

21. Joshi SR, Mebendale SS, Dangat KD et al. High maternal plasma antioxidant concentrations associated with preterm delivery. *Ann Nutr Metab* 2008; 53: 276–82.
22. Klemmensen AK, Tabor A, Østerdal ML et al. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of preeclampsia: prospective study among 57 346 women. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2009; 116 (7): 964–74.
23. Knuppel RA, Hassan MI, McDermott JJ et al. Oxidative stress and antioxidants: preterm birth and preterm infants, preterm birth – mother and child. Morrison (Ed). 2012. <http://www.intechopen.com>
24. Kramer MS, Kahn SR, Platt RW. Antioxidant vitamins, long-chain fatty acids, and spontaneous preterm birth. *Epidemiology* 2009; 20: 707–13.
25. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children. *JAMA* 2010; 304: 1675–83.
26. McCance DR, Holmes VA, Maresb MJA et al. Vitamins C and E for prevention of preeclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9737): 259–66.
27. Merti I, Oruc AS, Yuksel S. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38 (4): 658–64. <http://doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01771.x>
28. Mistry HD, Williams PJ. The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. Review article. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2011. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/841749>
29. Morrison JC, Elliott J, Knuppel RA et al. Current issues and perspectives in prenatal nutrition. *Res Reports Neonatol* 2011; 1: 25–38.
30. Picciano MF, McGuire MK. Use of dietary supplements by pregnant and lactating women in North America. *Am J Clin Nutr* 2009 (Suppl. 89): 663S–667S.
31. Poston L, Briley AL, Seed PT et al. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145–54.
32. Pressman EK, Thornburg LL, Glantz JC. Inflammatory cytokines and antioxidants in midtrimester amniotic fluid: correlation with pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 155.e1–7.
33. Kumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane database of systematic reviews* 2008; doi: 10.1002/14651858.CD004227.pub3.
34. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn – a 30-year perspective. *Biol Neonate* 2005; 88: 228–36.
35. Sharma JB, Kumar A, Kumar A, Malhotra M. Effect of lycopene on pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation in primigravidae. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 81: 257–62.
36. Siddiqui IA, Jaleel A, Al Kadri HM et al. Biomarkers of oxidative stress in women with preeclampsia. *Biomark Med* 2013; 7 (2): 229–34. <http://doi:10.2217/bmm.12.109>
37. Stein P, Scholl TO, Schluter MD. Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome. *Free Res* 2008; 42: 841–8.
38. Terani EP, Hernandez I, Nieto B et al. Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 43–5.
39. Terani EP, Racines-Orbe M, Vivero S et al. Preeclampsia is associated with a decrease in plasma coenzyme Q10 levels. *Free Radic Biol Med* 2003; 35 (11): 1453–6.
40. Tian L, Belardinelli R, Carnevali P et al. Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study. *Eur Heart J* 2007; 28: 2249–55.
41. Trindade CEP. Microelements and vitamins in the nutrition of very low-birthweight preterm infants: a Brazilian perspective. *Neo Rev* 2007; 8: 3–13.
42. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on preeclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 342: d2901.
43. Venn BJ, Green TJ, Moser R et al. Increases in blood folate indices are similar in women of childbearing age supplemented with [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid. *J Nutr* 2002; 132: 335–5.
44. Villar J, Purwar M, Meriadi M et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for preeclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2009; 116 (6): 780–8.
45. Walsb SW, Vaughan JE, Wang Y, Roberts LJ. Placental isoprostane is significantly increased in preeclampsia. *FASEB J* 2000; 14: 1289–96.
46. Watanabe K, Mori T, Iwasaki A. Increased oxygen free radical production during pregnancy may impair vascular reactivity in preeclamptic women. *Hypertens Res* 2013; 36 (4): 356–60. <http://doi:10.1038/hr.2012.208>
47. Wibowo N, Purwosunu Y, Sekizawa A. Antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38 (9): 1152–61. <http://doi:10.1111/j.1447-0756.2012.01855.x>
48. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: The use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 1003–6.
49. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 239.e1–10.
50. Yu J, Feng L, Hu Y, Zhou Y. Effects of SAC on oxidative stress and NO availability in placenta: potential benefits to preeclampsia. *Placenta* 2012; 33 (6): 487–94. <http://doi:10.1016/j.placenta.2012.02.015>

Роль аллергического фактора в развитии хронического воспаления нижнего отдела гениталий у женщин (обзор)

А.А.Павлова¹, Н.В.Долгушина¹, Е.А.Латышева², Е.А.Межевитинова¹

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России;

²ФГБУ Государственный научный центр Институт иммунологии ФМБА России

Резюме

В обзоре дана оценка роли аллергического фактора в развитии хронических воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта. Ввиду высокой распространенности хронических вульвовагинитов и цервицитов, увеличивающих риск разных осложнений в акушерстве и гинекологии и снижающих качество жизни женщин, поиск этиологически значимых факторов и новых путей диагностики является актуальной проблемой. Аллергия, которую часто недооценивают, может быть одной из причин хронических вульвовагинитов и цервицитов. В ряде исследований была выявлена связь между атопическими заболеваниями и рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом у женщин. Было установлено, что разные бытовые и контактные аллергены могут способствовать развитию вульвовагинитов. При этом вульвовагиниты аллергического генеза устойчивы к стандартному лечению и часто рецидивируют. Рецидивирование воспалительного процесса в области гениталий вследствие воздействия аллергического фактора часто обусловлено наличием полиморфизмов генов, отвечающих за развитие иммунного ответа на воздействие аллергена.

