

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Е.В. Уварова, Н.Х. Латыпова, В.В. Муравьева, Ф.Ш. Султанова, З.А. Плиева
ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
(директор – академик РАМН В.И. Кулаков)

Аннотация: В статье приводятся данные об основных закономерностях эмбриогенеза и гистогенеза влагалища, о возрастной эволюции биотопа влагалища от периода новорожденности до окончания полового созревания. Показаны существенные отличия микроценоза влагалища в норме и при бактериальном вагинозе у детей и менструирующих девочек-подростков. Изучены результаты комбинированного перорального и интравагинального применения трихопола неменструирующими и менструирующими больными с бактериальным вагинозом.

Ключевые слова: эмбриология и нормоценоз влагалища, детский и подростковый возраст, диагностика и лечение бактериального вагиноза.

Углубление знаний о жизнедеятельности микроорганизмов, заселивших организм человека, позволило расширить представления о значении нормальной микрофлоры в поддержании гомеостаза организма-хозяина.

Микроэкология влагалища во многом обусловлена его эмбриональным происхождением. Влагалище формируется путем слияния каудальных отделов мюллеровых протоков в один общий. Мюллеровы протоки образуются из скопления эпителия, выстилающего первичную полость (целом) в области уrogenитальных гребней. Вначале это скопление погружается в толщу соединительной ткани каждого уrogenитального гребня и растет в каудальном направлении в виде плотного эпителиального тяжа. При соприкосновении тяжей целомический эпителий замещается ложно-многорядным, выделяющим секрет. Так появляется просвет в виде трубки. Дойдя до задней стенки уrogenитального синуса, мюллеровы каналы упираются в них и за счет скопившегося в них секрета выпячивают стенку синуса в виде бугорка (мюллеров бугорок). Бугорок под давлением секрета эпителия каналов прорывается отверстием в расширенный и ультракороткий дистальный отрезок уrogenитального синуса. В этот момент весь просвет влагалища закрывается эпителиальной пробкой из многослойного плоского эпителия, вытесняющего снаружи во внутрь ложно-многорядный эпителий. Развитие влагалища полностью завершается на пятом месяце внутриутробного развития плода. С этого этапа созревания влагалище покрыто многослойным неороговевающим плоским эпителием, который не содержит желез [18]. Перед рождением и в периоде новорожденности слизистая оболочка влагалища девочки преимущественно состоит из 3-

4 слоев плоского эпителия промежуточного типа. Имеется мнение, что сразу после рождения влагалище заполнено густой слизью и потому стерильно. В течение 1-4 суток после рождения в вагинальном эпителии происходит активное слущивание и разрушение эпителиальных клеток влагалища вследствие активной элиминации материнских половых гормонов. Разрушение клеток сопровождается высвобождением из них гликогена, который распадается на мальтозу и декстрозу. Эти продукты являются идеальным субстратом роста для аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов [5,7]. В вагинальной микрофлоре у новорожденных девочек преобладают кислотофильные лактобактерии (*Lactobacillus spp*), большинство из которых (85%) представлено перекись-образующими лактобациллами. Небольшую часть составляют бифидумбактерии (*Bifidobacillus spp.*) - до 10%, и пептострептококки (*Peptostreptococcus*) - до 5%. Подобную смесь микроорганизмов влагалища чаще обозначают палочками Додерлейна. Накопление в процессе жизнедеятельности лактофлоры молочной кислоты обуславливает смещение кислотно-щелочного равновесия среды влагалища новорожденной девочки в кислую сторону (рН = 4,0-4,5). Помимо образования молочной кислоты палочки Додерлейна защищают слизистую оболочку влагалища от воздействия не только патогенных, но и условно-патогенных микроорганизмов, их токсинов, препятствуют распаду секреторного иммуноглобулина (Ig A), стимулируют интерферонообразование и выработку лизоцима. Резистентности организма новорожденной девочки способствует высокое содержание Ig G, поступившего через плаценту от матери [4]. В этот период вагинальная микрофлора у новорожденных девочек имеет сходство с микрофлорой влагалища здоровых взрослых женщин.

