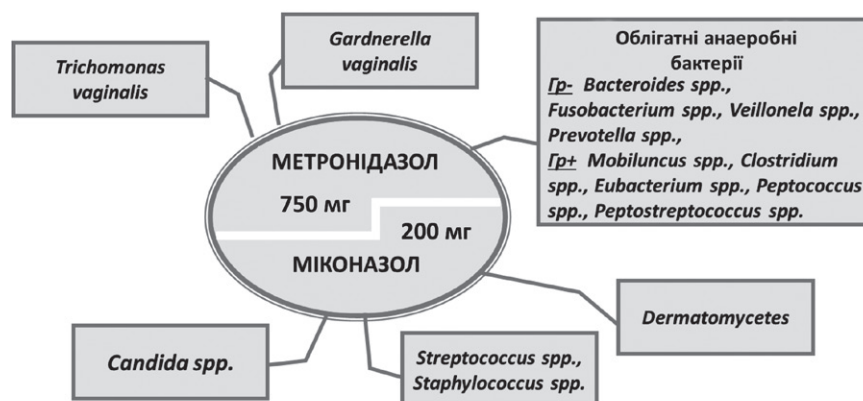
У цілому схеми лікування відповідно до рекомендацій різних медичних товариств схожі, проте мають особливості.

Для лікування БВ рекомендовані наступні схеми.

Європейське керівництво IUSTI/BOO3 (reg. European [IUSTI/WHO] Guideline on the Management of Vaginal Discharge; дані J. Sherrard, G. Donders, D. White:

- метронідазол (гель 0,75%) 5 г інтравагінально протягом 5 днів, або
- кліндаміцин (крем 2%) 5 г інтравагінально перед сном протягом 7 днів, або
- кліндаміцин per os 300 мг 2 рази на день протягом 7 днів.

Рекомендації CDC (агентство Міністерства охорони здоров'я США), 2010.



Мал. 2. Склад і спектр дії препарату Ліменда

1. Основна схема:

- метронідазол 500 мг перорально двічі на день протягом 7 днів, або
- метронідазол (гель 0,75%) 5 г інтравагінально протягом 5 днів, або
- кліндаміцин (крем 2%) 5 г інтравагінально перед сном протягом 7 днів.

2. Альтернативна схема:

- тинідазол 2 г перорально двічі на день протягом 2 днів, або
- тинідазол 1 г перорально один раз на день протягом 5 днів, або
- кліндаміцин 300 мг перорально двічі на день протягом 7 днів, або
- кліндаміцин (свічки 100 мг) інтравагінально на ніч протягом 3 днів.

Не зважаючи на те що дисбіоз піхви не гостре захворювання, його лікування є дуже актуальним, оскільки адекватна та своєчасна терапія сприяє покращенню якості життя пацієнтки і запобіганню виникнення ускладнень.

Відповідно до рекомендацій Центру з контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention – CDC) обстеженню та лікуванню підлягають всі жінки з клінічною симптоматикою БВ, а також вагітні з групи високого ризику за відсутності скарг та явних клінічних проявів з метою зниження ризику розвитку інфекційних ускладнень і акушерсько-гінекологічної патології [24].

У рекомендаціях CDC стосовно лікування БВ як основний метод пропонується застосовувати системну терапію метронідазолом (по 2,0 г перорально одноразово або по 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів). Альтернативні схеми лікування ґрунтуються на місцевому застосуванні препаратів метронідазолу (у формі гелю) і кліндаміцину (у формі крему), а також на системному призначенні кліндаміцину по 300 мг 2 рази на добу протягом 7 днів [24].

Дія метронідазолу поширюється на найпростіші та анаеробну флору. Препарат може також індукувати вироблення інтерферону. Антимікробний ефект метронідазолу пов'язаний зі здатністю препарату блокувати реплікацію ДНК і РНК та синтез білків у мікробні клітини, які синтезують нітроредуктази, накопичення у клітині вільних радикалів, токсичної внутрішньоклітинної дії вільних радикалів. Слід зауважити, що *in vivo* метронідазол демонструє значно вищу антимікробну активність порівняно з дослідженнями *in vitro*, оскільки після проникнення у клітину відбувається активація препарату за рахунок відновлення нітрогрупи 5-нітроімідазолу під дією нітроредуктаз [25].