Ключевые слова: хронический вульвовагинит, цервицит, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, атопические заболевания, аллергические заболевания, аллергический фактор.

The role of allergic factor in chronic inflammation of the low part of genitalia in women

ААPavlova, NVDolgushina, EALatysheva, EAMezhevitinova

Summary

High prevalence of chronic vulvovaginitis and cervicitis, and increased risk of different obstetrical and gynecological complications in these women, contributes to study the etiological and risk factors of this disease. In this review the authors outline the role of allergic factor in the chronic inflammation of the low part of genitalia in women.

Key words: chronic vulvovaginitis, cervicitis, recurrent vulvovaginal candidiasis, atopic diseases, allergic diseases, allergic factor.

Сведения об авторах

Павлова Алла Анатольевна – аспирант науч.-поликлин. отд.-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова. E-mail: a_pavlova@oparina4.ru
Долгушина Наталья Витальевна – д-р мед. наук, рук. Службы науч.-организац. обеспечения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru
Латышева Елена Александровна – канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии. E-mail: ealat@mail.ru
Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. науч.-поликлин. отд.-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: e_mezhevitinova@oparina4.ru

Воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта представляют собой распространенную патологию и являются одной из самых частых причин обращения пациенток к врачам женских консультаций. Они представлены цервицитами и вульвовагинитами (ВВ). Эти состояния обычно являются сочетанными, так как влагалище и шейка матки представляют собой единую анатомо-функциональную систему. В настоящее время распространенность и заболеваемость данной патологией не имеет тенденции к снижению и часто приводит к тяжелому и рецидивирующему течению.

Причины

Наиболее частыми этиологическими причинами развития воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта являются бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит и вульвовагинальный кандидоз (ВВК). Основное осложнение этих инфекций – рецидивирующий характер процесса, нарушающий качество жизни женщины. Хронические воспалительные заболевания нижнего отдела гениталий могут приводить к нарушению менструального цикла, бесплодию, невынашиванию беременности, восходящей инфекции генитального тракта, инфицированию плода, хронической тазовой боли, инфекционным осложнениям в родах и послеродовом периоде, внематочной беременности, риску развития неопластических процессов шейки матки [1]. Причинами рецидивов могут быть неполная санация влагалища, неполноценное или незавершенное лечение, дисбиоз влагалища и др. Соотношение микроорганизмов, формирующих биотоп влагалища, определяет тяжесть и длительность течения воспалительных процессов и, по сути, составляет местный иммунитет этой биологической ниши.

Существуют данные о важной роли аллергического фактора в развитии хронических воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта. В настоящее время имеются исследования, которые показывают, что развитие воспалительных изменений на слизистой оболочке (СО) влагалища может являться проявлением аллергии [2]. Аллергические реакции (АР) в половых путях могут приводить к симптомам, которые клинически ничем не отличаются от вагинальной инфекции.

Значимость аллергических заболеваний

В последнее время во всем мире отмечается рост **аллергических заболеваний** (АЗ). По данным разных авторов, примерно каждый четвертый житель планеты страдает тем или иным видом аллергии. По данным A.Bozek и соавт., распространенность АЗ составляет 26,7% [3], по данным S.Arshad и соавт., – 28% [4].

Известно, что аллергическая предрасположенность может передаваться по наследству. Если аллергией страдает один из родителей, то риск развития аллергопатологии у ребенка составляет 20–40%, если болеют и мать и отец, – 60–80%. От родителей детям передается и предрасположенность к атопии, и то, какие органы будут затронуты, а также тяжесть заболевания [5].

Под «аллергией» принято понимать проявления повышенной чувствительности иммунной системы организма к аллергену (антигену) при повторном с ним контакте. Предпосылкой для развития аллергии всегда является дефект иммунной системы. Атопия – предрасположенность к сенсибилизации и выработке IgE-антител в ответ на контакт с любыми, в том числе малыми, дозами аллергенов, а также к развитию аллергопатологии у генетически предрасположенных людей [6].

Несмотря на огромное число генетических исследований, характер наследования аллергии до сих пор до конца неясен, однако существуют данные, что в развитии атопии важную роль играет, в частности, наследование некоторых генов HLA (главный комплекс гистосовместимости). Возможно, экспрессия этих генов сочетается с повышенной способностью В-лимфоцитов секретировать IgE при контакте с аллергенами. Были выявлены локусы в генах HLA, которые могут играть определенную роль в патогенезе нарушения регуляции IgE и атопии [7].

Воспаление

Аллергическое воспаление (АВ) – это комплексный процесс, возникающий в ответ на проникновение аллергена в организм, регулируемый медиаторами воспаления, в том числе цитокинами, которые запускают каскад реакций, поддерживающих АВ. Повреждение тканей и органов осуществляется медиаторами воспаления, которые высвобождаются из тучных клеток, эозинофилов, базофилов под воздействием образования комплекса аллергена с антителами или сенсибилизированными лимфоцитами. Главными клеточными участниками АВ являются тучные клетки, базофилы, эозинофилы, а также лимфоциты и эндотелиальные клетки. Эти клетки вовлекаются в реакцию в разные временные промежутки после воздействия аллергена на сенсибилизированную СО или кожный покров. Происходит местное расширение сосудов, повышается их проницаемость – все это приводит к эритеме, локальному отеку ткани. Раздражение нервных окончаний становится причиной зуда и боли. Все это обусловлено действием гистамина и несколько позже – эозинофилами и эйкозаноидами. Начинается образование активированными тучными клетками и лейкоцитами цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, фактор некроза опухоли α . Они, в свою очередь, привлекают в очаг поражения из кровотока эозинофилы, базофилы и нейтрофилы. Эти клетки инфильтрируют очаг поражения и поддерживают воспаление. При хроническом течении аллергических процессов под влиянием АВ и цитокинов, особенно ИЛ-13, происходит повреждение и перестройка тканей в очаге поражения [8]. АВ может быть обусловлено любым типом АР, но чаще всего типом I (IgE-опосредованным).

