

Применение молочной кислоты в сочетании с гликогеном для лечения бактериального вагиноза

Е.Ф.Кира¹, Н.В.Артымук², А.М.Савичева³, С.И.Роговская⁴, А.Е.Гущин⁵, Т.А.Румянцева⁵, О.В.Иванова⁶

¹ФГБУ Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; ²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; ³ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ⁵ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; ⁶МБУЗ Городская клиническая больница №5. 454006, Россия, Челябинск, ул. Калинина, д. 12

Изучены эффективность и безопасность использования Лактагеля при терапии бактериального вагиноза (БВ). Доказана большая эффективность двухкомпонентного лечения, предполагающая применение метронидазола и орнидазола с молочной кислотой, по сравнению с монотерапией препаратами группы 5-нитроимидазола. Сочетанное местное использование орнидазола и молочной кислоты является безопасным методом, позволяющим достичь высокой эффективности и снизить частоту рецидивов БВ в отдаленном периоде. Представлен алгоритм обследования и комплексной терапии БВ у пациенток разных групп.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, молочная кислота, лактобактерии, Лактагель, *Gardnerella vaginalis*.

[✉]dr-kira@mail.ru

Для цитирования: Кира Е.Ф., Артымук Н.В., Савичева А.М. и др. Применение молочной кислоты в сочетании с гликогеном для лечения бактериального вагиноза. *Гинекология*. 2015; 17 (2): 93–96.

The use of lactic acid in combination with glycogen in the treatment of bacterial vaginosis

E.F.Kira¹, N.V.Artymuk², A.M.Savicheva³, S.I.Rogovskaya⁴, A.E.Goushchin⁵, T.A.Rumyantseva⁵, O.V.Ivanova⁶

¹N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center. 105203, Russian Federation, Moscow, ul. Nizhniaia Pervomaiskaia, d. 70; ²Kemerovo State Medical Academy. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Vorosbilova, d. 22a; ³The Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after D.O.Ott. 199034, Russian Federation, Saint-Petersburg, Mendeleevskaia liniia, d. 3; ⁴Russian Medical Academy of Postgraduate Education. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1; ⁵Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. 111123, Russian Federation, Moscow, ul. Novogireevskaia, d. 3a; ⁶The city clinical hospital №5. 454006, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Kalinina, d. 12

The efficacy and safety of laktagel in the treatment of bacterial vaginosis was studied. Two components proved more effective in treatments based on the use of metronidazole and ornidazole with lactic acid, compared with the monotherapy group of 5-nitroimidazole. The combined use of local ornidazole and lactic acid is a safe method to achieve high efficiency and reduce the frequency of relapses in the separated BV period. BV complex therapy and examination algorithm in patients of various age is presented.

Key words: bacterial vaginosis, lactic acid, lactobacilli, Lactagel, *Gardnerella vaginalis*.

[✉]dr-kira@mail.ru

For citation: Kira E.F., Artymuk N.V., Savicheva A.M. et al. The use of lactic acid in combination with glycogen in the treatment of bacterial vaginosis *Gynecology*. 2015; 17 (2): 93–96.

Бактериальный вагиноз (БВ) продолжает оставаться в центре внимания как практикующих врачей, так и ученых во всем мире. Подобная ситуация, вероятно, обусловлена высокой частотой рецидивов БВ и связанных с ним осложнений. По мнению ряда исследователей, сегодняшние возможности лечения БВ являются ограниченными, так как добиться полного излечения удается лишь у 65–85% пациенток.

Трудности терапии БВ обусловлены несколькими причинами. Во-первых, мы наблюдаем на протяжении многих лет постоянно изменяющуюся этиологическую структуру этого заболевания. Сегодня выделяют три уровня БВ-ассоциированных видов микроорганизмов из состава собственной микробиоты влагалища, большинство которых генетически устойчивы к метронидазолу и клиндамицину. Во-вторых, многие из этих бактерий участвуют в образовании биопленок, в которые антибиотики попадают либо с большим трудом, либо практически не проникают. Это создает определенные условия для выживания бактерий в окружающей среде и является существенным фактором их патогенности. В-третьих, сложность этиологии и патогенеза БВ в своей совокупности способствует высокой частоте рецидивов и низкой эффективности стандартных схем терапии.