У зв'язку з цим метронідазол залишається препаратом першого ряду у терапії дисбіотичних порушень піхви, його

включено до міжнародних рекомендацій щодо лікування захворювань сечостатевої системи мікробної етіології. Рекомендації стосовно перорального застосування антимікробних засобів нерідко призводять до проявів токсичної дії препаратів, розвитку системних дисбіозів, ускладнень з боку печінки та інших наслідків. Розвиток побічних реакцій зменшує комплаєнс системного лікування та дотримання пацієнтками його тривалості. Як наслідок, не відбувається повної ерадикації збудників, формується резистентність мікроорганізмів та створюються умови для розвитку хронічного процесу або виникнення рецидивів захворювання [1, 26].

Високий ступінь доказовості має метод ефективного інтравагінального застосування метронідазолу під час лікування БВ, що відображено у європейських рекомендаціях і рекомендаціях ВООЗ [11, 26].

Слід зауважити, що застосування місцевих форм може бути ефективним переважно у випадках, коли загальний вплив на організм є неприпустимим або у разі виявлення протипоказань з боку травного тракту [11].

Важливим компонентом лікування БВ є застосування антимікотичних засобів та відновлення нормального біоценозу піхви препаратами, що містять біфідо- та лактобактерії, після антимікотичного лікування [27, 28].

Сучасна стратегія ведення жінок з хронічними або рецидивними БВ полягає у можливості як повторного застосування раніше призначеної схеми лікування, так і використання іншої схеми. Для жінок з численними рецидивами БВ виправдано проведення профілактичного лікування (супресивна терапія) протягом 4–6 міс після завершення основного курсу [11, 28]. У клінічних дослідженнях встановлена ефективність застосування гелю з метронідазолом вагінально двічі на тиждень протягом 4–6 міс як місцевого супресора. Ця схема дозволила у 70% випадків уникнути рецидивів порівняно з 39% для плацебо протягом 16 тиж терапії. Проте спостереження протягом 28 тиж демонструє наявність зменшення ефекту від лікування до 34% та 18% відповідно. Тобто існує вірогідність рецидивів БВ після припинення антибактеріальної терапії, а також високий ризик розвитку кандидозу [31].

Сучасним підходом до лікування БВ є комбінована схема метронідазолу з протигрибковим засобом. Це знижує частоту виникнення БВ і сприяє відновленню нормального біоценозу піхви [2, 28].

Важливим фактором, що впливає на ефективність лікування, є резистентність мікрофлори [7, 11]. Для забезпечення елімінації збудників та запобігання формуванню стійких штамів з високою клінічною ефективністю застосовують препарати з підвищеним вмістом діючої речовини. Такі дози створюють концентрації у тканинах, що перевищують мінімальні інгібую-



чі концентрації (МІК) умовно-резистентних мікроорганізмів, і є препаратами вибору у схемах терапії рецидивних БВ [8, 11].

Серед місцевих комбінованих антимікробних засобів ефективно використовується Ліменда (Ротафарм, Туреччина). Комбінація метронідазолу з міконазолом дозволяє охопити широкий спектр анаеробної мікрофлори, найпростіших та запобігає розвитку грибкової суперінфекції (мал. 2) [11].

Ліменда – комбінований протимікробний препарат, дія якого зумовлена метронідазолом та міконазолом (комбінація похідних імідазолу), що входять до його складу. Застосовується для місцевого лікування вагінального кандидозу, бактеріального та трихомонадного вагінітів, а також вагінітів, спричинених змішаними інфекціями [29].

Результати досліджень демонструють бактеріологічну ефективність застосування Ліменди у лікуванні рецидивних БВ – елімінація збудників становить 96,7%, швидке зникнення клінічних симптомів та відсутність проявів рецидивів захворювання протягом 3 міс після лікування [11].

### Спосіб застосування та дози

По 1 супозиторію вагінальному слід вводити на ніч глибоко у піхву за допомогою одноразових напальчників, які знаходяться в упаковці, протягом 7 днів.

При рецидивах захворювання або вагінітах, резистентних до іншого лікування, препарат Ліменда слід застосовувати протягом 14 днів.

Але ізольована антибактеріальна або антисептична терапія не тільки не знижує частоту дисбіотичних порушень, але, навпаки, підвищує ризик виникнення інфекційно-запальних захворювань. Відповідно профілактика цих станів обов'язково повинна включати відновлення біоценозу піхви після завершення курсу протинфекційної терапії [7, 8, 18, 27].

Вимоги FAO та ВООЗ до пробіотиків, які повинні:

- містити від 1 млн до 1 млрд життєздатних бактерій;
- зберігати стабільність і ефективність протягом усього терміну дії, зазначеного на упаковці;
- бути здатними приєднатися до стінок кишечника;
- мати доведену клінічну ефективність;
- мати антагонізм до умовно-патогенної та патогенної мікрофлори;
- не руйнуватися під впливом кислого середовища шлунка і жовчних кислот;
- бути безпечними.

