

# Диагностика и патогенез вульвовагинальных инфекций в современных реалиях. Лайфхаки от микробиолога

Вульвовагинальные инфекции (ВВИ) остаются одной из самых актуальных проблем гинекологии в силу высокой распространенности, частых рецидивов и влияния на функции репродуктивной системы. Вопросам диагностики, патогенеза и лечения частых ВВИ в современных реалиях было посвящено выступление Алевтины Михайловны САВИЧЕВОЙ, заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора, руководителя лаборатории микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта.

**Ч**тобы пациентке на первичном приеме назначить рациональное лечение, необходимо установить диагноз. Начинать диагностику следует с проведения рН-метрии влагалищных выделений. Как правило, рН > 5 с высокой долей вероятности (93%) свидетельствует о наличии бактериального вагиноза (БВ). Таким образом, исследование на наличие инфекции урогенитального тракта нужно начинать с оценки микробиоценоза влагалища, цервикального канала и уретры. Анализ вагинального мазка позволяет определить отношение лейкоцитов к эпителию, выявить лактобациллы, ключевые клетки, дрожжеподобные грибы, трихомонады. Для цервикального канала и уретры уровень лейкоцитов в норме менее 10 в поле зрения. Профессор А.М. Савичева поделилась лайфхаками дифференцированного подхода к лечению вагинальных инфекций, представив два клинических примера.

*Клинический случай 1.* Пациентка С., 34 года. Клинически здорова. Врач настаивает на лечении

по поводу уреоплазмы. Уреаплазма в мазке –  $10^4$  КОЭ/мл, содержание лактобацилл во влагалищном секрете высокое –  $10^8$  КОЭ/г. Данные микроскопического исследования: лейкоцитов меньше, чем эпителия, преобладают лактобациллы. Лечить пациентку не надо.

*Клинический случай 2.* Пациентка Д., 37 лет, планирует выполнение процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). При обследовании выделен эпидермальный стафилококк (*Staphylococcus epidermidis*) –  $10^5$  КОЭ/г. Пациентке сделали антибиотикограмму и назначили системные антибиотики. Выполненное после антибиотикотерапии обследование показало наличие *Escherichia coli* –  $10^4$  КОЭ/г. Проведена повторная антибиотикотерапия, но без особого эффекта: при обследовании выявлена *E. coli* –  $10^5$  КОЭ/г. Очередное применение пациенткой антибиотиков также не способствовало эрадикации возбудителя. При обследовании: *E. coli* –  $10^6$  КОЭ/г, *Enterococcus spp.* –  $10^5$  КОЭ/г.

Какова была бы оптимальная тактика ведения пациентки? По мнению профессора А.М. Савичевой, при выделении у пациентки *S. epidermidis* не следовало спешить с назначением антибиотикотерапии. Нужно было прежде всего оценить микробиоценоз влагалища. Соотношение лейкоцитов к эпителию менее 1:1 на фоне превалирования лактобацилл позволило бы отправить пациентку на проведение процедуры ЭКО. В данном случае пациентке необходимо назначить терапию комбинированным препаратом Нео-Пенотран Форте локально, при необходимости – вагинально лактобациллы с последующей оценкой микробиоценоза влагалища и повторным посевом.

В клинической практике нередко комбинированные препараты, например Гайномакс, назначают на короткий срок (3–7 дней). В ряде случаев мазок (уровень лейкоцитов) после лечения не меняется. Рекомендация А.М. Савичевой: если в отделяемом влагалища отношение лейкоцитов к эпителию

## Школа-интенсив клинического мышления «Вагинальные инфекции: лечить или излечивать»

менее чем 1:1 или 10:1, а уровень лейкоцитов в цервикальном канале менее 10 в поле зрения, дальнейшего лечения не требуется.

Самым распространенным нарушением микробиоценоза влагалища считается БВ – клинический полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены нормальной микробиоты влагалища на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов. Во влагалище анаэробные микроорганизмы, являющиеся возбудителями патологического процесса, окружают себя внеклеточными матрицами, формируя биопленки. Именно с биопленками связаны затяжное течение и хронизация процесса, неэффективность методов традиционной антимикробной терапии, рецидивирование БВ.

Исследование А. McMillan (2011) демонстрирует способность метронидазола разрушать биопленки за счет образования в них «отверстий».

