

## ИММУНОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И ТРИХОМОНИАЗА

Изучена клиническая эффективность вакцины СолкоТриховак при лечении бактериального вагиноза (18) и трихомониаза (12) по сравнению с традиционным применением метронидазола (соответственно две группы сравнения по 20 пациенток).

В конце курса лечения СолкоТриховаком клинически и лабораторно подтвержденное выздоровление отмечено у 86,7% больных, положительный стойкий эффект сохранялся у 75% в отдаленном периоде.

В группах сравнения – аналогично у 67,5% и у 55%.

Лечение бактериального вагиноза и трихомониаза путем иммунизации имеет преимущества перед системным применением антибактериальных средств и высокоэффективно в комплексном лечении инфекций влагалища.

### ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день инфекции влагалища занимают первое место в структуре всех инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов. По нашим и зарубежным данным [1-3], наиболее часто встречаются три вида инфекций: бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит и трихомониаз. Особое внимание в последние годы стали уделять бактериальному вагинозу (БВ), при котором происходит замещение нормальной микрофлоры влагалища (главным образом лактобацилл) различными видами анаэробных микроорганизмов (бактероидами, фузобактериями, пептококками, пептострептококками, вейллонеллами), количество которых возрастает в 100-1000 раз.

Сам по себе БВ не опасен для жизни больной, однако установлено, что этот синдром может приводить к тяжелым инфекционным осложнениям, таким, как послеродовой эндометрит, целлюлит купола влагалища после гистерэктомии, послеабортный или спонтанный сальпингит, внутриамниотическая бактериальная инфекция, хориоамнионит, а также способствовать индукции преждевременных родов [8]. Раннее излитие околоплодных вод, снижение массы новорожденных, патологические маточные кровотечения приводятся в качестве ассоциированных с БВ [6]. В работе Larsson P.G. et al. [5] представлены сведения о возникновении послеоперационных нагноений, развившихся на фоне БВ. Кроме того, как показали наши недавние исследования, БВ, сопровождающийся длительными

и обильными выделениями из влагалища, у 87% пациенток сопровождается выраженными психосоматическими нарушениями, у 1/3 больных нарушаются половая и детородная функции, снижается работоспособность.

По сравнению с БВ, трихомониаз (Т) встречается реже, однако бывает с более яркими клиническими проявлениями и так же, как и БВ, трудно поддается лечению. Усугубляет общее состояние тот факт, что часто трихомонады являются частью ассоциаций различных бактерий, выступая одним из ассоциантов сложных микст-инфекций. Кроме того, опасность трихомониаза заключается и в том, что благодаря возможности самостоятельного двигаться трихомонады являются переносчиками микробов в верхние отделы половых путей, способствуя тем самым диссимиляции, а подчас и генерализации инфекционного процесса. В свою очередь, уже существующая инфекция, нарушающая влагалищную флору, способствует размножению трихомонад.

Таким образом, БВ и Т являются фактором риска многих заболеваний и осложнений, которые в значительной степени оказывают отрицательное влияние на репродуктивную функцию женщин. Следовательно, разработка и внедрение адекватных методов лечения имеет важное медицинское значение.

В настоящее время, благодаря таким антибиотикам, как клиндамицин и препаратам нитроимидазола, БВ и Т могут быть вылечены. Однако упомянутыми лекарственными средствами хорошо поддаются лечению в основном острые ста-

дии заболевания. Необходимо учитывать, что большая часть пациенток, перенесших острый инфекционно-воспалительный процесс, вновь подвержена реинфекции. В случаях БВ реинфицирование наблюдается в 40% случаев, а Т - в 25% в течение одного года. Такая ситуация крайне неудовлетворительна как для пациентки, так и для врача.

Причиной частых реинфекций в большинстве случаев является не социально обусловленная частая смена половых партнеров, а уменьшение резистентности влагалищной среды, о чем свидетельствуют недавно проведенные нами исследования местного иммунитета влагалища. Современные методы антибактериальной терапии ликвидируют патогенные бактерии, но часто не создают условий для достаточно быстрого восстановления нормальной влагалищной флоры. Даже заместительная терапия зубиотиками не всегда позволяет добиться клинического выздоровления.