Известны тяжелые осложнения во время беременности и после родов на фоне БВ. Именно поэтому своевременная диагностика и лечение данного заболевания в период гестации также являются актуальной задачей нашего времени. В поисках новых вариантов терапии и снижения рецидивов БВ группа экспертов под руководством профессора G.Donders в 2014 г. подтвердила, что клиндамицин и метронидазол являются стандартными антимикробными препаратами против БВ. Другие же антибиотики и антисептики, такие как тинидазол, рифаксимин, нитрофуран, хлоргексидин, деквалиния хлорид и окисляющие препараты – витамин С, борная и молочная кислоты – прогрессивно изучаются [1, 2].

В последние годы созданы альтернативные антибиотикам препараты, ориентированные на восстановление нормальных биофизических и биохимических параметров микроэкосистемы влагалища, а именно нормализацию pH влагалищной среды [3]. Кроме того, разрабатываются новые способы комбинации лекарств из разных фармакологических групп, их длительное профилактическое использование для предупреждения рецидивов. В этом контексте важными становятся изучение роли молочной кислоты и гликогена в обеспечении биологического гомеостаза влагалища, а также ее экзогенное применение в качестве самостоятельной или адьювантной терапии.

Еще в конце XX в. было выполнено несколько исследований, показавших клиническую и микробиологическую эффективность лактат-геля для лечения БВ. Так, B.Andersch и соавт. (1986 и 1990 гг.) для лечения БВ предложили местное применение лактат-геля (рН 3,5) по 5 мл в течение 7 дней. Этот метод обладал почти такой же эффективностью, как и прием метронидазола по 500 мг 2 раза в день в течение недели [4, 5]. В последующем E.Holst, A.Brandberg (1990 г.) стали использовать вагинальное введение лактат-геля с рН 3,8 и питательными компонентами для лактобацилл по 5 мл перед сном в течение 7 дней у 10 беременных женщин. Авторами был сделан важный вывод, что локальное лечение, которое восстанавливает нормальную кислотность влагалища, но не имеет системного эффекта, может быть предпочтительным по сравнению с оральной антимикробной терапией, особенно при беременности [6].

Недавно нами было установлено, что окисление влагалища может быть надежно осуществлено с помощью местного применения суппозиторий с молочной кислотой, комбинирование которой с хлоргексидином обеспечивало высокую эффективность терапии БВ [7].

Материалы и методы

В период с марта 2013 г. по май 2014 г. нами проведено многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности вагинального применения орнидазола (Орнисид) и его сочетания с Лактагелем (молочная кислота и гликоген) в сравнении с пероральным применением метронидазола и его сочетанием с Лактагелем для лечения БВ.

Отбор пациенток и их включение в исследование осуществлялись в соответствии с разработанным протоколом, отвечающим всем требованиям GCP (Good Clinical Practice – Надлежащей клинической практики). Рандомизация проводилась в соответствии с таблицей, полученной в программе Excel с использованием генератора случайных чисел.

После учета критериев включения/исключения этап распределения в 4 репрезентативные группы прошли 142 пациентки в возрасте от 18 до 45 лет:

- **1-я группа** (n=39) получала метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней;
- **2-я группа** (n=34) – орнидазол 500 мг интравагинально 1 раз в сутки в течение 6 дней;
- **3-я группа** (n=35) – метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней, а затем Лактагель® 5 мл интравагинально 1 раз в сутки 7 дней;
- **4-я группа** (n=34) – орнидазол 500 мг интравагинально 1 раз в сутки в течение 6 дней, а затем Лактагель® 5 мл интравагинально 1 раз в сутки 7 дней.

У всех женщин выполнен комплекс клинико-лабораторных исследований, включающий сбор жалоб, объективное гинекологическое обследование, рН-метрию (Кольпо-тест рН, Россия) влагалищной жидкости, микроскопию мазков влагалища с оценкой по Ньюдженту, обнаружение ключевых клеток, аминотест, полимеразную цепную реакцию (ПЦР): флороценоз для диагностики БВ и АмплиСенс-NCMT для обнаружения *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*.

Оценка эффективности лечения проводилась на основании динамики клинических и лабораторных признаков, характеризующих данное заболевание. Безопасность и переносимость препаратов оценивались путем регистрации нежелательных явлений и сопутствующих заболеваний. Проведена статистическая обработка полученных данных.