Одним из самых активных участников образования биопленок при БВ считается *Gardnerella vaginalis* (выявляется в 60–90% случаев). В меньшей степени в их формировании участвует *Atopobium vaginae* (1–40%). Следовательно, *G. vaginalis* и *A. vaginae* являются доминирующими микроорганизмами в составе биопленки. При этом содержание лактобацилл снижается до 0,1–0,001%.

Известно два типа существования *G. vaginalis*<sup>1</sup>. В норме определяется «рассеянная» форма *G. vaginalis*, рассредоточенная среди другой микрофлоры, при БВ – «сцепленная» форма, адгезированная

на клетках эпителия (ключевые клетки).

На сегодняшний день общепринятого определения рецидивирующего БВ не существует. В литературе рецидив БВ диагностируется в случае, если:

- пациентка три раза посещала клинику в течение предыдущих двух лет и каждый раз ей устанавливали диагноз БВ;
- повторно началось симптоматическое лечение БВ через 4–28 недель;
- эпизоды БВ повторялись один или несколько раз после завершения первого эпизода заболевания<sup>2,3</sup>.

Этиология рецидивирующего БВ не известна, но основная роль отводится *G. vaginalis*.

Характерными признаками БВ являются рН вагинальных выделений более 4,5, выраженный аминный запах, присутствие ключевых клеток, много плоского слущенного эпителия, отсутствие нейтрофилов, полиморфная микрофлора, доминирование *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Lactobacillus iners* и др.

В первой линии терапии БВ назначают метронидазол. На фоне его применения быстро и резко снижаются во влагалище уровни провоспалительных цитокинов, хемокинов и иммунных факторов, связанных с нарушением эпителиального барьера. Иммунные изменения обусловлены уменьшением абсолютного количества ассоциированных с БВ бактерий и увеличением числа лактобацилл.

Не случайно в обновленных рекомендациях CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 2021 г. метронидазол сохраняет свою нишу. Метронидазол 500 мг

*per os* назначают два раза в день в течение семи дней, метронидазол 0,75% гель – один аппликатор в день *per vaginam* в течение пяти дней.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) 2019 г., на первом этапе терапии БВ могут использоваться топические комбинированные препараты. Имеются данные о высокой эффективности семидневного курса комплексного препарата, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола. Таким препаратом является Нео-Пенотран Форте.

Следует отметить, что местные препараты – миконазол, тиоконазол включены в рекомендации РОАГ (2019) для лечения неосложненного вульвовагинального кандидоза (ВВК). При тяжелом и рецидивирующем ВВК миконазол применяется в составе препарата Нео-Пенотран Форте Л, а тиоконазол – в составе препарата Гайномакс.

В метаанализ были включены данные 13 клинических исследований с участием 833 пациенток с вагинальными инфекциями<sup>4</sup>. В исследованиях применяли суппозитории Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л, в состав которого входит лидокаин. Продемонстрирована высокая эффективность препаратов при ВВИ. На фоне терапии суппозиториями Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л шансы клинического выздоровления при БВ повышались в 17 раз, микробиологического выздоровления при БВ – в 30 раз, эффективности терапии кандидоза – в 14 раз, трихомониаза – в пять раз по сравнению с контролем. Исследователи

<sup>1</sup> Swidsinski A., Doerffel Y., Loening-Baucke V., et al. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. Gynecol. Obstet. Invest. 2010; 70 (4): 256–263.

<sup>2</sup> Chen J.Y., Tian H., Beigi R.H. Treatment considerations for bacterial vaginosis and the risk of recurrence. J. Womens Health (Larchmt). 2009; 18 (12): 1997–2004.

<sup>3</sup> Marshall A.O. Managing recurrent bacterial vaginosis: insights for busy providers. Sex. Med. Rev. 2015; 3 (2): 88–92.

<sup>4</sup> Громова О.А., Баранов И.И., Тапильская Н.И. и др. Клинические исследования препаратов, содержащих метронидазол/миконазол. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (1): 90–102.

## Школа-интенсив клинического мышления «Вагинальные инфекции: лечить или излечивать»

пришли к выводу, что результаты метаанализа подтверждают высокую эффективность и безопасность интравагинального применения метронидазола и миконазола в составе Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л при БВ.

В арсенале врачей имеется еще одно эффективное комбинированное средство – препарат Гайномакс, в состав которого входят антигрибковый компонент тиюконазол 150 мг и противопротозойный и противомикробный компонент тинидазол 150 мг. Топический комбинированный препарат Гайномакс для лечения ВВИ применяют по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение семи дней. Альтернативная схема применения – по одному вагинальному суппозиторию два раза в день (утром и на ночь) в течение трех дней.