Несмотря на относительно высокую эффективность клиндамицина, аэрикана, метронидазола и его аналогов, при назначении этих препаратов относительно часто встречаются побочные эффекты, включая гастроинтестинальные расстройства, металлический привкус во рту, сыпь; длительный прием препаратов может вызвать нейротоксический синдром, псевдомембранозный язвенный колит. Кроме того, 5-нитроимидазолы не рекомендуется назначать беременным женщинам, особенно в первом триместре. Необходимо обратить внимание, что такие препараты, как тетрациклин, ампициллин, амоксициклин, цефалоспорины еще менее эффективны и дают положительные результаты лечения в пределах 14 - 65%. Поэтому оправдано изыскание альтернативных методов лечения.

Наряду с химиотерапией, которая безусловно показана в лечении острых форм влагалищных инфекций, существует необходимость проведения дополнительных мероприятий при стойких, хронических

формах во избежание повторных рецидивов. Идея повышения иммунной сопротивляемости организма возникла в связи с наблюдением ряда случаев БВ или Т без развития полной симптоматологической картины данного заболевания. Появилось предположение, что причиной таких явлений были иммунологические механизмы защиты. Однако различные попытки применения инактивированных трихомонад в качестве антигенов вакцины, не увенчались успехом.

Микробиологические исследования при БВ и Т показали, что параллельно с патогенными и условно-патогенными видами микроорганизмов резко уменьшается количество (вплоть до полного исчезновения) нормальных лактобактерий и возрастает число aberrantных форм. При этом резко увеличивается число видов строгих неспорообразующих микроорганизмов.

Стимуляция механизмов иммунологической защиты влагалищной среды привела к созданию вакцины **СолкоТриховак (Гинастрен)**, благодаря чему в значительной степени расширились возможности лечения и профилактики таких заболеваний, как БВ и Т.

СолкоТриховак - это вакцина из инактивированных минус-вариантов *L.acidophilus*, изолированных из влагалищного содержимого пациенток с Т. Для приготовления вакцины были выбраны 8 культур на основании их биологических свойств:

- морфологически: коккоидные формы, которые даже при оптимальных условиях выращивания не трансформировались в палочкообразные лактобактерии;
- биохимически: их ферментная активность недостаточна для поддержания нормального рН влагалищной среды;
- иммунологически: эти 8 штаммов минус-вариантов

лактобактерий представляют собой широкий спектр антигенов, индуцирующих образование соответствующего спектра антител. Эти антитела вступают в перекрестную реакцию с некоторыми штаммами патогенных и условнопатогенных бактерий, а также с трихомонадами.

При этом не подавляется рост нормальных лактобацилл.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

На введение вакцины происходит иммунная реакция против специфических антигенов. Минус-штаммы лактобактерий индуцируют производство в организме человека и животных антител, которые легко обнаруживаются агглютинационными тестами. Возникшие после прививки СолкоТриховака антитела должны в первую очередь действовать против коккоидных минус-вариантов лактобактерий. Клинико-лабораторные наблюдения привели к предположению, что образующиеся после вакцинации антитела способны непосредственно воздействовать не только на минус-штаммы, но и на трихомонады и другие патогенные микроорганизмы. Эти предположения были подтверждены и экспериментальными исследованиями. Было доказано, что благодаря тому, что различные патогенные микробы имеют сходную с минус-вариантами антигенную структуру, происходит перекрестная реакция антител.

По современным данным микробной эволюции, микробы, которые обитали длительное время в одной и той же среде, имеют иммунологическое родство. Патогенные микроорганизмы, которые при влагалищных инфекциях действуют совместно и размножаются в одной и той же среде на протяжении многотысячных клеточных генераций, передают друг другу, по всей вероятности переносом плазмиды, различные поверхностные антигены. Однако факт, что антитела вступают в перекрестную реакцию с трихомонадами, инактивируя их.



был неожиданным. Кроме того, дальнейшими исследованиями было показано, что под воздействием СолкоТриховака у трихомонад резко снижалась адгезионная способность.