Одним із таких препаратів для досягнення стійкого терапевтичного ефекту є комбінований пробіотик Бревелак (Breveluck) компанії World Medicine [30]. До його складу входять штами лакто- і біфідобактерій – не менше  $1,5 \times 10^9$  КУО: *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis* ssp. *lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, а також комплекс вітамінів:

- вітамін С (аскорбінова кислота) – 50 мг;
- фруктоолігосахариди – 39 мг;
- вітамін В<sub>2</sub> (рибофлавін) – 0,6 мг;
- вітамін В<sub>6</sub> (піридоксину гідрохлорид) – 0,6 мг;
- вітамін В<sub>1</sub> (тіаміну мононітрат) – 0,5 мг [30].

Бревелак оптимізує функції організму, регулює рівновагу і нормалізує склад мікрофлори кишечника, підтримує нормальний баланс вагінальної мікрофлори [30]. Препарат можна застосовувати, починаючи з 1-го року життя, а також під час вагітності та у період грудного вигодовування [30].

Як встановили численні дослідження, проведення скринінгу, а також лікування партнера/партнерів чоловічої статі за відсутності симптомів не потрібно. На сьогодні немає точних даних щодо необхідності лікування партнера за відсутності у нього симптомів при рецидивному БВ [4, 5].

### Лікування БВ під час вагітності

Дискусії про доцільність лікування БВ під час вагітності слід вважати закритими. Відповідно до рекомендацій CDC 2010 року, за наявності симптоматики необхідно лікувати до зникнення клінічних проявів навіть вагітних з низьким ризиком (які не мають в анамнезі передчасних пологів). Лікування безсимптомного БВ у вагітних з високим ризиком (передчасні пологи в анамнезі) може знизити ризик передчасного переривання вагітності, тому таких пацієнок потрібно обстежити та лікувати. Скринінг і лікування проводять на початку II або III триместра вагітності [6].

Подібний підхід в американських рекомендаціях відображає раціональність невтручання в мікроекологію піхви за відсутності скарг. У I триместрі вагітності допустимо застосування тільки місцевих засобів, а призначення метронідазолу всередину призводить до небажаних побічних ефектів за даними світової медичної науки і практики [4].

Міжнародні протоколи відрізняються набагато більшою гнучкістю; зокрема, схеми, рекомендовані для вагітних CDC (2010), передбачають використання без обмежень як метронідазолу, так і кліндаміцину:

- кліндаміцин 300 мг перорально двічі на день протягом 7 днів, або
- метронідазол 500 мг перорально двічі на день протягом 7 днів, або
- метронідазол 250 мг перорально тричі на день протягом 7 днів, або
- кліндаміцин 300 мг перорально двічі на день протягом 7 днів.

У II та III триместрах вагітності та під час лактації призначають тільки препарати місцевої дії, використання високих доз антисептичних препаратів необхідно уникати [4, 7].

### Застосування препарату Ліменда під час вагітності або годування груддю

Застосування у I триместрі вагітності протипоказано.

Після I триместра вагітності препарат Ліменда можна застосовувати тільки зваживши співвідношення ризик/користь.

Під час застосування препарату слід припинити годування груддю, оскільки метронідазол проникає у грудне молоко. Грудне вигодовування можна відновити через 1–2 доби після закінчення лікування [29].

Критерії виліковності БВ [2]:

1. Відсутність скарг.
2. Відсутність клінічних проявів вагінозу протягом року.
3. Відсутність лабораторних даних щодо вагінозу.
4. Подальше спостереження проводиться тільки за жінками із персистентними формами інфекції.

### ВИСНОВКИ

БВ підвищує ризик клінічної маніфестації ВПЛ-інфекції, хламідіозу та інших генітальних інфекцій, а також виступає фактором ризику ускладнень під час вагітності, пологів та у післяпологовий період.

Для діагностики та лікування БВ слід застосовувати стандартні підходи, засновані на принципах доказової медицини.

У випадках персистентних та/або рецидивних форм БВ доцільно обстеження та відповідне лікування статевого партнера.

Лікування безсимптомних форм БВ у вагітних знижує частоту ускладнень вагітності, пологів та у післяпологовий період.

Двоетапна терапія БВ із застосуванням сучасного місцевого комбінованого антисептичного препарату широкого спектра дії Ліменда та з обов'язковим відновленням вагінальної лактофлори пробіотиком Бревелак ефективна у лікуванні БВ і зменшує ризик виникнення рецидивів.