Результаты

Анализ результатов исследования показал, что до терапии по начальным значениям рН (на визите 1) группы были однородны и достоверно не отличались друг от друга. Во всех группах наблюдалось равномерное снижение рН влагалища (рис. 1).

На визите 2 различия рН были достоверно ниже в группах, в которых использовался Лактагель® совместно с имидазолами, причем медиана значений рН в этих группах была ниже таковой в группах, в которых противомикробная терапия проводилась без дополнительного курса

Рис. 1. Снижение рН в сравниваемых группах в процессе лечения.

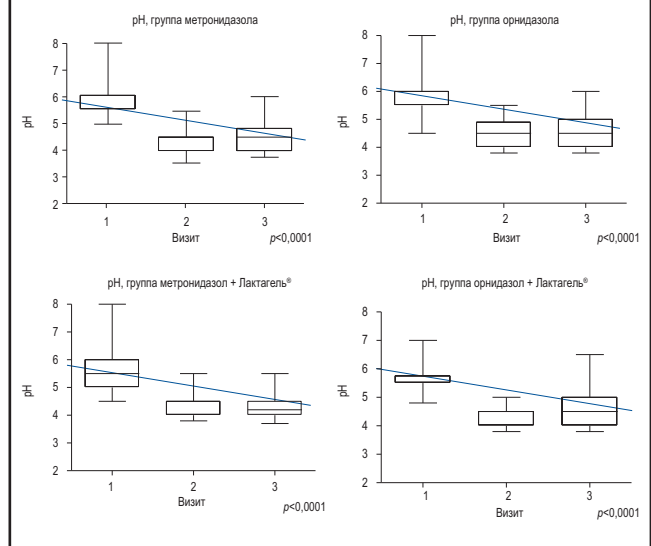


Рис. 2. Снижение частоты обнаружения КК на фоне лечения в исследуемых группах.

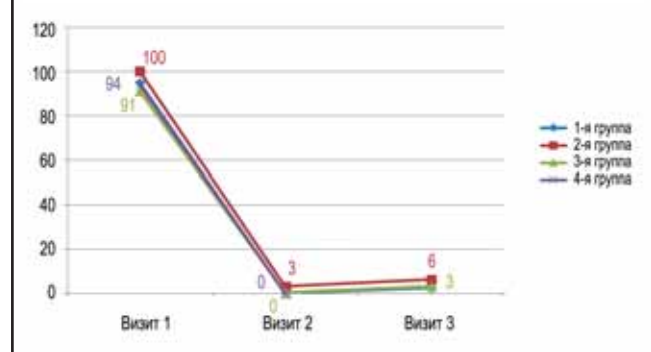
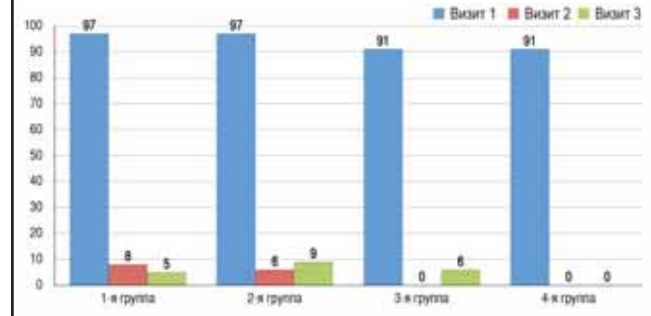


Рис. 3. Динамика аминотеста в процессе лечения в изучаемых группах.



Лактагеля. При этом разброс значений в группах, использовавших Лактагель®, был меньше, чем в группах без него, в которых встречались показатели рН>5. Через 1 мес после окончания лечения этот показатель оставался стабильным (<4,5) у большинства женщин, использовавших Лактагель® одновременно с антибактериальной терапией, тогда как в группах, где была проведена монотерапия метронидазолом или орнидазолом, наблюдались рецидивы.

Положительная динамика после терапии также наблюдалась во всех группах по уменьшению в мазках «ключевых клеток» (КК) и отрицательному аминотесту (рис. 2, 3).

Исчезновение неприятного запаха наблюдалось во всех группах, однако наиболее выраженным исчезновение летучих аминов отмечено в 4-й группе.