Исследования показали, что антитела, образованные после вакцинации, обладают следующими свойствами:

- 1) препятствуют адгезии трихомонад на клетках;
- 2) препятствуют пролиферации трихомонад;
- 3) препятствуют повреждению эпителиальных клеток.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Югославскими коллегами (Milogajović и соавт., 1980) было показано, что после трехкратной вакцинации СолкоТриховаком по 0,5 мл через 2 недели высокий титр антител в крови наблюдался в течение года у 90 - 64% женщин. После повторной однократной вакцинации спустя 12 мес. титр антител вновь значительно увеличивался у 95% пациенток.

Milogajović и соавт. (1982) также показали увеличение в 2,4 раза SIgA и некоторых других показателей местного иммунитета влагалища.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии было обследовано 18 женщин с БВ и 12 с Т в возрасте от 24 до 39 лет, которым проводили лечение СолкоТриховаком (группа "Солко" - С). Вакцинация СолкоТриховаком выполнялась трехкратно по 0,5 мл с интервалом между инъекциями в 2 недели; четвертую инъекцию осуществляли через 1 год после первой инъекции.

Группу сравнения составили 40 больных: 20 БВ и 20 Т, лечение которых осуществлялось метронидазолом (группа "Метронидазол" - М). При БВ метронидазол назначали перорально по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней; при Т - по 250-500 мг 2 раза в день в течение 14 дней.

Женщины, участвующие в исследовании, достоверно не отличались по основным эпидемиологическим характеристикам (возраст, масса тела, профессия, семейное положение, акушерский и гинекологический анамнез, число половых партнеров, методы контрацепции, длительность заболевания и др.). Из наблюдений были исключены женщины по следующим признакам: возраст младше 18 и старше 45 лет; прогрессирующая беременность; лактация; поливалентные аллергические реакции; системная или влагалищная антибактериальная терапия за 2 недели до исследования; применение химических контрацептивов, а также влагалищные орошения, спринцевания; выявление *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, грибов рода *Candida*; герпетическая инфекция; менструация; микроскопическая картина мазков, окрашенных по Граму, не характерная для БВ и/или Т. Все пациентки были информированы об особенностях проведения клинических исследований.

Диагностика БВ была основана на сочетании таких признаков, как обильные гомогенные серо-белые жидкие выделения; отсутствие признаков воспаления со стороны слизистой оболочки влагалища; положительный аминотест и индикация в выделениях триметиламина; увеличение pH белей >4,5 (в среднем 5-6); обнаружение в мазках микроорганизмов рода *Mobiluncus* sp., грамотрицательных и грамположительных плеоморфных бактерий, ключевых клеток; безуспешная предшествующая терапия вагинита антибиотиками и противовоспалительными препаратами. Одновременное обнаружение трех из указанных критериев позволяют с высокой степенью вероятности диагностировать БВ. Кроме того, комбинированное применение различных микроскопических методов позволяет провести дифференциальную диагностику с заболеваниями, передающимися половым путем (гонорея, трихомониаз, хламидиоз, урогенитальный кандидоз), и тем самым (путем исключения) выяснить характер патологического

процесса [2].

Обследование пациенток проводилось по следующей методике. Чистое зеркало вводилось во влагалище, при этом проводили визуальную оценку влагалища и шейки матки на наличие признаков воспаления слизистой оболочки, характер и расположение выделений. Затем из средней трети боковой стенки влагалища брали мазок. Образец вагинальных выделений помещался на три чистых предметных стекла. Одно из них окрашивали по Граму, второе использовали для влажной микроскопии с физиологическим раствором для выявления ключевых клеток и трихомонад, третье смачивали 10% раствором КОН для обнаружения псевдогифов. 10% -ным раствором КОН смачивали тампон с вагинальными выделениями для осуществления аминотеста. Далее из цервикального канала брали соскобы, которые наносили на специальные предметные стекла для иммунофлюоресцентного анализа на наличие хламидий; другую часть эндцервикального материала помещали в агар Thayer-Martin для культивирования *N.gonorrhoeae*; pH влагалища определялась с помощью универсального стеклянного электрода и pH-метра ОР-204 (Венгрия), а также бумажными полосками pH (pHydrion; Micro Essential Laboratory, Inc., Brooklyn, NY). Оценку биоценоза влагалища проводили по предложенным нами четырем типам [2].

