

# Вопросы диагностики и лечения инфекционных заболеваний влагалища

И.В. Кузнецова

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms\_smith@list.ru

*Инфекции полового тракта остаются одной из самых актуальных проблем современной гинекологии, что обусловлено их высокой распространенностью и негативными исходами для репродукции. В ряду инфекционных заболеваний нижних и верхних отделов половых путей воспалительные и невоспалительные поражения влагалища привлекают внимание клиницистов как по причине частых рецидивов и сопровождающих их негативных симптомов, так и ввиду несомненного влияния патологической микрофлоры на функции репродуктивной системы, повышения риска воспалительных заболеваний органов малого таза и акушерских осложнений. Малосимптомная картина вульвовагинальных инфекций, сложности выявления этиологического фактора часто становятся причиной недостаточной эффективности диагностики и лечения. Это в полной мере относится и к инфекциям, чаще других связанным с патологическими выделениями из половых путей: вульвовагинальному кандидозу, бактериальному вагинозу и трихомониазу, вопросам диагностики и лечения которых посвящен этот обзор.*

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания влагалища, рецидивы, вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, трихомониаз

## Микрофлора влагалища

На протяжении последних лет представления о микробиоте человека претерпели значительные изменения. Взаимодействие нормальной микрофлоры и организма человека теперь понимается как эволюционно сложившиеся симбиотические отношения,

в основе которых лежат взаимосвязанность и взаимозависимость. С одной стороны, нарушение биологического баланса может служить маркером внутреннего неблагополучия как результата эндогенных патологических процессов и воздействия факторов окружающей среды [1].

С другой стороны, микробные сообщества, объединенные в биопленки – надклеточные системы, состоящие из микробных клеток и ассоциированного с ними внеклеточного полимерного матрикса, представляют собой своеобразный барьер, защищающий макроорганизм от внешней среды.

Как показали результаты недавно завершившегося крупномасштабного проекта «Микробиом человека», в организме здорового человека обитает свыше 10 тыс. видов микроорганизмов [2]. При этом бактериальные клетки по численности многократно превышают собственные клетки организма человека (9:1) и несут суммарно в 360 раз больше генетической информации [3].

Функции микрофлоры в физиологии и поддержании гомеостаза человека многообразны. Нормальная микробиота является первичным неспецифическим барьером. Только после того, как инфекция его преодолевает, включаются все последующие неспецифические и специфические факторы защиты макроорганизма. Иммунная и детоксикационная функции не исчерпывают возможности микробиома, бактерии обладают метаболическими,



эпигенетическими, трофическими, энергетическими и другими свойствами. Следовательно, без стабильного состояния микробиоты организм не может поддерживать нормальную жизнедеятельность. Это подтверждается доказанной взаимосвязью между дисбиотическими нарушениями и развитием сахарного диабета, ожирения, воспалительных заболеваний кишечника, аллергии, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, онкологических заболеваний. От состава вагинальной микрофлоры зависит не только риск воспалительных заболеваний тазовых органов и акушерских осложнений, но и физиологическое течение процессов репродукции.

Микрофлора сугубо индивидуальна, чрезвычайно изменчива, специфична на уровне штаммов. На нее влияет множество факторов, включая внешнюю среду, питание, генетические и даже этнические особенности [4]. Влагалищная микрофлора взрослой женщины содержит в основном облигатные и факультативные анаэробные бактерии с существенно меньшим представительством аэробных микроорганизмов. Наряду с индигенными (постоянно обитающими, резидентными) микроорганизмами, во влагалищной экосистеме присутствуют и транзиторные (случайные, аллохтонные) патогенные или условно-патогенные микробы. Как и в других органах, во влагалище бактерии формируют биопленки, включающие в подавляющем большинстве компоненты аутохтонной микробиоты, присущей человеку.

У здоровой женщины фертильного возраста в вагинальном сообществе обнаруживаются *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corinebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Eubacterium*. Доминируют в этом сообществе, занимая 95–98% всей популяции, *Lactobacillus*, число которых достигает  $10^6$ – $10^9$  КОЕ/мл. Обладая свойствами и факультативных,

и строгих анаэробов, лактобактерии являются микроаэрофилами, то есть благодаря особенностям метаболизма могут существовать в средах со сниженной концентрацией кислорода.

Группа лактобактерий гетерогенна и объединяет множество штаммов с различными биохимическими свойствами: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. cellobiosus*, *L. fermentum*, *L. iners*, *L. plantarum*, *L. rhamnosis*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. vaginalis*, *L. delbrückii*, *L. salivarius* и т.д. К настоящему времени описано около 120 штаммов лактобацилл, и более 20 из них обитают во влагалище. У каждой женщины доминирует один из видов, как правило *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* или *L. gasseri*. Другие штаммы встречаются реже, в меньших титрах и чаще всего относятся к новым филотипам [5, 6].