Выполненный анализ эффективности лечения по критериям Амсея показал, что между группами нет статистически достоверных различий: 95, 94, 97 и 100% соответственно с 1 по 4-ю группу (p=0,544).

Оценивая результаты терапии в группах по Ньюдженту, было установлено, что на визите 1 до лечения все группы были однородными. На визите 2 значения баллов были достоверно ниже в группах, использовавших Лактагель®, при этом значения более 8 (характерно для БВ) присутствовали только в группах монотерапии 5-нитроимидазолами. После лечения (на визите 3) баллы Ньюджента были достоверно ниже в группах комбинированной терапии, что свидетельствует о большей эффективности комбинированного лечения БВ с применением Лактагеля.

Изучение БВ-ассоциированной микрофлоры при проведении терапии разными препаратами показало, что до лечения изучаемые группы были сопоставимы по количеству *Gardnerella vaginalis*, которую обнаруживали у большинства пациенток в одинаково высокой концентрации (10^9 ГЭ/мл). После терапии концентрация гарднерелл уменьшалась во всех группах, но была достоверно ниже в 3 и 4-й группах ($p=0,022$).

На фоне снижения количества гарднерелл в процессе лечения наблюдалось обратное пропорциональное последовательное увеличение количества лактобактерий. Если на визите 1 до терапии количество лактобактерий в группах достоверно не отличалось между собой и было одинаково сниженным ($<10^8$ ГЭ/мл), то после лечения концентрация лактобактерий была достоверно выше в группах, использовавших Лактагель®. В 1 и 2-й группах количество лактобактерий также увеличивалось, но в меньшей степени.

Резюмируя результаты исследования, можно сделать следующие выводы:

1. По субъективным оценкам пациенток, а также в соответствии с заключениями врачей по критериям Амсея и Ньюджента, по результатам ПЦР («Флороценоз-БВ») градация эффективности разных схем лечения БВ от менее к более эффективной выглядит следующим образом: метронидазол < орнидазол < метронидазол + Лактагель® < орнидазол + Лактагель®.
2. Доказана большая эффективность двухкомпонентного лечения, предполагающая применение метронидазола или орнидазола с молочной кислотой и гликогеном по сравнению с монотерапией препаратами группы 5-нитроимидазола.
3. Сочетание местной противомикробной терапии и молочной кислоты с гликогеном является безопасным методом, позволяющим достичь высокой эффективности и снизить частоту рецидивов БВ в отдаленном периоде.

Теоретическое обоснование применения молочной кислоты как наиболее физиологического компонента в качестве самостоятельного средства или в комплексном лечении БВ нашло свое отражение в представленном нами исследовании. Ранее было показано, что инстилляции влагалища молочной кислотой являются наиболее приемлемым и физиологически оправданным спосо-

бом. Благодаря их назначению уменьшается рН содержимого влагалища (восстанавливается кислая среда), создавая тем самым неблагоприятные условия для размножения строгих анаэробов. Кроме того, слабые растворы молочной кислоты обладали выраженным антисептическим действием, а также обеспечивали оптимальные условия для восстановления лактофлоры [1]. М.Мусси и С.Бенвени (2006 г.) разработали и предложили использовать молочную кислоту с мальтодекстрином в виде геля для терапии БВ в течение 1 нед. Было продемонстрировано, что полное выздоровление или улучшение наблюдалось у 88% женщин с острым БВ или дисмикробизмом на фоне терапевтической безопасности, клинической и микробиологической эффективности препарата [8].