Российскими экспертами проведен метаанализ данных четырех исследований с участием 209 пациенток с ВВИ. Пациентки применяли суппозитории/крем Гайномакс в стандартной дозе в течение семи суток или в удвоенной дозе в течение трех суток. Терапия комбинацией «тинидазол + тиюконазол» (Гайномакс) повышала шансы клинического излечения БВ в 20 раз, микробиологического излечения БВ – в 16 раз, микробиологического излечения ВВК – в 21 раз, микробиологического излечения трихомониаза – в 26 раз. При анализе отдельных клинических симптомов установлены ассоциации между приемом препарата и статистически значимым достоверным снижением патологических вагинальных выделений в 25 раз, симптоматики воспаления – в 33 раза, покраснения – в 11 раз.

Успех проведенного лечения подтвержден увеличением уровня лактобацилл, что создает условия для восстановления нормальной влажной микрофлоры.

Далее профессор А.М. Савичева попыталась кратко ответить

на часто задаваемые вопросы. Она начала с ответа на вопрос о контроле излеченности. Для оценки контроля излеченности прежде всего необходимо провести рН-метрию с последующим микроскопическим исследованием и возможным применением молекулярных методов диагностики.

Врач нередко получает анализы с бактериоскопией, где все показатели в норме, но имеется смешанная флора. Стоит ли в этом случае проводить лечение? Отвечая на этот вопрос, докладчик констатировала, что смешанная флора является нормой для женщины в менопаузе, при лактационной аменорее. Кроме того, у некоторых женщин нелактобациллярный биоценоз считается нормой. Поэтому в данном случае лечение не требуется.

Подходят ли Нео-Пенотран Форте и Гайномакс для лечения заболеваний, вызванных кокковой флорой? Профессор А.М. Савичева, ссылаясь на инструкции к препаратам, констатировала эффективность препаратов Нео-Пенотран Форте и Гайномакс при аэробном вагините, вызванном энтерококками, стрептококками, стафилококками и иной аэробной флорой.

Можно ли применение препарата Нео-Пенотран Форте или Нео-Пенотран Форте Л пролонгировать до 14 дней? Докладчик порекомендовала врачам тщательно изучать инструкцию к лекарственному средству. В инструкции сказано, что при рецидивирующих вагинитах или вагинитах, резистентных к другим видам лечения, Нео-Пенотран Форте применяют в течение 14 дней.

Женщина принимает курс антибиотиков перорально. Можно ли рекомендовать прием Гайномакса и Нео-Пенотран Форте для профилактики кандидозной инфекции при антибиотикотерапии? Профессор А.М. Савичева подчеркнула, что показанием к применению препаратов Гайномакс

и Нео-Пенотран Форте является лечение вагинального кандидоза, а не его профилактика.

Какая схема использования Гайномакса – трех- или семидневная целесообразна при устойчивом кандидозе? По мнению профессора А.М. Савичевой, два режима применения Гайномакса имеют одинаковую клиническую и микробиологическую эффективность. Поэтому при выборе схемы лечения врачу в большей степени следует руководствоваться наличием или отсутствием у пациентки комплаентности.

Чем обусловлено наличие лидокаина в составе препарата Нео-Пенотран Форте? Докладчик пояснила, что обезболивание при вагинитах, характеризующихся выраженными симптомами, особенно в случае ВВК, крайне актуально. При локальном применении Нео-Пенотран Форте Л начинает оказывать анестезирующий эффект в первые минуты после введения, способствуя снятию боли, зуда и отечности.

Завершая выступление, профессор А.М. Савичева представила несколько лайфхаков от микробиолога, заметив, что в России годами назначают метронидазол, он входит во все известные клинические рекомендации по лечению БВ. Рациональное лечение основано на правильно установленном диагнозе с проведением рН-метрии и выявлением ключевых клеток с помощью микроскопического исследования. Концентрация *G. vaginalis* свыше  $10^6$  ГЭ/мл может свидетельствовать о наличии БВ. Для его подтверждения проводится молекулярное исследование.

В заключение докладчик перечислила основные постулаты лечения БВ: разрушение биопленки, снижение уровней *G. vaginalis* и патобионтов (стрептококки, протеобактерии, стафилококки, энтерококки и др.), увеличение содержания лактобацилл. ❧