Одним из проявлений аллергии может быть наличие воспаления в области наружных женских половых органов и влагалища, так называемый аллергический ВВ.

Аллергены, проходя защитные барьеры (кожа, СО), связываются со специфическими антителами IgE, которые, в свою очередь, связаны с рецепторами на тучных клетках и базофилах. Кульминацией служит высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления. Т-лимфоциты стимулируют выработку простагландина E_2 , что еще больше способствует воспалению и подавлению клеточного иммунитета во влагалище [8].

Если возникает АР немедленного типа, то для нее характерна морфология гиперергического воспаления, которому свойственны чрезвычайно быстрое развитие, преобладание сосудисто-экссудативных изменений, медленное течение репаративных процессов – такие реакции возможны при прямом контакте с аллергеном, например со спермой, латексом, либо это реакции на лекарственные препараты и др. При контактных дерматитах основную роль играют реакции замедленного типа. Считают, что АР замедленного типа также имеет место при всяком хроническом воспалении вследствие высвобождения аутоантигенов из распадающихся клеток и тканей.

Проблемы

Единой классификации аллергических заболеваний половых органов (АЗПО) на настоящий момент не существует. Одни авторы предлагают разделять эти заболевания по этиологическому принципу на связанные и не связанные с сексуальными контактами [9], другие предлагают классифицировать их по локализации, что удобнее для практического использования [10].

Развитию аллергопатологии у большинства людей с определенными особенностями иммунной системы, реагирующей неадекватно на раздражители окружающей среды, способствует широкое использование антисептиков, препаратов местного действия, бесконтрольный прием антибиотиков и т.д.

К наиболее частым аллергенам относятся неинфекционные (лекарственные и промышленные аллергены, эпидермальные, бытовые и пищевые, пыльца растений), а также инфекционные (бактериальные, вирусные, аллергены грибов и гельминтов). Кроме того, аллергены классифицируют в зависимости от пути попадания в организм на контакт-

ные, пищевые, инъекционные и ингаляционные. На развитие аллергии помимо самого факта наличия аллергена оказывают влияние разные причины: наследственная предрасположенность к АЗ, доза аллергена и длительность контакта с ним, путь поступления аллергена в организм и др.

Описано множество аллергенов, способных вызывать АР кожи и СО половых органов. Это может происходить при непосредственном контакте со слизистыми или при попадании аллергенов в организм пероральным или парентеральным путем [9]. В роли аллергенов могут выступить разные антисептики, мыла и гели для душа, латекс, презервативы, красители, прокладки или тампоны. Различные лекарственные препараты, такие как анестетики, антибиотики, противогрибковые средства, кортикостероиды, также могут быть сильными аллергенами. Доказано, что пропиленгликоль, который входит в состав некоторых вагинальных свечей, часто вызывает АР [2, 11]. Возможны реакции на компоненты духов, гигиенические спреи, ароматизированную туалетную бумагу, пену для ванн, сперму и семенную жидкость, спермициды, также цветное нижнее белье, в котором использованы формальдегиды. Все это может вызывать местные или даже системные реакции [2, 9, 12]. Согласно наблюдениям аллергологов, каждая третья женщина, испытывающая болезненные ощущения в области половых органов, может иметь АР на компоненты спермы [9]. Известно, что симптомы посткоитальной аллергии могут появляться как через несколько месяцев, так и через много лет после начала половой жизни [2]. На сегодняшний день имеется ряд исследований, в которых показана АР на сперму и семенную жидкость. Известно, что у пациенток с аллергией на сперму половой акт провоцирует рецидив вагинита, а при использовании презерватива симптомы отсутствуют [13, 14].

В ряде случаев развивается сенсibilизация одновременно к нескольким аллергенам (так называемая перекрестная аллергия, например, у пациенток с поллинозом может быть реакция на вагинальные свечи, содержащие в составе растения, к которым выявлена аллергия) или к сперме и латексу, а также у пациенток с бытовой сенсibilизацией может быть реакция на латекс, причем нередко с развитием гиперчувствительности немедленного и замедленного типа [15, 16].

Бактериальные и грибковые аллергены

Особую роль в развитии АВ на слизистой гениталий играют бактериальные и грибковые аллергены. Есть множество доказательств развития местной гиперчувствительности к дрожжевым грибам *Candida albicans*, которые могут быть фактором в поддержании рецидивирующего ВВК (РВВК) [17–19]. Так, S.Ozturk и соавт. (2007 г.) в своем исследовании показали, что существует связь между атопическими заболеваниями и рецидивирующими вульвовагинитами (РВВ) [17]. Было выявлено, что пациентки с РВВ значительно чаще по сравнению со здоровыми женщинами имели семейный анамнез атопии. Получены данные о связи РВВ с сезонным ринитом [12]. Известно, что *C. albicans* является мощным аллергеном. При длительном кандидозном воспалении (на любой СО) на антигены *C. albicans* может формироваться сенсibilизация – синтез специфических IgE-антител, которые поддерживают АВ на СО гениталий. Вследствие этого может нарушаться адекватный иммунный ответ, что способствует развитию и поддержанию хронического инфекционного процесса, вторичному нарушению бактериальной флоры и развитию дисбиотических процессов во влагалище [17, 20].