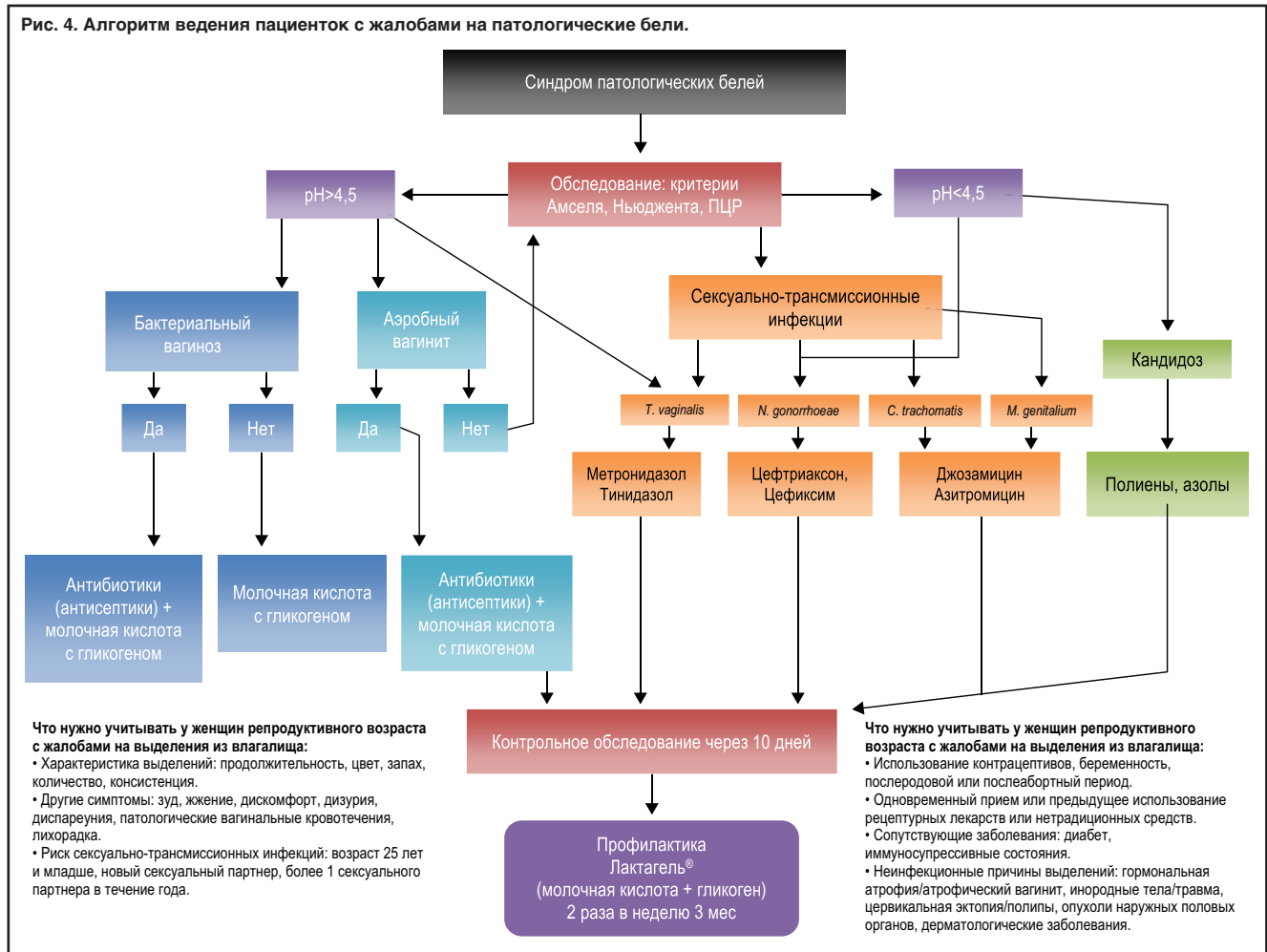
В.Андерш и соавт. (1990 г.) в своем исследовании по лечению и профилактике БВ продемонстрировали, что назначение Лактагеля 1 раз в сутки в первые 3 дня после окончания менструации и в течение 6 мес после первичной терапии БВ позволило существенно сократить количество его рецидивов. По мнению авторов, подобная тактика прогнозируемо снижает частоту рецидивов БВ не менее чем в 2 раза [5].

Профилактическое применение молочной кислоты в составе вагинальных суппозиториях (Вагизан) в 2006 г. было описано М.Брандт и соавт., которые применяли этот препарат после курса терапии БВ метронидазолом сначала ежедневно в течение 7 дней, а далее 2 раза в неделю еще в течение 13 нед [9]. Были показаны неплохие результаты относительно рецидивов: 7,4% в группе с молочной кислотой против 12,7% в группе контроля. Принимая во внимание практическую направленность настоящего исследования, нами на основании полученных результатов и анализа современной литературы [10] предложен алгоритм ведения пациенток с жалобами на патологические бели (рис. 4).