Значительное падение уровня эстрогенов происходит в течение 10 дней с момента рождения девочки. Эпителиальные клетки теряют способность к пролиферации и синтезу гликогена. Эпителий становится тонким. Снижение содержания гликогена в эпителии приводит к уменьшению количества лактобактерий, а также к снижению уровня органических кислот, которые продуцируются этими бактериями. В результате снижения уровня органических кислот происходит повышение рН вагинальной среды с 3,8-4,5 до 7,0. В микрофлоре начинают доминировать строго анаэробные бактерии. К концу первого месяца жизни девочки тонкий и легко ранимый влагалищный эпителий оказывается представленным только базальными и парабазальными клетками. Реакция влагалищного содержимого становится щелочной, рН повышается до 7,0-8,0. Лактобактерии исчезают [4, 9, 19, 21].

По данным И.В. Садолиной [17,19], изучившей микроценоз влагалища у здоровых девочек 5-8 лет, наиболее часто в качестве представителей аэробной и факультативно-

анаэробной микрофлоры встретились эпидермальный и сапрофитный стафилококки, реже - кишечная палочка и энтеробактерии, в единичных случаях бифидобактерии. Согласно полученными нами данным, отличиями нормоценоза влагалища у девочек в периоде детства являются отсутствие или минимум лейкоцитов (0-4 в поле зрения в 90% случаев). При микробиологическом и бактериологическом исследовании во влагалище определяются более 20 видов микроорганизмов при низкой общей микробной обсемененности 10^3 - 10^5 КОЕ/мл. При этом микроорганизмы сосуществуют ассоциациями из 4 – 5 видов. В составе микроорганизмов доминируют бифидобактерии (84,2%). Лактобациллы в умеренном количестве появляются в возрасте после 8 лет. Среди факультативных анаэробов преобладают коагулазоотрицательные стафилококки (78,9%), стрептококки (78,9%) и коринебактерии (63,2%). Отмечено низкое содержание строгих анаэробов (26,3% бактероидов и пептострептококков), других факультативных анаэробов (по 10,5% энтерококков и кишечной палочки), гарднерелл (10,5%) и микоплазм (5,3%).

По данным Асаналиевой Л.У. [2,20], очищение влагалища у детей происходит благодаря фагоцитарной функции макрофагов и полиморфно-ядерных лейкоцитов.

В пубертатный период, с момента активации синтеза эстрогенов яичниками, увеличивается толщина эпителиального слоя, в клетках вагинального эпителия накапливается гликоген и на поверхности вагинального эпителия повышается число рецепторных участков для адгезии лактобактерий. С этого момента лактобактерии вновь становятся доминирующими микроорганизмами во влагалище и в последующем сохраняют это положение на протяжении всего репродуктивного периода у женщин. Метаболизм лактобактерий способствует стабильному сдвигу pH вагинальной среды в кислую сторону до 3,8-4,5, что создает неблагоприятные условия для роста и размножения строго анаэробных микроорганизмов. Происходит постепенная замена кокковой флоры влагалища на кокково-бациллярную [11,12].

Согласно полученным нами данным, в 89,5% случаев у менструирующих девочек-подростков микроскопия мазка свидетельствует о наличии слабой лейкоцитарной реакции (0-10 в поле зрения) и присутствии более 40 видов микроорганизмов, титр которых колеблется в границах 10^4 - 10^8 КОЕ/мл. Доминируют лактобациллы в титре 10^6 - 10^8 КОЕ/мл с высокой перекисной активностью (93-95%). Факультативные анаэробы выявляются у 80,2%, преобладают коагулазоотрицательные стафилококки в титрах не более 10^4 КОЕ/мл. Строгие анаэробы выявляются в 14,3%, уреоплазмы - в 25,2%, микоплазмы – в 19,8%, гарднереллы – в 2,5% случаев и в титрах не более 10^4 КОЕ/мл.