Известен факт, что патогенные грибы могут производить эйкозаноиды, которые поддерживают воспалительные реакции. Эйкозаноиды являются мощными регуляторами иммунного ответа. Они включают в себя простагландины и лейкотриены. Простагландины могут препятствовать Th1-типу иммунного ответа, фагоцитозу, а также пролиферации лимфоцитов и способствовать Th2-типу иммунного ответа и эозинофилии. Эозинофилы, в свою очередь, секретируют широкий спектр цитокинов. Таким образом, являясь источником ряда цитокинов, эозинофилы участвуют

в запуске Th2-иммунных процессов, в частности аллергических. Эозинофилы могут повреждать нормальные клетки организма. Основные белки эозинофилов способствуют развитию АР через активацию тучных клеток и базофилов [21]. Значительное повышение уровня простагландина E₂ во влагалище может быть следствием локализованной АР, а также АР на компоненты *Candida* может быть у женщин с высоким уровнем специфических IgE к *Candida*.

T.Weissenbacher и соавт. (2009 г.) в своем исследовании изучали влияние медиаторов иммунного воспаления и локализованные АР у женщин с РВВК [20]. Авторы исследовали уровни цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), простагландин E₂, общие и специфические IgE к *Candida*. У пациенток с клиническими симптомами РВВК были повышены уровни ИЛ-4, что говорило о локальной иммуносупрессии, повышение простагландина E₂ и специфических IgE к *Candida* показывало наличие АВ. Локальная иммуносупрессия во влагалище у данных пациенток может способствовать поддержанию РВВК.

S.Fan и соавт. (2008 г.) в своем исследовании также отметили, что у женщин с ВВК концентрации цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-13, интерферон-γ) были более высокими по сравнению с группой контроля [22].

Типы реакций

Развитие того или иного типа АР во многом определяется исходным состоянием иммунной системы и особенностями поступления аллергена в организм. Полагают, что развитие аллергического ВВ может протекать по любому из 4 типов АР соответственно классификации P.Gell и R.Coombs (1963 г.) [23]. На примере развития кандидоаллергии четко доказана возможность развития АВ по I, III и IV типам реакций [22].

I тип АР (гиперчувствительность немедленного типа) опосредуется преимущественно антителами класса IgE. При этом типе происходит высвобождение активных субстанций из тучных клеток, сенсibilизированных IgE-антителами, при связывании ими аллергена. Например, IgE-антитела к *Candida* часто присутствуют в вагинальных выделениях женщин с РВВК [9]. При этом разные компоненты *Candida* обладают неодинаковыми аллергенными свойствами. Белоксодержащие компоненты грибной клетки преимущественно индуцируют реакции немедленного (I) и замедленного (IV) типов аллергии [24].

III тип АР обусловлен образованием комплексов антиген–антитело. Комплексы откладываются на стенках сосудов, активируют систему комплемента и вызывают воспалительные процессы. Механизм реакции связан с повреждением тканей иммунными комплексами, циркулирующими в кровяном русле. Этот тип реакции может развиваться при экзогенных аллергических конъюнктивитах, аллергических дерматитах.

IV тип АР, или гиперчувствительность замедленного типа, вызывается контактом Т-лимфоцитов со специфическим антигеном. При повторном контакте с антигеном развиваются Т-клеточные замедленные воспалительные реакции (местные или генерализованные), например аллергический контактный дерматит. В процесс могут вовлекаться любые органы и ткани. Чаще при развитии АР IV типа страдают кожные покровы и слизистые.

Большинство клинических проявлений аллергии при реакции гиперчувствительности IV типа выражено умеренно и локализуется чаще в области вульвы. При этом отмечаются жалобы на зуд, отек кожи, СО и подкожной жировой клетчатки, также возможны абдоминальные симптомы (спазм, тошнота, рвота, диарея). Изредка может отмечаться развитие реакции гиперчувствительности I (анафилактического) типа с возникновением указанных ранее симптомов.

Предрасположенность

Генетическая или семейная предрасположенность к атопии связана с полигенным наследованием, которое зависит от взаимодействия нескольких генов в разных локусах. В настоящее время есть данные, позволяющие говорить о

существовании разных генов, которые обеспечивают выработку IgE на определенный аллерген, высокую активность Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа в продукции ИЛ-4 и ИЛ-5, гиперреактивность тканей. Доказано, что барьерные ткани здоровых людей обеспечивают невозможность проникновения аллергена в организм, соответственно, не развиваются сенсибилизация и клинические проявления [25]. Анализ сцепления между генными локусами показывает целый ряд генов, ответственных за наследование atopической аллергии.