Для лікування пацієнок з недостатньою вмотивованістю і невисокою прихильністю бажано надавати перевагу схемам, які довели свою віддалену протирецидивну ефективність.

## Сведения об авторах

**Горбунова Ольга Владимировна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: olga2202@ukr.net

**Ермолович Наталия Анатольевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: yermolkina@ukr.net

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойко Г.Б. Бактериальный вагиноз: сучасний погляд на проблему // Український медичний часопис. – 2012. – № 5 (91). – IX/X. – С. 91–93.
2. Радзинский В.Е. Женская консультация: Руководство // Под ред. В.Е. Радзинского. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. – 472 с.
3. Livengood C.H. Bacterial vaginosis: an overview for 2009. *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2009. – № 2 (1). – P. 28–37.
4. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. – М.: Издательство журнала Status Praesens, 2014. – 832 с.
5. Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S., Gurrin L.C., Bradshaw C.S. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta analysis // *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 1426–35.
6. Воронин К.В., Нахла Б.С., Чуйко В.И. и др. Бактериальный вагиноз беременных: этиологическая диагностика, прогнозирование и принципы активной профилактики инфекционных и перинатальных осложнений // *Таврич. мед.-биол. вестн.* – 2012. – № 15 (2). – С. 40–43.
7. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Медиабюро Статус презенс, 2011. – 688 с.
8. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. Результаты российского многоцентрового исследования «Сравнительная оценка различных схем лечения вагинальных бактериальных инфекций неспецифической этиологии (БИОС)». – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. – 16 с.
9. Modak T., Arora P., Agnes C., Ray R., Goswami S.P., Das N.K. Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria // *J. Infect. Dew Ctries.* – 2011. – May 28. – Vol. 5 (5). – P. 353–360.
10. Gillet E. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a metaanalysis // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – Jan. – Vol. 11.
11. Голяновский О.В., Мехедко В.В., Будченко М.А. Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів // *Здоровье женщины.* – 2017. – № 8 (124). – С. 89–95.
12. Побединский Н.М., Аксенова О.А., Аксенова М.Г., Молочков В.А. Клинико-бактериологическое обоснование комплексного лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология.* – 2006. – № 6. – С. 24–27.
13. Bradshaw C.S. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193. – P. 1478.
14. Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atorobium vaginae*: современные принципы диагностики и терапии // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – № 3. – С. 88–92.
15. Руднева О.Д., Добрецова Т.А., Маклецова С.А. Рецидивы баквагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям. Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. – 16 с.
16. Ferris M.J. et al. Association of *Atorobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis // *BMC Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 4. – P. 5–13.
17. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. et al. (2006) The association of *Atorobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // *J. Infect. Dis.*, № 194 (6) 2006 – P. 828–836.
18. Сафронова М.М., Гренкова Ю.М. Нарушение влагалищного микробиотоза: современные методы коррекции // *Клин. дерматол. венерол.* – 2009. – № 6. – С. 23–25.
19. Чеботарь И.В. Микробные республики и антимикробная тирания // *StatusPraesens.* – 2012. – № 4 (10). – С. 21–24.
20. Patterson J.L. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial vaginosis associated anaerobes // *Microbiology.* – 2010. – Vol. 156 (Pt. 2). – P. 392–399.
21. Reid G., Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria // *Microbes Infect.* – 2002. – Vol. 4 (3). – P. 319–324.
22. Baloğlu E., Ozyazici M., Baloğlu A., Ova L. A randomized controlled trial of a new ovule formulation of ornidazole for the treatment of bacterial vaginosis // *J. Clin. Pharm. Ther.*, № 28 (2) – 2003. – P. 131–136.
23. Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbaure M., Kaider A., Egarter C, Husselein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 139–147.
24. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis // *Indian J. Pharmacol.* – 2012. – № 44 (2). – P. 243–245.
25. De Backer E., Dubreuil L., Brauman M. et al. In vitro activity of secnidazole against *Atorobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – № 16 (5). – P. 470–472.
26. Гомберг М.А., Плахова К. Инфекции влагалища: взгляд венеролога. Терапия трихомониаза и бактериального вагиноза: проблемы и пути решения // *Consilium Medicum.* – 2005; 03: 210–214.
27. Petricevic L. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35* in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis // *BJOG.* – 2008. – Vol. 115. – № 11. – P. 1369–1374.
28. Reid G., Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria // *Microbes Infect.* – 2002. – Vol. 4 (3). – P. 319–324.
29. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ліменда (Limenda).
30. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бревелак (Breveluck).
31. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, et al. Suppressant antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1283–9.

Статья поступила в редакцию 24.10.2019