Пубертатный или подростковый период (с менархе до 15 лет) характеризуется появлением ритмичной физиологической гипертранссудации влагалищного эпителия в

виде слизистых выделений. Значительно увеличивается количество эпителиальных слоев и кольпоцитологическая картина приближается к таковой у взрослой женщины.

Начиная с юношеского периода (с 16 лет) микроценоз половых путей соответствует таковому у женщин репродуктивного возраста.

Нормальная, иначе называемая индигенная, микрофлора влагалища имеет первостепенное значение в детерминировании колонизационной резистентности (КР) - совокупности механизмов, обеспечивающих стабильность количественного и видового состава компонентов нормального микроценоза, предотвращающих заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), входящих в состав нормального микроценоза, и распространение их за пределы свойственной им экологической ниши [6,11].

При нарушении симбиоза эпителиоцитов и индигенной микрофлоры влагалища возможно транзитное или длительное нарушение колонизационной его резистентности.

У детей в формировании колонизационной резистентности влагалища лидирующую роль играют бифидобактерий, тогда как у менструирующих девушек и женщин – лактобактерий. Транзитные сдвиги микроценоза влагалища у детей и взрослых могут возникнуть при эндокринных и гинекологических заболеваниях. У менструирующих женщин колонизационная резистентность может уменьшиться при изменении соотношения половых стероидных гормонов в динамике менструального цикла, во время беременности, после родов. При недостаточном уровне эстрогенов количество гликогена в эпителии влагалища снижается, вследствие чего снижается и количество лактобацилл. При повышении уровня эстрогенов гликогена в клетках становится больше, чем могут переработать лактобациллы, и его излишек оказывается питательной средой для размножения транзитной микрофлоры. Индигенная микрофлора может быть изменена приемом (местным и системным) антибиотиков и антисептиков по поводу различных заболеваний, интервенцией инфекций, попавших во влагалище при гигиенических погрешностях или половым путем.

Уменьшение количества бифидо- или лактобацилл обуславливает дефицит выработки молочной кислоты, сдвиг кислотно-основаниевого равновесия в щелочную сторону. В щелочной среде начинают усиленно размножаться представители транзитной микрофлоры влагалища, вырабатывая в процессе своей деятельности вещества, которые еще более увеличивают сдвиг среды влагалища в щелочную сторону. Влагалище теряет колонизационную резистентность и заселяется микроорганизмами, способными существовать и размножаться в щелочных условиях.

Бактериальный вагиноз можно расценить одним из состояний вагинального дисбиоза, способного развиваться на фоне всех перечисленных факторов.

По данным различных авторов, бактериальный вагиноз выявляется у 30-60% больных с воспалительными заболеваниями половых органов и у каждой четвертой женщины, считавшей себя здоровой [1, 3, 8]. Длительное время бактериальный вагиноз вызывал наибольшее количество споров из-за разногласий в определении его клинико-микробиологических критериев. Эти разногласия привели к появлению схем лечения с использованием антибиотиков, усугубляющих течение патологического процесса во влагалище. Совместные научные исследования акушеров-гинекологов и микробиологов позволили разрешить эти споры.

В настоящее время бактериальный вагиноз следует рассматривать как инфекционный невоспалительный синдром, в развитии которого основное значение имеет нарушение микробиоценоза влагалища. При бактериальном вагинозе число бифидо- и лактобактерий катастрофически уменьшается, либо они практически совсем исчезают из состава влагалищной микрофлоры, и освободившаяся средовая ниша занимает строгими анаэробными бактериями [8, 10, 15]. Продукты жизнедеятельности этих микроорганизмов обуславливают изменение кислой среды влагалища в сторону щелочной реакции. Создавшиеся условия являются идеальной почвой для активного размножения гарднерелл, которые, в свою очередь, поддерживают рост и размножение условно-патогенных микробов и грибов.

