



Экология влагалища: все ли мы знаем?

Проект SOPHY: исследования влияния pH и важность интимной гигиены

Значение вагинальной pH и вагинальной флоры в поддержании сбалансированной вагинальной экосистемы широко известно и многократно описано. Тем не менее систематические исследования взаимосвязи между вагинальной pH, образом жизни и различными физиологическими и патологическими состояниями у женщин разного возраста на государственном уровне не проводились.

В январе 2004 г. в Италии группой известных итальянских ученых и врачей фармацевтической компании Rottapharm был инициирован и начал реализовываться долгосрочный проект The Study on pH and Hygiene (SOPHY) [1]. Исследование включало систематический сбор данных касательно образа жизни, вагинальной pH, соблюдения правил интимной гигиены, наличия симптомов кандидоза и бактериального вагиноза (БВ), характера гинекологического лечения пациенток разных возрастных групп. Исследование базировалось на основном методе диагностики – измерении вагинальной pH, – который представляет важный показатель интимного здоровья женщин.

Проект SOPHY был инициирован с целью наглядно и статистически достоверно продемонстрировать врачам и пациенткам важность учета значения pH влагалища и соблюдения необходимых навыков грамотной интимной гигиены в повседневной жизни. Так, впервые то, что обычно считается второстепенной клинической областью, было исследовано с использованием информационной технологии и научных методов. Кроме того, оценивалось влияние определенных растительных экстрактов (шалфея, тимьяна и ромашки), содержащихся в средствах для интимной гигиены, на состояние вагинальной экосистемы.

В исследовании приняли участие 264 врача-гинеколога и 2641 женщина. У 12,8% обследованных было отмечено наличие БВ, у 17,8% – вагинального кандидоза. При определении типа микроорганизмов, ассоциированных с БВ, выявлено присутствие грамтрицательных штаммов в 65% случаев: *Gardnerella vaginalis* – в 65,2%, *Escherichia coli* – в 27,3%. При этом *G. vaginalis* доминировали у лиц детородного возраста, а *E. coli* – у пациенток в период менопаузы. *Streptococcus spp.* составляли 58,3% грамположительных штаммов. Оценивая уровень потребления некоторых продуктов питания (клетчатка, дрожжи молочнокислых продуктов), исследователи не обнаружили существенных различий среди разных групп

женщин. Также проводился учет распространенности курения среди участниц проекта. Наименьшее количество (8,9%) курильщиц было среди беременных, а максимальное – среди подростков, женщин детородного и предклимактерического возраста (29,5; 30,6 и 35,0% соответственно). Курящих женщин в послеродовом периоде и в менопаузе было несколько меньше – 17,0 и 18,7% соответственно.

В ходе исследования была рассчитана взаимосвязь между специфическими предметами одежды и наличием *Candida* или БВ. Так, частое применение синтетического белья, ежедневных гигиенических прокладок и тампонов, тесных брюк связывали со статистически значимой распространенностью случаев вагинального кандидоза, а также БВ. При одновременном ношении более одного из этих предметов риск таких состояний значительно повышался. Ученые отметили, что с возрастом женщины реже носят синтетическое белье и другие предметы одежды, повышающие риск развития этих патологий.

Согласно результатам исследования, средний уровень pH ($M \pm m$) влагалищной среды у пациенток в различные физиологические периоды жизни составил:

- у подростков – $4,96 \pm 0,21$;
- у женщин репродуктивного возраста – $4,93 \pm 0,15$;
- в пременопаузе – $4,99 \pm 0,19$;
- в менопаузе – $5,16 \pm 0,20$;
- у беременных – $4,92 \pm 0,17$;
- после родов – $5,17 \pm 0,20$.

Авторы исследования обратили внимание на частоту использования средств интимной гигиены женщинами разных возрастных групп и их образовательный уровень. Установлено, что от образованности женщины зависит, насколько она соблюдает гигиенические правила, воспринимает рекомендации врача и приобретает подходящие ей средства для интимной гигиены. Следует отметить, что частота применения средств интимной гигиены возрастает с повышением уровня образования женщин. Так, например, у лиц с университетским образованием она достигала почти 70%, в то же время у женщин с начальным образованием составляла приблизительно 48%.

Взаимосвязь между правильной интимной гигиеной и уровнем образованности объясняется как более высокой информированностью, так и большей покупательской способностью, приписываемой представительницам более образованных социальных классов.