В запуск молекулярных механизмов atopии вовлечено значительное число генов, которые инициируют Th2-ответ и последующую цепь событий, включая ИЛ-4-кластер на хромосоме 5q31-33. Есть данные, которые подтверждают важную роль генов IL4R, ADAM33, TLR6, TLR10, TLR4 и TLR2 в восприимчивости к астме и atopии [26–29]. Были определены несколько локусов на хромосомах 4q31, 10p14, 12q13, которые связаны с восприимчивостью к астме [30]. Гены atopии или гуморального иммунного ответа локализованы в участках хромосомы 5q24-33 и содержат кластер семейства генов цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-3). К этой группе также относят HLA-DR (гены молекул II класса MHC) – важные молекулы, участвующие в презентации антигена. Имеющиеся сегодня данные свидетельствуют, что полиморфизм генов ИЛ и их рецепторов является важным генетическим фактором возникновения бронхиальной астмы и atopии. Также полиморфизм в гене RAD50 – ИЛ-13 (rs2244012) на хромосоме 5q31 и регион HLA-DR/DQ (rs1063355) на хромосоме 6p21.3 связаны с астмой [31]. Были исследованы 3 гена: FCER1A, STAT6 и ИЛ-13. Наиболее значимыми из полиморфизмов для регуляции IgE были rs2251746 FCER1A, rs1059513 STAT6 и rs1295686 ИЛ-13. Представляет особый интерес роль хромосомы 5q, так как она содержит кластер семейства генов цитокинов, таких как ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, которые экспрессируются Th2-клетками [32]. G.Hershey и соавт. сообщили о связи atopического дерматита (АД) с мутацией ИЛ-4R. Авторы считают, что аллель R576 может предрасполагать к АЗ путем усиления сигнальной функции рецептора. При исследовании было отмечено, что аллель R576 была распространена среди пациентов с аллергическими воспалительными заболеваниями. Экспрессия гена ИЛ-4 играет важную роль в проявлении АД [33]. Помимо локуса ИЛ-4, определен локус ИЛ-13 (Chr 5q) и их полиморфных рецепторов (Chr 16 и Chr X). ИЛ-4 и ИЛ-13 взаимодействуют как с форменными элементами (например, с эпителиальными клетками и фибробластами), так и с Т- и В-клетками. Последние генетические и функциональные исследования подчеркивают важность цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 в развитии астмы и atopии [34]. При АД также может наблюдаться функциональная мутация промотора региона С-С хемокина RANTES 3p24.2-p22 (регулятор активации, Т-клеточной экспрессии и секреции) и ИЛ-13 – кодирующего региона. Регион, кодирующий ИЛ-13, также ассоциирован с повышенным уровнем общего сывороточного IgE и АД [35].

Связь с АД была обнаружена также на хромосоме 3q21, т.е. на регионе, кодирующем молекулы CD80 и CD86, которые участвуют в активации Т-клеток. При АД идентифицированы и другие гены, контролирующие активность Т-лимфоцитов как индивидуально (ген ADAM33 на хромосоме 20p13), так и в генных кластерах (5q, 6p, 11q13, 12q15-24.1, 14q) и ассоциированных с atopией [36, 37].

Проведенные молекулярно-генетические исследования позволяют с полной уверенностью считать АД заболеванием наследуемым. Показано, что поллинозы ассоциированы с носительством локусов HLA-A1, HLA-B8, АД – с HLA-Bw35, его сочетание с ринитом встречается при наличии HLA-Bw40, а с бронхиальной астмой – у лиц с HLA-B12. Atopическая экзема встречается при сочетанном выявлении HLA-A1 и HLA-B8. Известна генетически обусловленная гиперпродукция IgE (HLA-Dw2), которая наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу и проявляется в течение 1-го года жизни. Известно также, что полиморфизм HLA-DQA1 (rs9272346) на хромосоме 6p21.3 связан с заболеваемостью астмой [38].

J.Zhou и соавт. исследовали наличие полиморфизмов гена FceRIrs2427837, rs2251746, rs2427827 у пациентов с АЗ. Было показано, что пациенты с бронхиальной астмой и полиморфизмом гена FceRIrs2427837 имели значительно более высокий уровень общего IgE [39]. M.Hasegawa и соавт. в своем исследовании показали, что наличие полиморфизма FceRI-а связано с АЗ [40]. C.Chiang и соавт. исследовали у больных бронхиальной астмой аллель ADAM33 (rs2280091) и выявили, что она была связана с повышенным количеством эозинофилов и увеличением гиперреактивности организма. Это показывает, что полиморфизмы разных генов влияют на риск развития астмы [41].

Проявления

Клиническая картина острого аллергического ВВ может не отличаться от других видов острого ВВ. У пациенток могут отмечаться выраженный зуд, жжение, обильные выделения, болезненность после мочеиспускания вследствие раздражения мочой воспаленных тканей, СО влагалища блестящая, отечная, гиперемизованная, часто наблюдаются эритема и отек малых и больших половых губ, перианальной области, образование везикул, лихенификация, мацерация, трещины или шелушение кожи, развитие контактного дерматита вульвы, генерализованной экземы. Аллергический цервицит также может проявляться отечностью и гиперемией шейки матки. Отмечается сухость СО, возможно образование поверхностных эрозий. Эпителий выглядит истонченным, легко травмируется, выделения скудные или обильные. Местные АР могут сочетаться с генерализованной формой аллергии в виде крапивницы, отека гортани, бронхоспазма, боли внизу живота, лихорадки, артралгии, рвоты, диареи, артериальной гипотензии, нарушения мозгового кровообращения и анафилактического шока. В этих случаях у пациентов регистрируются реакции гиперчувствительности смешанного типа [15]. Аллергическое поражение может распространяться на более обширные участки кожи и СО, которые не контактировали с аллергеном. Это обусловлено распространением аллергена из зоны контакта в более отдаленные участки, а также миграцией сенсибилизированных лимфоцитов. Тяжесть клинических проявлений аллергии зависит от индивидуальной чувствительности к аллергену, концентрации аллергена и его сенсибилизирующей способности, площади и частоты контакта с ним, а также от состояния покровов (повреждение, воспаление).