Влагалищная микрофлора представляет собой динамичную экосистему и изменяется не только на протяжении жизни женщины, но даже в течение одного менструального цикла. В первые дни менструации число лактобацилл снижается, а к середине и второй фазе цикла с повышением уровня эстрогенов и возрастом концентрации гликогена в эпителии влагалища содержание молочной кислоты и лактобацилл постепенно увеличивается, вагинальный pH снижается до нормальных значений. Несмотря на относительные колебания численности, лактобактерии доминируют во влагалищном микробном сообществе во все фазы менструального цикла [7].

Лактобактерии играют ключевую роль в формировании нормальной вагинальной среды, реализуя несколько механизмов, предохраняющих от инвазии или избыточного роста патогенных видов [8]. Лактобактерии синтезируют кислоты (молочную, уксусную, пироглутаминовую), в результате чего pH влагалищного секрета снижается до 3,7–4,5 и создается среда, ограничивающая рост кислотостойчивых бактерий [9].

Другим оружием противомикробной защиты, имеющимся в арсенале лактобацилл, являются вещества белковой природы – бактериоцины и лактаины. Они подавляют рост чувствительных штаммов условно-патогенных бактерий, причем антибактериальные свойства лактаинов зависят от кислотности влагалищной среды и достигают наибольшей активности при низких значениях pH.

Кроме того, лактобациллы производят биосурфактанты и аргининдеаминазы, что, наряду со специфическими рецепторами, обеспечивает их способность прикрепляться к клеткам влагалищного эпителия, объединяться и таким образом образовывать защитные биопленки. Среди лактобактерий, населяющих влагалище, наибольшими способностями к образованию биопленок обладают микроорганизмы комплекса *L. acidophilus*. У этого вида максимально выражены свойства аутоагрегации и крайне низка способность к коагрегации с патогенами. Другие лактобациллы, способные к коагрегации с чужеродными микроорганизмами, создают барьер, препятствующий адгезии патогенов к эпителию, также реализуя механизм противомикробной защиты [10]. *Lactobacillus* конкурируют с патогенами за питательные вещества и рецепторы в эпителии влагалища, модифицируют токсины и рецепторы токсинов.

Еще один механизм, который позволяет лактобактериям предупреждать дисбиотические вагинальные нарушения, состоит в выработке соединений, содержащих активные формы кислорода: супероксидного радикала и перекиси водорода. Повреждение клеточной стенки транзиторных микроорганизмов этими химически реактивными веществами и выделение кислорода препятствуют контаминации влагалища анаэробными бактериями, но не оказывают влияния на патогенную аэробную микрофлору и *Candida*. Система

антиоксидантных ферментов защищает лактобациллы от повреждения собственными свободными радикалами.

Лактобактерии различаются по способности к синтезу  $H_2O_2$ . К наиболее активным продуцентам  $H_2O_2$  относятся представители комплекса *L. acidophilus* – *L. crispatus* и *L. jensenii*, при их доминировании влагалище надежно защищено. Преобладание во влагалище *L. iners*, уникальный геном которых позволяет им питаться гликогеном и выживать в условиях смещенного баланса вагинальной микрофлоры, напротив, ослабляет защиту биопленки, сформированной лактобациллами, и создает условия для развития патогенных микроорганизмов [11, 12].

Целый ряд внешних по отношению к микрофлоре влагалища факторов может стать причиной дисбаланса. К этим факторам относятся низкая эстрогенная насыщенность тканей, активная сексуальная жизнь, использование гормональных, внутривлагалищных и внутриматочных контрацептивов, соматическая и эндокринная патология, антибактериальная, иммуносупрессивная терапия, иммунодефицитные состояния, недостаточность мышц тазового дна, нарушение гигиены. Особенно уязвимы в отношении развития вульвовагинальных инфекций беременные. Нарушение по разным причинам состава вагинальной микрофлоры с уменьшением числа лактобактерий создает условия для развития вагинальных инфекций.

Первый этап дисбиотических нарушений влагалищного биотопа характеризуется патологической обсемененностью: микробиологически обнаруживаются повышенный уровень транзитных микроорганизмов и сниженная концентрация лактобактерий, при этом клинические симптомы отсутствуют. При появлении возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, принято говорить о специфических

вагинитах, которые могут быть инициированы *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* и по некоторым классификациям *Candida*. Другими причинами дисбиотических нарушений во влагалище являются колонизация микроорганизмами, не свойственными нормальной вагинальной микрофлоре (например, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*), избыточный рост либо повышение вирулентности представителей нормальной влагалищной микрофлоры (например, *Escherichia coli*) [2]. Изменения в составе влагалищной микрофлоры не всегда свидетельствуют о наличии или скором развитии заболевания. Появление симптомов зависит от вирулентности и численного доминирования микроорганизмов, а также от реакции на них системы врожденного и приобретенного иммунитета хозяина [13].