Отдельное внимание было уделено изучению взаимосвязи между уровнем сексуального удовлетворения и величиной вагинальной рН. Так, было доказано, что более кислая вагинальная среда ассоциируется с более высоким уровнем составляющих сексуальной активности (возбуждение, влечение, смазка, оргазм). Таким образом, исследователи предположили, что оптимальные условия вагинальной экосистемы способствуют более высокому качеству жизни.

Значимость поддержания кислой рН при БВ доказана результатами многочисленных исследований. Кроме того, поддержание оптимальной среды важно и при вульвовагинальном кандидозе. Так, при низком уровне рН снижается риск бактериальных суперинфекций, что способствует уменьшению вирулентности патогенов, в т.ч. ВИЧ, а также росту молочнокислых бактерий. Кроме того, доказано, что выраженность одного из этапов инвазии грибов рода *Candida* увеличивается при повышении рН > 5.

В то же время важно дифференцировать кандидоз от цитолитического вагиноза (гораздо более редкое состояние), при котором выделения имеют схожие свойства. Это объясняется тем, что цитолитический вагиноз обусловлен избытком молочнокислых бактерий, а следовательно, терапевтически выигрывает от подщелачивания вагинальной рН. С другой стороны, применение антибиотиков широкого спектра действия приводит к изменениям вагинальной флоры, а также к снижению содержания молочнокислых бактерий и в перспективе может стать неэффективным.

Авторы исследования отмечают, что пациентам необходимо давать рекомендации касательно правильной интимной гигиены и поддержания оптимальной вагинальной рН в качестве профилактики или в комплексном лечении вульвовагинальной патологии.

Сам по себе проект SOPHY оказал существенное образовательное влияние. Также он сфокусировал внимание врачей и пациенток на том, что уровень вагинальной рН и правильную интимную гигиену следует рассматривать как важные аспекты повседневной жизни.

Уровень рН влагалища как индикатор менопаузы

О возможном наступлении менопаузы у женщин соответствующего возраста свидетельствует отсутствие менструаций в течение одного года и более и наличие характерных симптомов. Диагноз менопаузы подтверждается путем определения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (> 40 МЕ/л).

В некоторых исследованиях было предложено определение рН влагалища как одного из методов, подтверждающих наступление менопаузы. Основанием для этого является научно доказанная информация о том, что у здоровых женщин в менопаузе рН влагалища > 4,5. Это простой, не-

инвазивный и недорогостоящий метод, который может быть использован с этой целью.

В данном исследовании [2] изучили корреляцию между уровнем ФСГ в сыворотке крови и величиной рН влагалища у женщин в менопаузе с участием 173 пациенток в возрасте 31-60 лет, у которых отмечались менопаузальные симптомы. Уровень рН влагалища измеряли с помощью тестовых полосок, а сывороточные уровни ФСГ – с применением иммунологического метода.

Согласно результатам исследования, средний уровень ФСГ был равен 46,5 МЕ/л, рН влагалища – 5,3. С учетом того, что признаком менопаузы считается концентрация ФСГ в сыворотке крови ≥ 40 МЕ/л и вагинальная рН > 4,5, то чувствительность метода рН-метрии для диагностики менопаузы составляет 84,9%, а определения сывороточного уровня ФСГ – 77,4%.

Таким образом, рН-метрия влагалища является простым, точным и экономически выгодным методом, который может быть предложен в качестве адекватной и лучшей альтернативы, чем оценка уровня ФСГ для диагностики менопаузы.

Определение рН влагалищной среды в диагностике бактериального вагиноза

БВ является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста. Это состояние характеризуется чрезмерным ростом облигатных или факультативных анаэробов – *G. vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.* – при возможном участии *Mycoplasma spp.* и *Ureaplasma spp.* Это приводит к угнетению роста и жизнедеятельности влагалищных лактобактерий и сдвигу рН влагалища в щелочную сторону.

Наличие БВ у беременных ассоциируется с низкой массой тела новорожденного, преждевременными родами, хориоамнионитом, развитием послеродового, послеоперационного эндометрита, воспалительных заболеваний органов малого таза. Наряду с этим женщины с БВ имеют более высокий риск заражения вирусом папилломы человека, вирусом простого герпеса 2-го типа, трихомониазом, гонореей и ВИЧ. С учетом высокой распространенности и тяжести заболеваемости, связанной с БВ, решающее значение имеют своевременная диагностика и лечение таких пациенток, особенно беременных.

Обычные методы диагностики БВ включают критерии Amsel и Nugent. При этом простые, быстрые и недорогие диагностические тесты для самостоятельного использования могут позволить свести к минимуму тенденцию к самолечению симптомов БВ вслепую антибиотиками или другими нецелесообразными средствами. Оценка вагинальной рН является полезной процедурой, которая может быть использована для определения состояния вагинальной среды. Данное



исследование было проведено с целью изучения эффективности и пользы самостоятельного определения женщинами вагинальной рН для выявления БВ.