Контрольные исследования для группы С осуществляли перед последующими инъекциями препарата, то есть через 2, 4, а также 8 недель и спустя 1 год после первой прививки. Для пациенток группы «М» соответственно через 5 - 8 дней (первый контрольный визит) и через 1-1,5 мес (второй контрольный визит) после окончания курса лечения. При повторных осмотрах проводили указанные выше клинико-диагностические мероприятия. Обращали внимание на наличие жалоб, симптомов заболевания и результатов

лабораторных исследований, которые обнаруживались до лечения. Результаты лечения оценивали как: эффективное, краткий эффект и неэффективное.

Критериями излечения являлись:

- 1) отсутствие субъективных жалоб;
- 2) нормальные выделения по количеству, консистенции,

запаху;

- 3) рН содержимого влагалища <4,5;
- 4) отрицательный аминотест;
- 5) отсутствие ключевых клеток в мазках, окрашенных по Граму;
- 6) отсутствие трихомонад.

При неэффективности лечения после первого и второго повторных

визитов больным индивидуально подбирали лечение, используя метод заместительной терапии эубиотиками [1].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью t-критерия; различия показателей оценивали с помощью метода Фишера.

## Результаты лечения

Таблица

Оценка лечения	Группа «Солко»*			Группа «Метронидазол»**		
	БВ n = 18	Т n = 12	Всего n = 30	БВ n = 20	Т n = 20	Всего n = 40
эффективно	14 (77,8%)	9 (75%)	23 (76,7%)	11 (55%)	13 (65%)	24 (60%)
краткий эффект	2 (11,1%)	1 (8,3%)	3 (10%)	2 (10%)	1 (5%)	3 (7,5%)
неэффективно	2 (11,1%)	2 (16,7%)	4 (13,3%)	7 (35%)	6 (30%)	13 (32,5%)

\*) Через 8 недель после третьей инъекции;  
\*\*) Через 1 месяц после окончания лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

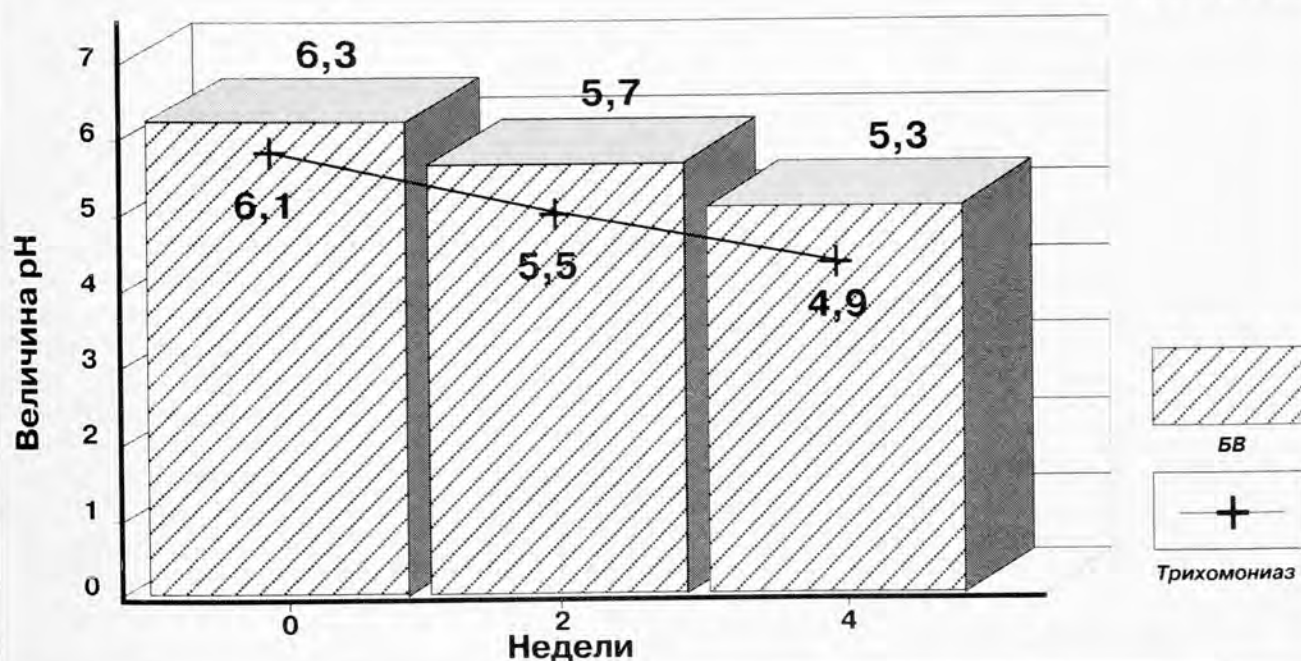
В таблице представлены результаты лечения в сравниваемых группах. В процессе контрольных обследований перед каждой инъекцией СолкоТриховака наблюдалась также и положительная динамика микробиологических результатов. Так,