### Вульвовагинальные инфекции

Наиболее частыми вульвовагинальными инфекциями бактериальной этиологии сегодня признаны бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, трихомониаз, хламидийный вульвовагинит, аэробный вагинит. Вульвовагинальные инфекции не всегда манифестируют патологическими признаками. Кандидозный и аэробный вагиниты обычно проявляются дискомфортными ощущениями, а трихомониаз, бактериальный вагиноз и хламидийный вагинит могут протекать бессимптомно. Жалобы на патологические выделения из половых путей чаще всего связаны с бактериальным вагинозом (40–50%), вульвовагинальным кандидозом (17–39%) и трихомониазом (15–20%) [14].

### Бактериальный вагиноз

Самым распространенным нарушением микробиоты влагалища, сопровождающимся патологическими выделениями

из половых путей, является бактериальный вагиноз. Это невоспалительное полимикробное состояние, которое характеризуется снижением численности и изменением свойств лактобацилл и увеличением популяции других, преимущественно анаэробных, микроорганизмов. Среди микробов, ассоциированных с развитием бактериального вагиноза, лидируют *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и *Mobiluncus G. vaginalis* – это основной представитель нормальной влагалищной экосистемы у девочек, который может присутствовать и в вагинальной микрофлоре здоровой взрослой женщины. Инфекционный процесс развивается при значительном увеличении и преобладающем росте *G. vaginalis*, вытесняющей лактобацилллярную микрофлору. В процессе жизнедеятельности *G. vaginalis* вырабатывает ряд субстратов, которые вызывают цитоллиз эпителиальных клеток влагалища, приводя к избытку углеводов, маслянокислому брожению и образованию короткоцепочечных жирных кислот [15]. Это еще больше усиливает деструкцию эпителиальных клеток, защелачивает среду и одновременно препятствует развитию воспалительной реакции [16, 17]. Подобно лактобациллам, *G. vaginalis* создают биопленку, в которой комфортно существует *L. iners*. *L. iners* также оказывает цитотоксический эффект, продуцируя холестерин-зависимый цитоллизин, в условиях недостаточной кислотности (рН 4,5–6,0) его выработка происходит в 6 раз активнее, чем при рН менее 4,5 [18]. Риск рецидива бактериального вагиноза зависит от бактериального состава патогенов: при моноинфекции *G. vaginalis* он составляет 38%, тогда как при наличии *A. vaginae* и *G. vaginalis* повышается до 83% [19]. Та же закономерность отмечается и в отношении микробных ассоциаций в составе биопленки: более чем в 90% случаев присутствуют *A. vaginae* и *G. vaginalis* [20].



Таблица. Критерии диагностики бактериального вагиноза Ньюджента

Балл	Большие грамположительные палочки (морфотипы <i>Lactobacillus</i> spp.)	Маленькие грамвариабельные палочки (морфотипы <i>G. vaginalis</i> , <i>Bacteroides</i> spp.)	Изогнутые грамвариабельные палочки (морфотип <i>Mobiluncus</i> )
0	Более 30 морфотипов	Нет морфотипов	Нет морфотипов
1	5–30 морфотипов	1 морфотип	1–4 морфотипа
2	1–4 морфотипа	1–4 морфотипа	5–30 и более морфотипов
3	1 морфотип	5–30 морфотипов	–
4	Нет морфотипов	Более 30 морфотипов	–

Количество баллов в диапазоне 0–3 соответствует нормоценозу, 4–6 баллов – промежуточному состоянию микрофлоры, 7 и более баллов – бактериальному вагинозу.

Распространенность бактериального вагиноза чрезвычайно высока. Так, ежегодно в США регистрируется около 1 млн новых случаев. Бактериальный вагиноз не относится к вульвовагинитам, поскольку не сопровождается воспалительной реакцией, не приносит выраженного страдания и не требует немедленной помощи. Значимость бактериального вагиноза определяется высокой заболеваемостью и риском акушерских и гинекологических осложнений. Бактериальный вагиноз во время беременности повышает частоту самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, послеродового эндометрита, послеабортного сепсиса [21]. Кроме того, рецидивирующий бактериальный вагиноз ухудшает качество жизни [22]. Все это подтверждает, что бактериальный вагиноз является самостоятельной проблемой и требует внимательной диагностики и активного лечения.

Для постановки диагноза бактериального вагиноза рекомендуют использовать диагностические критерии Амсея, Ньюджента или Хей – Айсона.

Согласно критериям Амсея, диагноз «бактериальный вагиноз» устанавливается при наличии у женщины по крайней мере трех из четырех перечисленных признаков:

- 1) специфические однородные, прозрачные, белые или серые вагинальные выделения;
- 2) pH вагинальных выделений выше 4,5;

3) положительный аминный тест – появление специфического «рыбного» запаха при добавлении к отделяемому влагалища 10%-ного раствора гидроксида калия;

4) выявление «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании.

Лабораторные критерии бактериального вагиноза, предложенные Ньюджентом, основаны на применении балльной системы оценки трех бактериальных морфотипов, выявленных в мазках влагалищного отделяемого, окрашенных по Граму (таблица).