Диагностика

АЗПО относятся к труднодиагностируемым состояниям в аллергологии в отличие от других АЗ (бронхиальной астмы, аллергического ринита и др.) [18]. Они получили название «генитальная аллергия» и включают разнообразные клинические проявления АР в области гениталий. Диагностика АЗПО основывается на сборе анамнестических данных, результатах физикального обследования с обязательной консультацией гинеколога, а также на результатах кожных проб, лабораторных методов исследования с предполагаемыми аллергенами [18]. При сборе анамнеза необходимо учитывать личный и семейный анамнез АЗ, влияние разных лекарств, средств интимной гигиены, половых контактов, гинекологических манипуляций на возникновение симптомов генитальной аллергии, наличие признаков сопутствующих АЗ.

Диагностика генитальной аллергии имеет сложности, так как отсутствует стандартный набор аллергенов для кожного и лабораторного исследования. Окончательный диагноз АЗПО устанавливается только после доказанной связи клинических симптомов со значимыми аллергенами. С этой целью пациентам проводится кожное и лабораторное тестирование с предполагаемыми аллергенами. Для выявления реакций немедленного типа определяют содержание общего и специфических IgE в сыворотке крови, уровни цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13), участвующих в специфическом Th2-ответе (Т-хелперном), а также кожные пробы [42].

Для диагностики аллергического контактного дерматита используются аппликационные, или Patch-тесты. Они яв-

ляются «золотым стандартом» диагностики, так как позволяют установить причину поражения. Patch-тест, или аппликационная кожная проба, заключается в нанесении тестируемого вещества на участок кожи предплечья или средней трети спины, которое остается на 48 или 72 ч, после чего оценивается реакция кожи. При этом используются стандартизированные наборы аллергенов (веществ, которые применяются в косметике, духах, антисептиках, металлы и др.).

Пациентки с АЗ гениталий часто длительное время лечатся у гинеколога, дерматолога, что способствует усугублению тяжести течения аллергии, ее хроническому течению и развитию осложнений. АЗПО стоит предполагать при воспалительных заболеваниях гениталий, которые часто рецидивируют или плохо поддаются традиционному лечению. C.Sonnex (2004 г.) предлагает рассматривать в качестве возможного диагноза генитальную аллергию у пациенток, которые испытывают дискомфорт, болезненность или раздражение в области гениталий, у которых не выявляются инфекции, а симптомы остаются или ухудшаются после лечения [9].

Терапия

Лечение включает в себя элиминационные мероприятия и медикаментозную терапию. Элиминация, или прекращение контакта с предполагаемыми аллергенами, крайне важна при лечении аллергопатологии. Иногда это бывает затруднительно в связи с многообразием аллергенов и возможностью перекрестных АР. Так, пациенткам с сенсибилизацией к грибам рода *Candida* в схему лечебных мероприятий необходимо включать элиминационную диету, поскольку они могут иметь перекрестную пищевую аллергию при употреблении продуктов, содержащих грибковые антигены (сыр с плесенью, пиво, сухие вина, дрожжевой хлеб, квашеная капуста и др.).

Основными лекарственными препаратами (как и при любых других проявлениях аллергии) являются антигистаминные средства и глюкокортикостероиды. Предпочтение тому или иному лекарственному препарату отдается в зависимости от предполагаемого типа АР (IgE-зависимый или замедленный). При острых состояниях проводят лечение, направленное на подавление аллергических проявлений, по схемам, которые описаны в протоколах по АЗ. N.Neves и соавт. (2005 г.) проводили исследование женщин с РВВК, у которых стандартное лечение не имело эффекта. Используя стандартное лечение (флуконазол) в комбинации с антигистаминным препаратом (цетиризин), они добивались хороших результатов [12].

Отдельное место в лечении АЗ занимает иммунотерапия, или гипосенсибилизация. Данный вид лечения применяется при IgE-зависимых формах аллергии и является методом выбора в первую очередь при пыльцевой и бытовой сенсибилизации. Однако в некоторых исследованиях показаны преимущества иммунотерапии аллергенами *S. albicans* у пациентов с рецидивирующим вагинальным кандидозом. P.Moraes и соавт. (2000 г.) в своем исследовании оценили эффективность иммунотерапии аллергенами *S. albicans* у женщин с реакцией немедленного типа на гриб *S. albicans* при скарификационных кожных тестах [18]. Они провели проспективное исследование когорты женщин с рецидивирующим вагинальным кандидозом. Всем пациенткам проводилось стандартное лечение, которое не имело эффекта. Было доказано, что иммунотерапия аллергенами снижает количество и интенсивность эпизодов. Это исследование также показало, что большинство пациенток имели atopические заболевания или аллергический ринит. К сожалению, в нашей стране в настоящее время данный вид лечения недоступен, так как лечебные препараты для иммунотерапии, содержащие грибковые антигены, не зарегистрированы.