Для лечения бактериального вагиноза широко применяются препараты, обладающие антианаэробным действием. В настоящее время препаратами выбора для этиотропной терапии БВ являются метронидазол и клиндамицин, обладающие антианаэробным спектром действия.

Наибольшую популярность среди них заслуженно имеют препараты на основе метронидазола. В первую очередь следует отметить наиболее используемый препарат «Трихопол». Трихопол выпускается в разных лекарственных формах: таблетки для приема внутрь, вагинальные таблетки, инъекционные формы. Существуют так же мази и гели на основе метронидазола.

Метронидазол является производным 5-нитроимидазола, способного восстанавливаться внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействуя с ДНК клетки микроорганизмов, ингибирует синтез нуклеиновых кислот, и, тем самым вызывает гибель простейших и бактерий.

В настоящее время существует несколько стандартных схем применения трихопол [13,14]. Традиционно трихопол рекомендуется применять в таблетках для приема внутрь по 250 мг 2 раза в сутки в течение 5-7 дней. Имеются публикации и указания о том, что для достижения положительного эффекта лечения необходимо использовать препарат в течение 10 и более дней. В ряде случаев пероральный прием предлагается комбинировать с таблетками «Трихопол-500» для интравагинального введения. К преимуществам местного лечения следует отнести отсутствие таких системных побочных эффектов, как металлический привкус во рту, диспепсические расстройства, аллергические реакции.

Существующие разночтения побудили нас провести собственное исследование. Притом, при выборе дизайна работы мы поставили перед собой цель сопоставить клинико-микробиологические особенности бактериального вагиноза у девочек до менархе и менструирующих пациенток подросткового и репродуктивного возраста, а также уточнить динамику микробиоценоза влагалища в результате комбинированного лечения таблетками «Трихопола» («Польфарма») для перорального и внутривлагалищного применения. Кроме того, было решено изучить зависимость эффекта лечения от его длительности.

В данной публикации приводятся результаты 5 и 7-10 дневного комбинированного применения трихопола у 31 больной с бактериальным вагинозом. В их числе оказалось 14 девочек до менархе (от 4 до 12 лет) и 17 пациенток в возрасте от 12 до 32 лет, имевших менструации.

Все больные обратились с жалобами на обильные жидкие выделения из влагалища с неприятным запахом, реже – на зуд кожи промежности.

В комплекс обследования помимо гинекологического осмотра с оценкой состояния наружных и внутренних половых органов и характера выделений, было включено изучение результатов микроскопии мазка и микробиологии содержимого влагалища.

По данным современных микробиологов, при бактериальном вагинозе количество лейкоцитов в мазках, окрашенных по Грамму, резко уменьшено или не превышает нормативные значения. В проведенном нами исследовании у 26 больных количество лейкоцитов в мазке колебалось от 0 до 6, у 2 больных – от 10 до 20, и у 2 больных – от 20 до 60 лейкоцитов в поле зрения. Только у одной 8-летней пациентки микроскопия мазка свидетельствовала о массивной лейкоцитарной реакции, но именно у этой девочки вагиноскопия позволила обнаружить инородное тело влагалища.

Микробный пейзаж вагинального секрета у пациенток до начала лечения чаще всего был представлен грамположительными микроорганизмами, а именно палочками (в 19 случаях) и кокками (в 17 случаях). Лишь у 4 из 31 больной в мазках влагалищного

секрета были обнаружены грамположительные палочки морфотипа лактобактерий. Возраст этих больных был 8 лет и старше. «Ключевые» клетки определялись у 29 больных, тогда как у двух больных причиной обильных выделений оказался трихомониаз. Ни у одной из 31 больной в исходном цикле обследования не выявлено вагинального кандидоза.

Изучение видового состава микрофлоры влагалища у обследованных нами больных показало, что гарднереллы ни в одном наблюдении не были обнаружены самостоятельно, а входили в состав ассоциаций с другими анаэробами. Число видов ассоциантов колебалось от 1 до 3.