В исследовании [3] принимали участие лица, предъявлявшие жалобы на влагалищные выделения белого цвета, боль в области живота и нижней части спины. У них у всех проводили измерение рН влагалищной среды, микроскопия мазков, окрашенных по Граму, прямая микроскопия нативного влажного мазка и аминный тест. Для подтверждения диагноза БВ использовали критерии Amsel и Nugent.

После выполнения микроскопического исследования образцов, полученных у 330 участниц, женщины с промежуточным типом микрофлоры и с кандидозом были исключены из исследования. Из 270 оставшихся у 154 пациенток был диагностирован БВ; у 116 – отмечен нормальный морфотип влагалища на основании критериев Nugent.

Жалобы на выделения из влагалища предъявляли 84,8% женщин с БВ и 85,3% женщин, у которых этот диагноз не подтвердился. Неприятный запах как один из симптомов данного заболевания отмечали 43,5% обследованных. После проведения гинекологического осмотра у 22,5% пациенток выявлена эрозия шейки матки. Частота этой патологии при наличии или отсутствии БВ не различалась. У этой категории лиц патологические выделения из влагалища были более частыми по сравнению с женщинами с интактной шейкой матки. Кроме того, количество лейкоцитов в вагинальном отделяемом также было большим у пациенток с эрозией шейки матки.

В целом у 58,1 и 65,2% женщин уровень рН влагалища был $> 4,5$, при измерении кислотности при помощи тест-полосок и тест-перчаток соответственно. Величина вагинальной рН у лиц с БВ, измеренная с помощью тест-полосок и тест-перчаток, равнялась 5 и 4,9 соответственно. Кроме того, была подтверждена значимость наличия ключевых клеток и положительного аминного теста для БВ ($p < 0,001$). У пациенток с наличием в вагинальном мазке > 5 лейкоцитов в поле зрения уровень вагинальной рН был $> 4,5$ ($p = 0,002$).

Необходимо подчеркнуть, что инфекционные заболевания репродуктивного тракта до сих пор остаются серьезной проблемой и обуславливают высокую заболеваемость среди женщин. Полученные в этом исследовании результаты подтверждают, что у пациенток с БВ по сравнению со здоровыми вагинальные симптомы, в частности неприятный запах, отмечаются достоверно чаще. В условиях ограниченных ресурсов специалисты ВОЗ рекомендуют использование синдромного протокола для диагностики и лечения лиц с вагинальными инфекциями. Он базируется на клинической оценке заболевания только на основании осмотра в зеркалах. Несмотря на то что

этот протокол признан достаточно эффективным, хорошо известно, что эрозия шейки матки может сопровождаться обильными слизистыми влагалищными выделениями. Согласно результатам настоящего исследования, у женщин с эрозией шейки матки наблюдались схожие выделения из влагалища, которые расценивались ими как симптом заболевания.

У 84,8% пациенток имели место патологические вагинальные выделения, но только у 56,8% из них были установлен диагноз БВ. Полученные результаты показали, что ключевые клетки были одним из самых надежных критериев БВ. В то же время выявление ключевых клеток в мазке требует наличия условий для выполнения микроскопии, обученного персонала и времени.

Хотя чувствительность вагинальной рН в сравнении с оценкой по шкале Nugent оказалась относительно невысокой, специфичность ее была значительно выше по сравнению с результатами, полученными в более ранних исследованиях. Так, следует помнить, что повышенный уровень рН ($> 4,5$) может иметь место в следующих ситуациях.

Неинфекционные причины:

- менструация;
- увеличение количества цервикальной жидкости (например во время овуляции);
- наличие спермы во влагалище (после полового акта);
- разрыв плодных оболочек во время беременности;
- дефицит эстрогенов (гипоэстрогения).

Инфекционные причины:

- трихомониаз;
- бактериальный вагиноз;
- инфекционные осложнения, связанные с инородным телом.

Редкие инфекционные причины:

- вагинит, обусловленный стрептококками группы А;
- воспалительный вагинит с десквамацией эпителия.

Таким образом, авторы исследования отмечают, что определение рН влагалища – чувствительный, но относительно специфичный метод для выявления женщин с БВ. Выполнение аминного теста вместе с рН-метрией влагалищной среды может снизить чувствительность, но улучшает специфичность. Обе методики измерения рН (тест-полоски и тест-перчатки) одинаково хорошо подходят для скрининга женщин с БВ, проводимого вне лечебного учреждения.