Критерии Хей – Айсона так же, как и критерии Ньюджента, оценивают результаты микроскопии мазков, окрашенных по Граму:

- 0 степень – в мазках обнаруживают только эпителиальные клетки, лактобациллы отсутствуют (обычно в результате проведенной антибактериальной терапии);
- I степень (нормоценоз) – преобладают морфотипы лактобацилл;
- II степень (промежуточный тип) – смешанная микрофлора, лактобациллы в небольшом количестве, выявляются морфотипы *Gardnerella* spp. или *Mobiluncus*;
- III степень (бактериальный вагиноз) – преобладают морфотипы *Gardnerella* spp. или *Mobiluncus*, «ключевые» клетки, лактобацилл немного или они отсутствуют;
- IV степень (аэробный вагинит) – лактобациллы отсутствуют, присутствует аэробная микрофлора.

Для бактериального вагиноза не характерны реакции воспалительного иммунного ответа (микроскопические признаки воспаления отсутствуют). Это отличает бактериальный вагиноз от других видов условно-патогенной вульвовагинальной инфекции, которые в симптомной форме всегда сопровождаются вагинитом, в том числе от второго по распространенности инфекционного заболевания влагалища – вульвовагинального кандидоза.

Вульвовагинальный кандидоз

Кандидоз – это обширная группа поражений покровных тканей организма, связанных с избыточным ростом грибов рода *Candida*. *Candida* spp. – условные патогены, факультативные анаэробы, им свойствен тропизм к тканям, богатым гликогеном (слизистая влагалища), они хорошо уживаются в среде, образуемой лактобактериями. Многие *Candida* spp. диморфны, образуют клеточки (бластомицеты), цепочки почкующихся дрожжевых клеток (псевдомицелий) и/или мицелий, имеющий, в отличие от псевдомицелия, общую оболочку и перегородки. В подавляющем большинстве случаев возбудителями инфекции выступают *Candida albicans*, другие виды *Candida* spp. встречаются в 8–20% случаев, обычно при рецидивирующем течении кандидоза-инфекции, на фоне сахарного диабета, ВИЧ-инфекции и в постменопаузе. Варианты кандидоза классифи-



цируют по локализации, а также по степени поражения.

Вульвовагинальный кандидоз – это инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*, относится к поверхностным кандидозам, отличающимся более благоприятным течением по сравнению с инвазивной кандидозной инфекцией [23, 24]. Выделяют неосложненный вульвовагинальный кандидоз – впервые выявленный или спорадически (< 4 раз в год) возникающий вагинит, вызванный *C. albicans*, с умеренными проявлениями вагинита, при отсутствии сопутствующих факторов риска, связанных с изменением иммунного ответа (диабет, прием цитостатиков, глюкокортикостероидов и др.). Тяжелые вагиниты, наличие не-*albicans* инфекции, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и возникновение заболевания на фоне нарушенного иммунитета объединяет понятие «осложненный вульвовагинальный кандидоз». Кроме того, осложненным считается вульвовагинальный кандидоз у беременных. Иммунный ответ макроорганизма является ключевым элементом патогенеза вульвовагинального кандидоза [25]. Измененный иммунный статус становится причиной того, что во время беременности распространенность вульвовагинального кандидоза в 2–4 раза выше, чем вне беременности [26].

В большинстве случаев при вульвовагинальном кандидозе идентифицируется один вид грибов, но колонии одного и того же вида неоднородны. Так, фенотипические переключения способствуют формированию множества разновидностей, отличающихся по свойствам, в том числе имеющих разную вирулентность [27]. От вирулентности может зависеть частота клинических рецидивов инфекции. Факторами высокого риска вульвовагинального кандидоза и рецидивирующего вульвова-

гинального кандидоза являются состояния, при которых создаются условия, благоприятствующие жизнедеятельности и размножению *Candida*. Это прием антибиотиков, неконтролируемый диабет, изменения гормонального гомеостаза, генетическая предрасположенность [28].

Антибиотики нарушают равновесие бактериальной микрофлоры во влагалище и желудочно-кишечном тракте, способствуя избыточному росту *Candida*. После применения антибиотиков вагинальная колонизация грибами рода *Candida*, особенно *C. albicans*, повышается на 10–30%, приводя к вульвовагинальному кандидозу в 28–33% случаев [28].

Чувствительность к *Candida*-инфекции тесно взаимосвязана с эстрогенной чувствительностью. Именно поэтому вульвовагинальный кандидоз часто ассоциирован с теми периодами жизни, которые проходят под знаком эстрогенных влияний, то есть репродуктивным периодом и беременностью [28]. Обилие питательных субстратов на фоне гиперэстрогенных состояний, обуславливающих активную пролиферацию влагалищного эпителия с накоплением гликогена, создает условия для развития грибковой инфекции. Аналогичная ситуация возникает на фоне гипергликемии как при нарушениях углеводного обмена, так и при высокоуглеводной диете.