У девочек до менархе среди анаэробов в ассоциации с *Gardnerella vaginalis* доминировали бактериоиды (у 10), реже встретились дифтероиды (у 6) и мобилункус (у 4 из 11 больных). Лактобациллы были обнаружены только у одной девочки в возрасте 8 лет.

У менструирующих подростков и женщин репродуктивного возраста чаще всего (в 15 из 21 случая) *Gardnerella vaginalis* представляла общий вагинальный биотоп с дифтероидами. Из других, более редко ассоциированных с гарднереллами микроорганизмов, выделились бактериоиды, мобилункус, эпидермальный стафилококк, энтерококк и клебсиелы. Молочнокислые бактерии, обеспечивающие поддержание постоянства внутренней среды влагалища у менструирующих больных были обнаружены всего лишь у 3 из 21 (14, 3%) женщин.

У 19 больных схема лечения трихополом включила комбинированное назначение пероральных таблеток (250 мг 2 раза в сутки) и вагинальной таблетки в течение 5 дней. В числе пролеченных по данной схеме больных 9 девочек по возрасту были до менархе и 10 пациенток имели менструации. У 12 больных была выбрана 7-10-дневная схема комбинированного приема трихопола, в том числе у 2 девочек в возрасте 8 и 11 лет и у 10 менструирующих пациенток в возрасте 14-32 года.

В процессе лечения жалобы на патологические выделения из влагалища и зуд исчезли у 27 пациенток. При гинекологическом исследовании у этих пациенток состояние вульвы, стенок влагалища и шейки матки позволило исключить наличие воспалительного процесса. У 4 больных отмечено сохранение жалоб на выделения из половых путей и зуд. Осмотр и гинекологическое исследование позволило предположить у этих больных наличие вагинального кандидоза.

Важно отметить, что ни у одной больной, вне зависимости от их возраста и длительности комбинированного применения трихопола, предлагаемого компанией Польшфарма, не было отмечено как системных, так и местных побочных реакций организма.

При контрольном обследовании спустя 5 дней после окончания лечения препаратом «Трихопол» по 5-дневной схеме в микробном пейзаже влагалища девочек допубертатного возраста исчезли не только гарднереллы, но и дифтероиды, бактероиды и мобилункус. В мазках выявлялись мелкие палочки и грамположительные кокки в незначительном количестве, и уменьшилась лейкоцитарная реакция (до 0-1 лейкоцитов). Ни у одной из обследованных нами девочек не отмечено заселение влагалища патогенной флорой.

При комбинированном приеме препарата по 7 дневной схеме у 8-летней девочки из влагалищного биотопа исчезли лактобактерии, а у другой больной 11 лет микрофлора полностью отсутствовала.

У больных, имеющих менструации, в результате 5-дневного комбинированного применения трихопола в 75% случаев количество лейкоцитов снизилось в 2 и более раза, гарднереллы и облигатные анаэробы исчезли, появились мелкие грамположительные палочки и кокки. Вместе с тем, у четверти больных отмечен рост грибов рода Кандида.

Увеличение дней приема трихопола до 7-10 дней у менструирующих больных в нашей серии исследований не изменило результативности лечения бактериального вагиноза, но вызвало нежелательное исчезновение лактобактерий у всех пролеченных пациенток и появление роста грибов рода Кандида у 43% больных.

Всем 4 больным с верифицированным вагинальным кандидозом был применены противогрибковые препараты семейства флуконазола (дифлюкан, микосист или микофлюкан) с положительным эффектом.

Исходя из представленных результатов, можно сделать вывод о том, что комбинированное применение препарата «Трихопол», предлагаемого компанией Польшфарма в форме таблеток для перорального приема и внутривлагалищного введения, является высокоэффективным препаратом для лечения бактериального вагиноза как у девочек до менархе, так и у менструирующих подростков и женщин репродуктивного возраста. Более того, полученные нами данные о полноценной санации организма за 5 дней комбинированного применения препарата «Трихопол» (Польшфарма), свидетельствуют о возможности сокращения сроков лечения больных с бактериальным вагинозом, уменьшения риска развития вагинального кандидоза и, следовательно, сокращения общих расходов на восстановление естественного микробиоценоза влагалища.