Этот алгоритм должен помочь в диагностике и выборе наиболее подходящего курса лечения женщин (в том числе и беременных), страдающих патологическими вагинальными выделениями. Достаточно во время беседы с пациенткой задать несколько вопросов, а далее, следуя за стрелками, получить необходимую информацию. Стоит обратить внимание, что эти рекомендации должны применяться только в рамках GCP и никогда отдельно. Своевременная адекватная диагностика и лечение БВ у беременных снижают риск развития преждевременных родов на 47% [11], а следовательно, и других ассоциированных с этим патологических состояний как со стороны матери, так и новорожденного.

Таким образом, данные нашего и аналогичных зарубежных исследований свидетельствуют об эффективном и безопасном действии молочной кислоты на влагалищную микрофлору при БВ и микробиоценоз в целом. При использовании Лактагеля наблюдался вы-

Рис. 4. Алгоритм ведения пациенток с жалобами на патологические бели.



раженный рост количества лактобактерий при значительном и быстром снижении уровня *G. vaginalis*.

Полученные результаты позволяют рекомендовать Лактагель® для комбинированного лечения в сочетании с метронидазолом или его аналогами при терапии БВ и профилактике его рецидивов.

Литература/References

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012. / Kira E.F. *Bakterial'nyi vaginoz*. M.: MIA, 2012. [in Russian]
2. Donders GG, Zozdzika J, Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15 (5): 645–57.
3. Кира Е.Ф., Душикина Е.А., Бадикова Н.С. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2013; 3:102–6. / Kira E.F., Dusbkina E.A., Badikova N.S. *Biologicheskaya rol' kislotnosti vlagalishcha. Mekhanizmy stabil'nosti i metody korrreksii*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 3:102–6. [in Russian]
4. Andersch B, Forssman L, Lincoln K, Torstensson P. Treatment of bacterial vaginosis with an acid cream: a comparison between the effect of lactate-gel and metronidazole. *Gynecol Obstet Invest* 1986; 21 (1): 19–25.
5. Andersch B, Brandberg A, Holst E. Treatment of bacterial vaginosis – an acid gel as an alternative to antibiotic treatment. *Lakartidningen* 1990; 87 (7): 465–8.
6. Holst E, Brandberg A. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy with a lactate gel. *Scand J Infect Dis* 1990; 22 (5): 625–6.
7. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2012; 7: 59–67. / Kira E.F., Prilepskaia V.N., Kostava M.N. i dr. *Sovremennye podkhody k vyboru preparata lokal'nogo deistviia v terapii bakterial'nogo vaginoza*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 7: 59–67. [in Russian]
8. Mucci M, Benvenuti C. Effect of lactic acid and maltodextrins in vaginal dysmicrobism. *Gynecol Endocrinol* 2004; 1: 176–9.
9. Brandt M, Hoyme UB, May TW, Lohmann K. Metronidazole administered intravaginally vs orally in treatment of bacterial vaginosis followed by prophylaxis of recurrence with lactic acid. A prospective randomized double blind placebo-controlled multicenter study. *Abstracts Books, Monterey*, 2006.
10. Management of Vaginal Discharge in Non-Genitourinary Medicine Settings. *Clinical Effectiveness Unit, British Association for sexual Health and HIV*. February, 2012.
11. Brockleburst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD000262. Doi: 0.1002/14651858. CD 000262.pub4.

Сведения об авторах

Кира Евгений Федорович – д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, гл. акушер-гинеколог ФГБУ НМХЦ им. Н.И.Пирогова. E-mail: dr-kira@mail.ru

Артымук Наталья Владимировна – проф., д-р мед. наук, член Всероссийской ассоциации гинекологов-эндокринологов, зав. каф. акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО КемГМА

Савичева Алевтина Михайловна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАЕН, дир. ООО «Микробиомед», зав. лаб. микробиологии ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта

Роговская Светлана Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО

Гущин Александр Евгеньевич – канд. биол. наук, рук. лаб. молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Румянцева Татьяна Андреевна – науч. сотр. лаб. молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции, врач акушер-гинеколог Научно-консультативного клинико-диагностического центра ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Иванова Ольга Вячеславна – канд. мед. наук, врач Городского специализированного приема «Здоровье женщин пограничного возраста» на базе МБУЗ ГКБ №5