Генетическая предрасположенность к кандидозу рассматривается с различных позиций, в том числе с точки зрения адгезивных способностей инфекта. Подобно другим микроорганизмам *Candida* spp. способны к образованию биопленок, защищающих их от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. В биопленку, формируемую *Candida*, включаются углеводы и протеины. Она быстро образуется на поверхностях катетеров Фолея, внутриматочных спиралей, вагинальных контрацептивов, в том числе гормональных (кольцо, шеечный колпачок, диафрагма)

и защищает изоляты *Candida* от действия антимикотиков. Длительное нахождение этих по сути инородных тел способствует быстрой колонизации патогенами и превращает их в резервуар возбудителей генитальной инфекции. Но для формирования биопленки наличие инородного тела не обязательно – она легко образуется и на поверхностях слизистых оболочек, создавая условия для сохранения грибковой инфекции [25]. Примерно в 20–34% случаев рецидивирующего вульвовагинального кандидоза биопленки имеют полимикробную природу и кроме *Candida* содержат такие патогенные микроорганизмы, как *Streptococcus agalactiae* или *G. vaginalis* [29], что требует изменения клинического диагноза (варианты микст-инфекции) и подбора многоцелевой терапии.

Диагностика вульвовагинального кандидоза базируется на микроскопии влагалищного мазка, причем при обработке нативного мазка 10%-ным гидроксидом калия идентификация дрожжевых клеток облегчается [28]. Измерение pH рекомендуется для исключения других инфекций, таких как бактериальный вагиноз и трихомониаз, характеризующихся высоким (более 4,5) pH, тогда как при вульвовагинальном кандидозе он сохраняется в нормальных пределах от 4,0 до 4,5. При окраске по Граму вагинальных выделений женщин с вульвовагинальным кандидозом обнаруживаются следующие признаки [30]:

- вагинальный эпителий преимущественно поверхностных слоев, но пропорционально тяжести вагинита могут встречаться промежуточные и даже парабазальные клетки;
- лейкоцитарная реакция от умеренной (10–15 лейкоцитов в поле зрения) до резко выраженной (30–50 и более лейкоцитов в поле зрения);
- общее количество микроорганизмов умеренное или большое;



- преобладание морфотипов лактобацилл, присутствуют дрожжевые клетки, фрагменты псевдомицелия с бластоспорами.

*Candida non-albicans* возбудители, особенно *C. glabrata*, не формируют псевдомицелий и плохо распознаются при световой микроскопии, в связи с чем наличие симптомов вульвовагинального кандидоза при отрицательных результатах микроскопии или иное подозрение на *non-albicans* вульвовагинальный кандидоз диктуют необходимость выполнения более точного культурального исследования. Обнаружение *Candida* spp. в культуре при отсутствии симптомов заболевания не является показанием для лечения. Существенной разницы между средами для выращивания культуры вульвовагинального кандидоза нет [31]. Определение антигена, серологические тесты и ПЦР-диагностика в клинической практике не используются [28].

#### Трихомоноз

Третья по частоте инфекция, связанная с патологическими выделениями из половых путей, трихомоноз вызывается облигатным урогенитальным патогеном *Trichomonas vaginalis*. В нашей стране трихомоноз выявляется значительно реже, чем в странах Европы и Северной Америки, где его распространенность схожа с таковой других вульвовагинальных инфекций. Одной из причин этого феномена следует признать несовершенство диагностики: в отечественной рутинной клинической практике чаще всего отсутствует возможность немедленной микроскопии влажного влагалищного мазка. Кроме того, следует иметь в виду выраженный полиморфизм трихомонад. Клиницист сталкивается с трудностями постановки диагноза, если в исследуемом материале обнаруживаются атипичные формы трихомонад или трихомонады не выявляются при хроническом воспалительном процессе и частых рецидивах вагинита,

поскольку находятся в измененной форме. Решить эту проблему возможно путем оптимизации диагностики. Если высокотехнологичные методы недоступны, подозрение на трихомоноз у пациентки с вагинитом может стать достаточным основанием для проведения эмпирической терапии метронидазолом.

#### Лечение

Современная этиотропная лекарственная терапия нарушений вагинального микробиома, в зависимости от типа инфекционного процесса, включает несколько групп antimicrobных и антисептических средств.

Эрадикация микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, достигается с помощью следующих препаратов:

- клиндамицин крем 2% (5 г) один раз в сутки интравагинально в течение семи дней;
- метронидазол 500 мг один раз в сутки внутрь в течение семи дней;
- метронидазол гель 0,75% (5 г) один раз в сутки интравагинально в течение пяти дней.

Альтернативные схемы предполагают применение следующих средств:

- клиндамицин 100 мг (вагинальные суппозитории) один раз в сутки в течение трех дней;
- клиндамицин 300 мг два раза в сутки внутрь в течение семи дней;
- тинидазол 2 г один раз в сутки в течение двух дней;
- тинидазол 1 г один раз в сутки в течение пяти дней.