Список литературы:

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз. // Акушерство и гинекология. – 1995. – №6. – С. 13 – 16.
2. Асаналиева Л.У. Клинико-этиологические особенности вульвовагинитов у детей: дис. ...канд. мед. наук. Бишкек 1999. С.62-69.
3. Байрамова Г.Р. Клинические особенности и эффективность различных методов терапии бактериального вагиноза: Автореф. дис...канд. мед.наук. – М., 1996. – С. 25.
4. Богданова Е.А., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С, Садолина И.В. Воспалительные заболевания и местный иммунитет влагалища у девочек и девушек. Сб. науч. трудов IV Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии: Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии. М. -2000.- С.112-113.
5. Гуркин Ю.А., Михайлова Л.Е. Вульвовагиниты у девочек: этиология, клиника, лечение. СПбГПМА, 1998.- 64с.
6. Зубакова О.В. Диагностика и лечение неспецифического бактериального вульвовагинита. // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва. – 2001.- 26с.
7. Кравченко М.Е. Возрастная динамика микрофлоры влагалища у девочек. . Сб. науч. трудов IV Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии: Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии. М. -2000.- С.62.
8. Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М. и др. Бактериальный вагиноз: Пособие для врачей. – Москва, 2002. – 56 с.
9. Кулаков В.И., Алёшкин В.А., Богданова Е.А. и др. Нормативные показатели физического и полового развития девочек, проживающих в средней полосе России. Биоценоз влагалища и факторы местного иммунитета у них. Пособие для врачей: М.: НЦ АГиП РАМН, НИИ Эпидемиологии и Микробиологии им. Габричевского- 2000. – 24с.
10. Мавзютов А.Р., Габидуллин З.Г., Ахунов Э.Д., Туйгунов М.М. Бактериальный вагиноз – принципиальные вопросы этиологии, диагностики и лечения: Методические рекомендации. – Башкирский государственный медицинский университет, 2001. – 16 с.
11. Малова И.О. Бактериальный вагиноз в детском возрасте: особенности течения и основные принципы лечения // Вестник дерматологии и венерологии, N 1-1999, стр. 38-42.
12. Муравьева В.В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва. - 1997.- 21с.
13. Никитенко И.Н. Роль анаэробной условно-патогенной флоры в развитии воспалительных заболеваний мочепоолового тракта // Дерматология и венерология. – 2002. – № 3 (17). – С. 19 - 23.
14. Прилепская В.Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения. Гинекология.- 2000. - Том 2. №2.
15. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о бактериальном вагинозе. //Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. – №3. – С. 40–52.
16. Проценко Т.В. Репродуктивное здоровье и ИППП: Учебное пособие. – Киев, 2001. –28 с.

17. Садолина И.В. Клинико-иммунологические критерии оценки полового и физического развития девочек: дисс. ...канд. мед. наук. М. 2000.
18. Уварова Е.В. и соавторы Типичные ошибки диагностики и ведения девочек-подростков с удвоением матки и влагалища // Репродуктивное здоровье детей и подростков.-№2.- 2006.- с.56-67.
19. Что такое нормальная вагинальная флора? / С.Дж.Д. Пристли, В.М. Джонс, Дж. Дхар, Л. Гудвин // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1997. – № 4. – С. 12 - 18.
20. Andru B. Onderdonc, Kimberly U. Visseman Normal vaginal microflora. Brigit Wumen Hospital. Harvard Medicine School. Boston. Massachusetts. 1998. – 20 p.
21. Larsen B. Vaginalflora in health and disease. Clin. Obstet. Gynecol. 1993. – 36:1.P. 107-121.