Заключение

Таким образом, в ряде случаев в хроническом течении ВВ и цервицитов, торпидных к стандартным схемам лечения, немаловажную роль может играть АВ. Учитывая, что оста-

ется много вопросов относительно патогенеза развития этих состояний и диагностики, дальнейшее изучение проблемы АЗПО является актуальным. Решение этой проблемы будет способствовать улучшению качества жизни женщин.

Литература

- Steinbandler L, Peipert JF, Heber W et al. Combination of bacterial vaginosis and leukorrhea as a predictor of cervical chlamydial or gonococcal infection. *Obs Gynecol* 2002; 99 (4): 603–7.
- Moraes PS, Taketomi E. Allergic vulvovaginitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85 (4): 253–65; quiz 265–7.
- Bozek A, Jarzab J. Epidemiology of IgE-dependent allergic diseases in elderly patients in Poland. *Am J Rbinol Allergy* 2013; 27 (5): 140–5.
- Arsbad SH, Tariq SM, Mattheus S, Hakim E. Sensitization to Common Allergens and Its Association With Allergic Disorders at Age 4 Years: A Whole Population Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2001; 108 (2): e33–e33.
- Бурддорф В., Рекен М., Грөверс Г. Наглядная аллергология. М.: Бином, 2008; с. 11–4.
- Johansson SGO, Bousquet J, Dreborg S et al. Position paper: A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. 2001; p. 813–24.
- Granada M, Wilk JB, Tuzova M et al. A genome-wide association study of plasma total IgE concentrations in the Framingham Heart Study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (3): 840–5.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2 Suppl. 2): S73–80.
- Sonnex C. Genital allergy. *Sex Transm Infect* 2004; 80 (1): 4–7.
- Guillet G, Dagregorio G, Guillet M. Vulvar contact dermatitis due to seminal allergy: 3 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132 (2): 123–5.
- Jasser M, Mebuke N, Gannes G. Propylene glycol: an often unrecognized cause of allergic contact dermatitis in patients using topical corticosteroids. *Ski Ther Lett* 2011; 16 (5): 5–7.
- Neves N, Carvalho LP, De Oliveira M et al. Association between atopy and recurrent vaginal candidiasis. *Clin Exp Immunol* 2005; 142 (1): 167–71.
- Ludman B. Human seminal plasma protein allergy: a diagnosis rarely considered. *J Obs Gynecol Neonatal Nurs* 1999; 28 (4): 359–63.
- Obman JL Jr, Malkiel S, Lewis S, Lorusso LJ. Allergy to human seminal fluid: characterization of the allergen and experience with immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85 (1): 103–7.
- Kint B, Degreef H, Doms-Goossens A. Combined allergy to human seminal plasma and latex: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 1994; 30 (1): 7–11.
- Fisher AA. Allergic contact dermatitis to nonoxynol-9 in a condom. *Cutis* 1994; 54 (2): 66–7.
- Ozturk S, Caliskaner Z, Karaayvaz M et al. Hypersensitivity to aeroallergens in patients with recurrent vulvovaginitis of undetermined etiology. *J Obstet Gynecol Res* 2007; 33 (4): 496–500.
- Moraes PS, de Lima Goiaba S, Taketomi E. *Candida albicans* allergen immunotherapy in recurrent vaginal candidiasis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10 (5): 305–9.
- Guo R, Zheng N, Lu H et al. Increased diversity of fungal flora in the vagina of patients with recurrent vaginal candidiasis and allergic rhinitis. *Microb Ecol* 2012; 64 (4): 918–27.
- Weissenbacher TM, Witkin SS, Gimgelmaier A et al. Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in vaginal fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144 (1): 59–63.
- Noverr MC, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Production of eicosanoids and other oxylipins by pathogenic eukaryotic microbes. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16 (3): 517–33.
- Fan SR, Liao QP, Liu XP, Liu ZH. Vaginal allergic response in women with vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obs* 2008; 101 (1): 27–30.
- Gell PGH, Coombs RRA. The classification of allergic reactions underlying disease. *Clin Asp Immunol* 1963.
- Akiyama. The role of fungal allergy in bronchial asthma.pdf. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2000; 41 (3): 149–55.
- Holtzman MJ. Review series Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest* 2012; 122 (8): 2741–8.
- Vercelli D. Gene-Environment Interactions in Asthma and Allergy: The End of the Beginning? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10 (2): 145–8.
- Yang IA, Fong KM, Holgate S et al. The role of Toll-like receptors and related receptors of the innate immune system in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6 (1): 23–8.
- Pino-Yanes M, Corrales A, Cumpido J et al. Assessing the validity of asthma associations for eight candidate genes and age at diagnosis effects. *PLoS One* 2013; 8 (9): e73157.
- Koppelman GH, te Meerman GJ, Postma DS. Genetic testing for asthma. *Eur Respir J* 2008; 32 (3): 775–82.
- Hirota T, Takahashi A, Kubo M et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet* 2011; 43 (9): 893–6.
- Li X, Howard TD, Zheng SL et al. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2): 328–35.e11.
- Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schopf E et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998; 19: 359–61.
- Hershey GK, Friedrich MF, Esswein LA et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med* 1997; 337: 1720–5.
- Shirakawa I, Deichmann KA, Izuhara I et al. (2000) Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunology Today* 21 (2): 60–64.
- Liu X, Nickel R, Beyer K et al. An IL13 coding region variant is associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German Multicenter Atopy Study (MAS-90). *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (1): 167–70.