Оральный и вагинальный пути введения лекарственных средств имеют эквивалентную эффективность. Вопрос об оральном или вагинальном применении метронидазола решается индивидуально. Следует учитывать, что при приеме внутрь часто возникающие побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта значительно снижают compliance, поэтому в большинстве случаев предпочтение отдается топическим (местным) средствам.

Для лечения вульвовагинального кандидоза местно применяются клотримазол, миконазол, бутоконазол, тиокконазол, терконазол, итраконазол, нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В, борная кислота, а также флуконазол, итраконазол орально. Использование комбинированных препаратов, включающих азоловые антимикотики, при бактериальном вагинозе также признается целесообразным, поскольку даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков вульвовагинального кандидоза лечение бактериального вагиноза может привести к развитию симптомов кандидоза в случае предшествующей колонизации влагалища грибами [31]. В лечении трихомоноза используются метронидазол и тинидазол. Соответственно метронидазол в составе комбинированных препаратов приносит пользу с точки зрения лечения потенциальной трихомонадной инфекции, диагностика которой грешит неточностью.

Среди комбинированных средств в лечении перечисленных заболеваний, установленных или подозреваемых, могут применяться препараты семейства Нео-Пенотран:

- метронидазол 500 мг + миконазола нитрат 100 мг (Нео-Пенотран) по одному вагинальному суппозиторию два раза в сутки, курс семь дней;
- метронидазол 750 мг + миконазола нитрат 200 мг (Нео-Пенотран Форте) по одному вагинальному суппозиторию один раз в сутки, курс семь дней;
- метронидазол 750 мг + миконазола нитрат 200 мг + лидокаин 100 мг (Нео-Пенотран Форте Л) по одному вагинальному суппозиторию один раз в сутки, курс семь дней.

Несмотря на широкие возможности антибиотикотерапии, в последние годы глобальный характер приобрела проблема постепенной потери чувствительности патогенов к имеюще-

муся арсеналу лекарственных препаратов. Одной из ключевых причин появления антибиотикорезистентных суперштамов микроорганизмов признана нерациональная антибиотикотерапия [32]. В результате бесконтрольного и часто необоснованного использования антибиотиков подавляется индигенная микрофлора, развиваются нарушения микробиоценоза в различных биотопах организма, в том числе влагалищном. Это ведет к все более частому рецидивированию вульвовагинальных инфекций и все большей распространенности вульвовагинитов, обусловленных условно-патогенными микроорганизмами.

Высокая частота рецидивов кандидозной инфекции также отчасти объясняется ростом устойчивости *Candida* ко многим современным противогрибковым средствам. *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* при вульвовагинальном кандидозе сохраняют чувствительность к азоловым антимикотикам, наибольшей устойчивостью к флуконазалу отличаются *C. glabrata* (15,2% резистентность и 51,8% дозозависимая чувствительность) и *C. krusei* (41,7% резистентность и 50% дозозависимая чувствительность). Эти данные позволяют рекомендовать проведение эмпирической терапии азоловыми антимикотиками при неосложненном вульвовагинальном кандидозе. При рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе ( $\geq 4$  симптомных эпизода вульвовагинального кандидоза в год) необходимо устанавливать вид *Candida*, вызвавший вагинит [28]. В случае рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, вызванного *Candida* spp., чувствительными к азоловым антимикотикам, рекомендована двухэтапная тактика лечения. Сначала следует купировать симптомы обострения и добиться микологической эрадикации, а затем провести шестимесячный курс терапии, предотвращающий избыточный

рост *Candida* spp., во избежание рецидивов вульвовагинального кандидоза.

Необходимо отметить высокую частоту рецидивов бактериального вагиноза: через месяц после лечения повторный эпизод возникает у 11–29%, через три месяца – у 30% и через год – более чем у 50% пациенток. Столь высокая частота рецидивов бактериального вагиноза отчасти объясняется тем, что только в 48% случаев после антимикробной терапии влагалище колонизируется штаммами лактобактерий, которые продуцируют  $H_2O_2$ , создавая неблагоприятные условия для существования анаэробной флоры [33]. Другими словами, преобладание после лечения *L. crispatus* и/или *L. jensenii* свидетельствует о низком риске рецидива бактериального вагиноза, а колонизация влагалища *L. iners* или другими штаммами лактобацилл ассоциируется с высокой вероятностью рецидивов [34]. Видовой состав лактобацилл сугубо индивидуален. Экзогенные организмы, будучи не способными создать биопленку самостоятельно, могут только помочь эндогенным бактериям, поэтому важно, чтобы препараты, применяемые при бактериальном вагинозе, по крайней мере не наносили ущерб лактобактериям. В этом отношении можно отметить безопасность комбинации метронидазола и миконазола.