если до начала лечения в группе «С» у 18 больных была 3-я степень и у 12 – 4-я степень биоценоза влагалища, то при обследовании через 8 недель после начала вакцинации у 26 (86,7%) больных была 1-2-я степень и только у 4 (13,3%) 3-4-я степень. Аналогичная тенденция наблюдалась и в динамике аминотес-

та и рН-содержимого влагалища (рис.1). На рис. 2 продемонстрирована положительная динамика улучшения микрофлоры влагалища при лечении СолкоТриховаком больных трихомониазом. Отчетливо прослеживается увеличение лактобактерий и уменьшение трихомонад. Одновременно уменьшалось

Динамика рН при лечении СолкоТриховаком

Рис. 1



число сопутствующих условнопатогенных видов.

В группе «М» перед началом лечения у 20 больных определяли 3-ю и у 20 — 4-ю степень биоценоза влагалища. Через 1 мес. после окончания лечения 1-2-я степень были установлены только у 24 (60%) женщин, у 16 (40%) — 3-4-я степень. Менее выраженная динамика наблюдалась не только в изменении биоценоза влагалища, но и по данным рН-метрии и аминотеста.

Таким образом, при контрольном обследовании через 8 недель в группе «С» выздоровление и нормализация лабораторных показателей наблюдались у 76.7%; в группе «М» через 1 месяц после окончания лечения — у 60% больных.

Понятию “краткий эффект” соответствовало улучшение некоторых (но не всех) диагностических критериев при относительном улучшении самочувствия. Соответственно группам данная оценка отмечена у 10% и 7.5% больных. Учитывая, что краткий эффект сопровождался определенным улучшением самочувствия (уменьшение субъек-

тивных жалоб), мы объединили заключения “эффективно” и “краткий эффект”.

Таким образом, выздоровление в группе С констатировано у 86.7% пациенток и в группе М — у 67.5%. Неэффективным, то есть, когда сохранялись жалобы и признаки БВ или Т, лечение оказалось у 13.3% и 32.5% женщин 1-й и 2-й групп.

Через 1 год после лечения 14 пациенток из группы С не явились для заключительной вакцинации. Из 16 обследованных у 12 были нормальными клиничко-лабораторные показатели, у 4 имелись субъективные жалобы и/или клиничко-лабораторные данные инфекционного процесса. Всем 16 пациенткам были выполнены заключительные инъекции СолкоТриховака.

Проведение вакцинации СолкоТриховаком показало его хорошую переносимость. Так, среди 30 больных, которым было сделано в общем 106 инъекций, только в трех (2.8%) случаях наблюдались местные реакции в виде эритемы, болезненности или отека в месте укола и в одном случае (0.9%) — повышение темпе-

ратуры тела. При оральном приеме метронидазола у трех пациенток отмечен металлический привкус во рту и у одной — кратковременная диарея.