Высокий уровень свободного гликогена ассоциируется с преобладанием *Lactobacillus spp.* и низкой рН влагалища

В норме у здоровых женщин в составе вагинального микробиоценоза доминируют лактобактерии, которые расщепляют гликоген с



образованием молочной кислоты. Это приводит к сдвигу рН влагалищной среды в кислую сторону (3,8-4,5) и ограничивает рост и размножение микроорганизмов, чувствительных к кислой среде. Данный протективный механизм является важной составляющей в обеспечении нормальных исходов беременности и защите от инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Вместе с тем факторы, способствующие росту и развитию лактобацилл в биотопе влагалища, остаются недостаточно изученными. Ученые предполагают, что количество свободного гликогена в вагинальной жидкости является важным аспектом, определяющим уровень колонизации *Lactobacillus spp.* и низкую рН влагалища.

В течение 8-11 лет у 21 пациентки в образцах смывов из влагалища изучали содержание свободного гликогена. Для идентификации микрофлоры и определения доли лактобацилл в ней использовали метод пиросеквенирования гена 16S рРНК [4].

Показатели концентрации свободного гликогена значительно варьировали у разных женщин и даже у одной и той же пациентки в различные периоды. При этом в образцах с высоким уровнем свободного гликогена было отмечено наибольшее (0,97) содержание *Lactobacillus spp.*, а наименьшее (0,05) – в образцах с самым низким его уровнем ($p < 0,001$). Авторы отметили, что в образцах для исследования, содержащих большое количество свободного гликогена, средний уровень рН был значительно ниже (4,4) по сравнению с образцами, которые содержали небольшое количество гликогена (5,8) ($p < 0,001$). Как и предполагалось, вагинальная рН была существенно ниже в образцах биотопов, содержащих не менее 85% лактобацилл.

В 20 из 177 исследуемых образцов были обнаружены трихомонады. Содержание лактобацилл в этих образцах было снижено. Вместе с тем уровни свободного гликогена в зависимости от наличия/отсутствия трихомонад были сопоставимы.

Чтобы выяснить, какие факторы ассоциируются с высоким ($\geq 85\%$) содержанием *Lactobacillus spp.* и, следовательно, низкой распространенностью БВ, был проведен одномерный анализ. Так, высокая концентрация гликогена, уровень образования, величина индекса массы тела в пределах 25-29,9 и прием оральных контрацептивов в значительной степени были связаны с высоким ($\geq 85\%$) относительным содержанием лактобацилл в биотопе влагалища. Оказалось, что наличие нового полового партнера коррелирует с уменьшением количества образцов с высоким ($\geq 85\%$) содержанием лактобацилл.

Такие факторы, как время взятия проб на анализ, возраст женщины, паритет, перевязка маточных труб в анамнезе и курение никоим образом не влияли на относительное содержание лактобацилл.

Анализируя полученные результаты, специалисты пришли к выводу, что постоянно низкий уровень свободного гликогена может повышать риск различных гинекологических заболеваний, что обусловлено в данном случае низким содержанием лактобацилл. При детальном анализе выявлено, что высокие концентрации гликогена соответствовали более высоким уровням *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus jensenii*, но не *Lactobacillus iners*.

Эти исследования доказывают необходимость дальнейшего детального изучения этиологических факторов, влияющих на уровень свободного гликогена. Важным аспектом также является разработка лечебных мероприятий, способствующих поддержанию высокого уровня свободного гликогена и, следовательно, увеличению колонизации *Lactobacillus spp.*, положительно влияющей на здоровье.

Каким образом лактобациллы инактивируют *Chlamydia trachomatis*?

Лактобациллы, являясь доминирующим видом в микробиоме нижних половых путей здоровых женщин репродуктивного возраста, играют важную роль в предупреждении колонизации и роста патогенных микроорганизмов. Тем не менее на сегодняшний день нет исследований, в которых бы изучались механизмы взаимодействия лактобактерий с *Chlamydia trachomatis*, одним из возбудителей ИППП. Ученые провели исследование [5], в котором изучали механизмы инактивации хламидий при помещении их в среду, содержащую *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri* и *Lactobacillus jensenii*.