36. Van Eerdegh P, Little RD, Del Mastro RG et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418 (6896): 426–30.
 37. Ono SJ. Molecular genetics of allergic diseases. *Ann Rev Immunol* 2000; 18: 347–66.
 38. Lasky-Su J, Himes BE, Raby BA et al. HLA-DQ strikes again: genome-wide association study further confirms HLA-DQ in the diagnosis of asthma among adults. *Clin Exp Allergy* 2012; 42 (12): 1724–33.
 39. Zhou J, Zhou Y, Lin L et al. Association of polymorphisms in the promoter region of FCER1A gene with atopic dermatitis, chronic urticaria, asthma, and serum immunoglobulin E levels in a Han Chinese population. *Hum Immunol* 2012; 73 (3): 301–5.

40. Hasegawa M, Nishiyama C, Nishiyama M et al. A novel-66T/C polymorphism in Fc epsilon RI alpha-chain promoter affecting the transcription activity: possible relationship to allergic diseases. *J Immunol* 2003; 171 (4): 1927–33.
 41. Chiang C, Lin M-W, Chung M-Y, Yang U-C. The association between the IL-4, ADRb2 and ADAM 33 gene polymorphisms and asthma in the Taiwanese population. *J Chin Med Assoc Elsevier Taiwan LLC and the Chinese Medical Association* 2012; 75 (12): 635–43.
 42. Nissen D, Petersen LJ, Esch R et al. IgE-sensitization to cellular and culture filtrates of fungal extracts in patients with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81 (3): 247–55.

Современный взгляд на терапию бактериального вагиноза

Т.Ю.Пестрикова¹, В.Г.Пиховская², О.А.Пивкина²

¹ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск;

²Женская консультация КГБУЗ Родильный дом №1 Министерства здравоохранения Хабаровского края

Резюме

В структуре инфекций влагалища бактериальный вагиноз прочно занимает лидирующее положение. Статистика свидетельствует, что это заболевание встречается в разных популяциях женщин с частотой 16–87%. В статье представлены современные данные об этиологии данного патологического состояния, принципы диагностики и наиболее оптимальная схема лечения с точки зрения практикующего врача.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, pH влагалищного содержимого, препараты органических кислот, молочная кислота, Фемилекс.

Bacterial vaginosis therapy: modern overview

T.Yu.Pestrikova, V.G.Pikhovskaya, O.A.Pivkina

Summary

In the structure of vaginal infections bacterial vaginosis firmly holds the leading position. Statistics show that this disease is found in various populations of women with a frequency of 16–87%. The article presents the current data on the etiology of the disease state, principles of diagnosis and the most optimal from the point of view of the practitioner regimen.

Key words: bacterial vaginosis, vaginal pH content, preparations of organic acids, lactic acid, Femilex.

Сведения об авторах

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф. зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ

Пиховская Ванда Гунаровна – врач акушер-гинеколог, женская консультация КГБУЗ Родильный дом №1

Пивкина Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. женской консультации КГБУЗ Родильный дом №1

Термин «бактериальный вагиноз» (БВ) стал применяться около 30 лет назад, когда в 1984 г. на 1-м Международном конгрессе по вагинитам он был выделен в отдельную нозологическую единицу. На сегодняшний день в структуре инфекций влагалища БВ прочно занимает лидирующее положение. Так, по данным ряда авторов, БВ встречается в разных популяциях женщин с частотой от 16 до 87%. Половые пути женщины находятся в постоянном взаимодействии с окружающей средой. Нормальная микрофлора образует динамическую, постоянно изменяющуюся систему, но выполняющую основную задачу – осуществление барьерной функции в отношении патогенных микроорганизмов.

Особенности биоценоза влагалища

Установлено, что влагалищная микрофлора включает в себя грамположительные, грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы. Основными представителями являются палочки Дедерлейна. В свою очередь, «палочка Дедерлейна» – понятие собирательное и представлено четырьмя видами микроорганизмов: *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. celibiosus*. Часто выделяют и непатогенных представителей рода *Corynebacterium* и коагулаза-негативные стафилококки. Среди облигатных анаэробов преобладают представители рода *Bacteroides* и *Prevotella*. У здоровых женщин лактобактерии влагалища являются H₂O₂-продуцирующими, и их количество достигает 95–98% всей микрофлоры влагалища. Таким образом, во влагалище закономерно поддерживается кислая среда ввиду высокой концентрации молочной кислоты, которая является губительной для 90% инфектов. Недостаток глюкозы, которую лактобактерии используют для своей жизнедеятельности, затрудняет размножение других микроорганизмов (см. рисунок).



Бактериальный вагиноз

БВ – полимикробный невоспалительный синдром, характеризующийся дисбиозом генитального тракта. Для этого состояния характерна высокая концентрация облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и прогрессивное снижение или полное отсутствие лактобактерий. Чрезмерное количество условно-патогенных микроорганизмов сопровождается резким увеличением и накоплением продуктов их жизнедеятельности – летучих аминов. Эти вещества не только становятся источником неприятного запаха, но и приводят к повышению pH влагалищного содержимого. Сокращение численности лактобактерий сопровождается ощелачиванием влагалищной среды и как следствие – коллапсом местных защитных реакций. В такой ситуации микрофлора половых путей с нижних отделов устремляется вверх, и это служит основой для последующих событий, связанных с БВ: бесплодие; невынашивание и недонашивание беременности; неопластические процессы шейки матки; острый эндометрит (в том числе постабортный и послеродовой); сальпингоофорит; септицемия у женщин; менингит новорожденных).