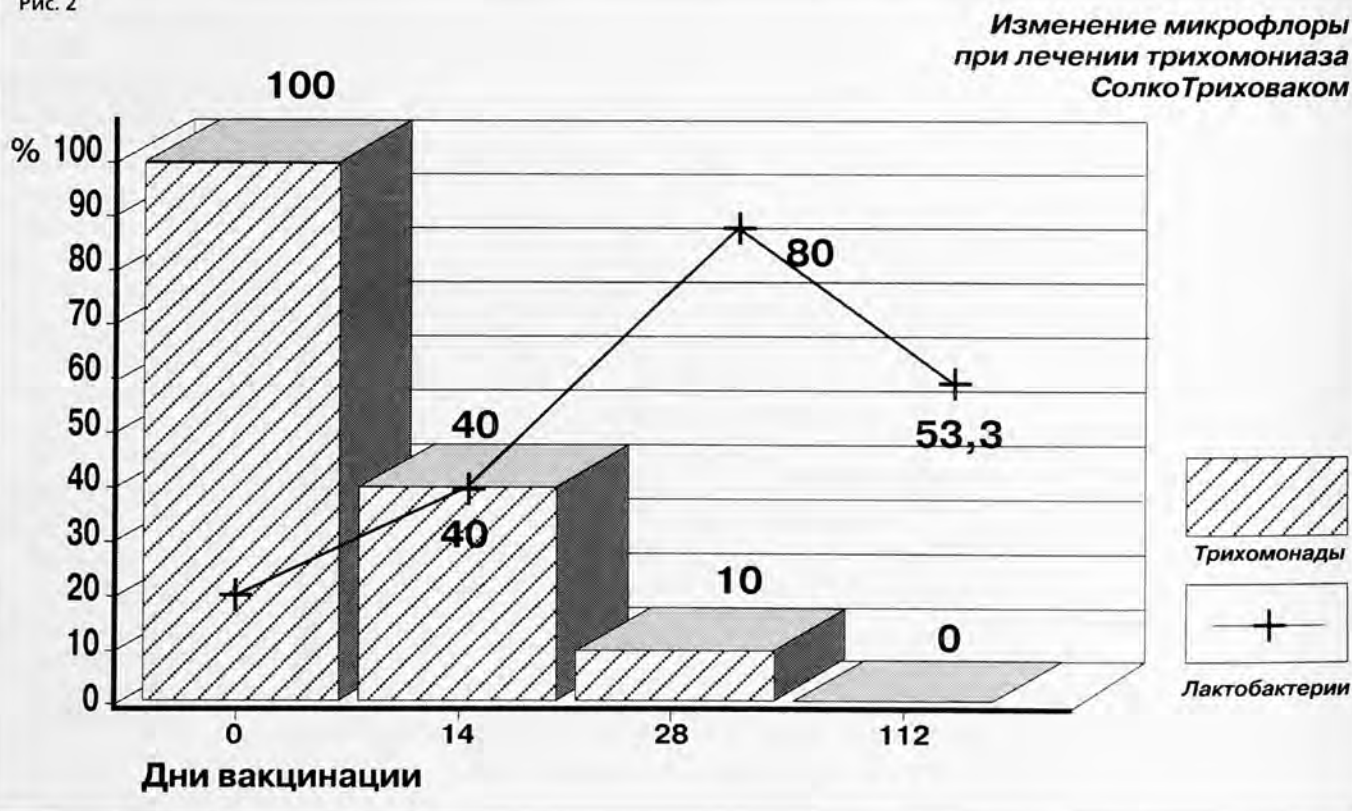
## ОБСУЖДЕНИЕ

Подходы к лечению БВ среди врачей существенно отличаются в связи с разной точкой зрения на его этиологию и патогенез [3], а также из-за отсутствия четких критериев выздоровления. Чаще всего используют общепринятые критерии, изложенные и в нашем исследовании.

Еще в 1978 году Pheifer'ом и соавт. [7] была продемонстрирована клиническая и микробиологическая эффективность метронидазола при лечении БВ. Авторы наблюдали выздоровление у 98.8% больных, получавших метронидазол внутрь по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней; в 84.2% случаев эффект сохранялся и в отдаленном периоде. Исследования последних лет также были посвящены в основном изучению метронидазола.