Молочная кислота, которая образуется при расщеплении лактобактериями гликогена, способствует поддержанию кислой среды во влагалище. Это приводит к ликвидации *C. trachomatis*, причем скорость протекания этого процесса зависит от концентрации молочной кислоты. Однако нейтрализация кислой среды нивелирует данный эффект. При этом добавление молочной кислоты восстанавливает бактерицидную активность в отношении хламидий. Концентрация пероксида водорода (H_2O_2) в исследуемой статической культуральной среде была сопоставима с таковой в цервико-вагинальной жидкости, но оказалась недостаточной для инактивации хламидий. Аэрация культур лактобацилл путем встряхивания емкости сопровождалась увеличением продукции H_2O_2 . Вместе с тем при этом было отмечено выраженное торможение роста *Lactobacillus spp.*, снижение содержания молочной кислоты и, соответственно – уровня кислотности среды. Это в свою очередь значительно снижало эффективность бактерицидного действия в отношении хламидий.

Полученные результаты доказывают, что лактобациллы инактивируют хламидии, прежде всего путем поддержания кислотности в относительно гипоксической среде вагинальной жидкости

с ограниченным содержанием H_2O_2 . Таким образом, это полностью подтверждает существующее мнение о том, что женщины с повышенной рН (низкой кислотностью) влагалища более предрасположены к заражению ИППП, в т.ч. хламидиозом. Кроме молочной кислоты, муравьиная и уксусная кислоты также имеют определенный потенциал бактерицидного действия в отношении *C. trachomatis*. Ученые предполагают, что снижение рН влагалища путем регулирования его микробиоценоза, а также использование других средств даст возможность снизить восприимчивость женщин к хламидийной инфекции.

Разработка эффективных бактерицидных средств против возбудителей ИППП для местного применения является той областью медицинских научных исследований, которая активно изучается. Тот факт, что муравьиная и уксусная кислоты эффективны в инактивации внеклеточных форм хламидий, позволяют предположить, что и другие слабые кислоты в дополнение к молочной кислоте могут быть включены в состав бактерицидных средств. Это возможно при условии, что вышеперечисленные агенты не будут оказывать отрицательного действия на клетки репродуктивного тракта или лактобактерии. В то же время дополнительные исследования, в которых оценивали необходимый уровень концентрации уксусной кислоты для подкисления вагинальной среды, свидетельствуют об ограниченной ее эффективности в качестве компонента вагинального микробицида.

Кроме образования молочной кислоты и H_2O_2 , лактобациллы вырабатывают большую группу антимикробных пептидов. На сегодняшний день нет доказательств, свидетельствующих о том, что антимикробные пептиды играют важную роль в бактерицидной активности лактобациллосодержащей среды. Но поскольку количественное определение антимикробных пептидов в искусственной среде не проводилось, нельзя исключить возможность того, что они способствуют антихламидийному действию молочнокислых бактерий в естественных условиях.

Согласно результатам исследований P. Mastromarino et al. (2014), у лактобацилл *L. brevis* и *L. salivarius* наблюдаются умеренные ингибирующие эффекты на *C. trachomatis* в культуре клеток. С учетом этого, а также выводов, полученных в данном исследовании, можно предположить, что молочнокислые бактерии могут конкурировать с клетками хозяина (эпителиальными) за связывание с хламидиями, которые не погибли из-за недостаточной кислотности влагалища. Кроме того, в вышеупомянутом исследовании наблюдалось угнетение роста *C. trachomatis* в культуре клеток в присутствии лактобацилл. Это явление может быть следствием активации врожденной системы защиты вагинального эпителия, которая опосредована пробиотическими бактериями. Также не исключено, что присутствие лактобацилл в среде сопровождается уменьшением количества питательных веществ для инфицированных клеток.

Авторы исследования отмечают, что лактобациллы могут ингибировать развитие хламидийной инфекции несколькими путями. Однако наиболее эффективный механизм – это поддержание кислой среды во влагалище, чему способствует образование молочной кислоты.

Список использованной литературы

1. An observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions. *Minerva Ginecol.* 2008 Apr;60(2): 105-14.
2. Panda S., Das A., Singh A.S., Pala S. Vaginal pH: A marker for menopause. *J Mid-life Health* 2014; 5: 34-7.
3. R. Hemalatha et al. *Indian J Med Res.* Sep 2013; 138(3): 354-359.
4. Mirmonsef P., Hotton A.L. et al. (2014) Free Glycogen in Vaginal Fluids Is Associated with Lactobacillus Colonization and Low Vaginal pH. *PLoS ONE* 9(7): e102467.
5. Gong Z., Luna Y., Yu P., Fan H. (2014) Lactobacilli Inactivate Chlamydia trachomatis through Lactic Acid but Not H_2O_2 . *PLoS ONE* 9(9): e107758.

Подготовила Мария Арефьева