Дифференцированный подход нашел отражение в международных и отечественных рекомендациях по лечению вульвовагинальных инфекций, согласно которым антимикробная терапия проводится только при наличии клинических проявлений инфекционного процесса во влагалище или выявлении облигатных патогенов. Лабораторное обнаружение условных патогенов в отсутствие клинических симптомов и лейкоцитоза не может считаться основанием для медикаментозного лечения. Исключение составляют пациентки с отяго-

щенным акушерским анамнезом (невынашиванием беременности, преждевременными родами) и необходимостью санации влагалища перед хирургическим лечением. В этих ситуациях лечение назначается на основании результатов микроскопического исследования вагинального отделяемого [35, 36].

Не умаляя значения дифференцированного этиотропного подхода, следует напомнить, что инфекции урогенитального тракта чаще всего имеют полимикробную природу воспаления. Смешанные вагиниты, при которых сложно отдать предпочтение тому или иному инфекту, встречаются в 20–30% наблюдений. Однако даже если доминирует один микроорганизм, остальные также вносят вклад в развитие воспалительных изменений. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз сосуществуют в 55,4–59,6% случаев [37]. Лечение заболеваний полимикробного происхождения этиотропными средствами не всегда приносит ожидаемый результат, поскольку чувствительность к антибиотикам микроорганизмов в биопленке не соответствует таковой, определенной в лабораторных тестах на клинических изолятах чистых культур бактерий. Следовательно, полимикробная инфекция требует комплексной терапии.

При наличии и грибковой, и анаэробной микрофлоры препаратами выбора могут стать Нео-Пенотран и Нео-Пенотран Форте, в состав которых входят микронизированный метронидазол, включенный в стандарты терапии бактериального вагиноза и трихомониаза [38], и микронизированный миконазола нитрат, обладающий антимикотической активностью. Эффективность обоих компонентов по отдельности и в комплексе имеет хорошую доказательную базу [39]. Нео-Пенотран и Нео-Пенотран Форте отличаются дозировкой и режимом приема. Содержание активных компонентов в одном



# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СЕМЕЙСТВА НЕО-ПЕНОТРАН® ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ<sup>1-3</sup>

## Вершина эволюции



750 мг МЕТРОНИДАЗОЛ

200 мг МИКОНАЗОЛ

100 мг ЛИДОКАИН

## Оптимальное сочетание



750 мг МЕТРОНИДАЗОЛ

200 мг МИКОНАЗОЛ

## Проверенная классика



500 мг МЕТРОНИДАЗОЛ

100 мг МИКОНАЗОЛ

ООО «Ацино Рус»  
Россия, 127055, г. Москва, ул. Палиха, д. 10 стр. 3, офис В-3  
т. +7 (495) 502 9247 [www.acino-pharma.com](http://www.acino-pharma.com)



РЕКЛАМА

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Нео-Пенотран® Форте Л (РУ № ЛП-000486)

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Нео-Пенотран® Форте (РУ № ЛСР-006559/09)

<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Нео-Пенотран® (РУ № П N014405/01)

Для подробной информации по препаратам Нео-Пенотран®, Нео-Пенотран® Форте и Нео-Пенотран® Форте Л ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Организации, уполномоченные принимать претензии на территории РФ:

по препаратам Нео-Пенотран® и Нео-Пенотран® Форте - Би-Си Фарма Б.В. (Нидерланды), адрес: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 16, офис 61,

тел./факс: +7 (495) 648 3947. [www.bc-pharma.ru](http://www.bc-pharma.ru)

по препарату Нео-Пенотран® Форте Л - ООО «Кофарм», адрес: 127006, г. Москва, ул. Малая Дмитровка, д. 4, офис 6,

тел.: +7 (495) 937 5608 / факс: +7 (495) 937 5614. [www.copharm.ru](http://www.copharm.ru)



суппозитории препарата Нео-Пенотран меньше, чем в одном суппозитории Нео-Пенотран Форте, но он применяется дважды в сутки, поэтому суточная доза оказывается выше. В то же время удобство однократного применения препарата в течение дня определяет преимущества Нео-Пенотран Форте. Таким образом, выбор формы препарата Нео-Пенотран зависит от выраженности симптомов инфекции и риска возникновения рецидива. В случаях острых симптомных вагинитов, возникающих при участии *S. albicans*, целесообразно применение Нео-Пенотран Форте Л, в состав которого входит лидокаин. Обезболивание

при симптомных вагинитах, особенно вульвовагинальном кандидозе, крайне актуально, однако средств, содержащих анальгетические компоненты, практически нет. Введение глюкокортикоидов заметно облегчает тяжесть симптомов, но их супрессивное воздействие на местный иммунитет чревато неблагоприятными последствиями и повышением риска не только бактериальной, но и вирусной инфекции со всеми известными исходами [40]. Иммуносупрессивные средства не показаны при бактериальном вагинозе, поскольку это заболевание и без того сопровождается снижением воспалительной реакции. Имен-

но поэтому применение суппозитория Нео-Пенотран Форте Л становится практически безальтернативным методом лечения при сочетании бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза.