Однако при таком лечении в общей сложности, частота рецидивов

Рис. 2





достигает 40-50% [2], в ряде случаев (20%) развивается кандидозный вагинит, при пероральном приеме 5-нитроимидазолов в 25% случаев наблюдаются различные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.

Клиндамицин впервые был применен при лечении БВ перорально в сравнении с метронидазолом [3], однако, как оказалось, оральный прием клиндамицина часто вызывал диарею. Эффективность клиндамицина при лечении БВ была продемонстрирована в сравнении с плацебо-контролем [8]. Около 90% пациенток имели хорошие клинические результаты после лечения. В следующих сериях работ была показана примерно одинаковая эффективность местного и системного применения клиндамицина.

В настоящем исследовании продемонстрирована эффективность СолкоТриховака для лечения БВ, эквивалентная местному применению 2%-ного вагинального крема клиндамицина фосфата.

Лечение БВ и Т путем иммунизации имеет явные преимущества перед системным применением антибактериальных средств в силу индукции прежде всего факторов местного иммунитета и опосредованного воздействия на возбудителей, что позволяет исключить или в значительной степени снизить дозу применяемых антибиотиков и тем самым уменьшить вероятность побочных эффектов.

Кроме того, вакцинация не вызывает таких нежелательных побочных действий, как дисбактериоз кишечника, слизистых оболочек полости рта, кожных покровов, а также исключает иммуносупрессивное действие многих антибактериальных препаратов. В данном исследовании для лечения БВ и Т мы применяли вакцинацию СолкоТриховаком. В конце курса выздоровление отмечено у 86,7% больных, положительный стойкий эффект сохранялся у 75% в отдаленном периоде.

Наилучшие результаты лечения были получены у пациенток со сни-

женной, но все же сохраненной лактофлорой.

Вероятнее всего за счет иммунологического механизма подавления роста анаэробов и трихомонад происходит усиленный рост собственных лактобацилл. При длительном симптомоном течении БВ (5 и более лет), когда полностью отсутствуют молочнокислые бактерии, без последующего заместительного лечения биологическими бактериальными препаратами (эубиотиками) можно с высокой степенью вероятности предполагать развитие рецидивов.

Однако, ориентируясь на полученные результаты исследований, можно с полной ответственностью рекомендовать применение СолкоТриховака в качестве альтернативного лечения БВ и Т, особенно у женщин репродуктивного возраста.

## Литература

1. Кира Е. Ф. Лечение бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. — 1993. — N 5. — С. 39-41
2. Кира Е. Ф., Цвелев Ю. В., Кочеровец В. И., Бондарев Н. Э. Диагностика и лечение сексуально-трансмиссионных заболеваний в гинекологической практике // Методическое пособие. — СПб, "Яблочко СО". — 1996. — 47 с.
3. Hillier S. L. Clindamycin Treatment of Bacterial Vaginosis // Rev. Contemp. Pharmacother. — 1992. — N 3. — P. 263-268.
4. Kira E. F. Some Aspects of the Etiology and Patogenesis of Bacterial Vaginosis (BV) // Abstract book Third International Symposium on Vaginitis/Vaginosis. — Funchal, Portugal. — 1994. — P. 11.
5. Larsson P.G., Bergstrom M., Persson E. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for postoperative infections after hysterectomy // Abstract book Third International Symposium on Vaginitis/Vaginosis. — Funchal, Portugal. — 1994. — P. 52.
6. Livengood C.H., Thomason J.L., Hill G.B. Bacterial vaginosis: Treatment With Topical Intravaginal Clindamycin Phosphate // Obstetrics & Gynecology. — 1990. — Vol. 76. — N 1. — P. 118-122.
7. Pheifer T.A., Forsyth P.S., Durfee M.A. et al. Nonspecific vaginitis role of Haemophilus vaginalis and treatment with metronidazole // N. Engl. J. Med. — 1978. — Vol. 298. — N 5. — P. 1429-1434.
8. Schmitt C., Sobel J., Meriwether C. Bacterial vaginosis: Treatment With Clindamycin Cream Versus Oral Metronidazole // Obstetrics & Gynecology. — 1992. — Vol. 79. — N 6. — P. 1020-1023.