Несмотря на определенные сложности в проведении антимикробной терапии, в настоящее время топическое лечение вульвовагинальных инфекций не вызывает затруднений. Ключевым моментом в достижении стойкого эффекта терапии остается разумный индивидуальный подбор лечебного метода в зависимости от исходного статуса здоровья пациентки и микробиологической картины заболевания. ❁

### Литература

1. *Ley R.E., Lozupone C.A., Hamady M. et al.* Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota // *Nat. Rev. Microbiol.* 2008. Vol. 6. № 10. P. 776–788.
2. *Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al.* The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques // *BJOG.* 2011. Vol. 118. № 5. P. 533–549.
3. *Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al.* The human microbiome project // *Nature.* 2007. Vol. 449. № 7164. P. 804–810.
4. *Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al.* Vaginal microbiome of reproductive-age women // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. Suppl. 1. P. 4680–4687.
5. *Shi Y., Chen L., Tong J., Xu C.* Preliminary characterization of vaginal microbiota in healthy Chinese women using cultivation-independent methods // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009. Vol. 35. № 3. P. 525–532.
6. *Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J. et al.* Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2009. Vol. 22. № 1. P. 11–18.
7. *Chaban B., Links M.G., Jayaprakash T.P. et al.* Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle // *Microbiome.* 2014. Vol. 4. № 2. ID 23.
8. *Rönnqvist P.D., Forsgren-Brusk U.B., Grahn-Häkansson E.E.* Lactobacilli in the female genital tract in relation to other genital microbes and vaginal pH // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2006. Vol. 85. № 6. P. 726–735.
9. *Iijima N., Thompson J.M., Iwasaki A.* Dendritic cells and macrophages in the genitourinary tract // *Mucosal Immunol.* 2008. Vol. 1. № 6. P. 451–459.
10. *Zakaria Goma E.* Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability // *J. Gen. Appl. Microbiol.* 2013. Vol. 59. № 6. P. 425–436.
11. *Macklaim J.M., Gloor G.B., Anukam K.C. et al.* At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. Suppl. 1. P. 4688–4695.
12. *Zozaya-Hinchliffe V., Lillis R., Martin D.H., Ferris M.J.* Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis // *J. Clin. Microbiol.* 2010. Vol. 48. № 5. P. 1812–1819.
13. *Fredricks D.N.* Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota // *Anaerobe.* 2011. Vol. 17. № 4. P. 191–195.
14. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
15. *Gelber S.E., Aquilar J.L., Lewis K.L., Ratner A.J.* Functional and phylogenetic characterization of vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis* // *J. Bacteriol.* 2008. Vol. 190. № 11. P. 3896–3903.
16. *Van Immerseel F., Ducatelle R., De Vos M. et al.* Butyric acid-producing anaerobic bacteria as a novel probiotic treatment approach for inflammatory bowel disease // *J. Med. Microbiol.* 2010. Vol. 59. Pt. 2. P. 141–143.
17. *Mirmonsef P., Gilbert D., Zariffard M.R. et al.* The effects of commensal bacteria on innate immune responses in the female genital tract // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 65. № 3. P. 190–195.
18. *Rampersaud R., Planet P.J., Randis T.M. et al.* Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by *Lactobacillus iners* // *J. Bacteriol.* 2010. Vol. 193. № 5. P. 1034–1041.
19. *Marrazzo J.M., Thomas K.K., Fiedler T.L. et al.* Relationship of specific vaginal bacteria and bacterial vaginosis treatment failure in women who have sex with women // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 149. № 1. P. 20–28.
20. *Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al.* An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 198. № 1. ID 97.



21. Donders G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy // BJOG. 2009. Vol. 116. № 10. P. 1315–1324.
22. Bilardi J.E., Walker S., Temple-Smith M. et al. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis // PLoS ONE. 2013. Vol. 8. № 9. ID e74378.
23. Schaller M., Weindl G. Models of oral and vaginal candidiasis based on in vitro reconstituted human epithelia for the study of host-pathogen interactions // Methods Mol. Biol. 2009. Vol. 470. P. 327–345.
24. Schaller M., Zakikhany K., Naglik J.R. et al. Models of oral and vaginal candidiasis based on in vitro reconstituted human epithelia // Nat. Protoc. 2006. Vol. 1. № 6. P. 2767–2773.
25. Richardson M., Rautema R. How the host fights against Candida infections // Front. Biosci. 2009. Vol. 1. P. 246–257.
26. Soong D., Einarson A. Vaginal yeast infections during pregnancy // Can. Fam. Physician. 2009. Vol. 55. № 3. P. 255–256.
27. Srikantha T., Daniels K.J., Wu W. et al. Dark brown is the more virulent of the switch phenotypes of Candida glabrata // Microbiology. 2008. Vol. 154. Pt. 11. P. 3309–3318.
28. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9577. P. 1961–1971.
29. Esim Buyukbayrak E., Kars B., Karsidag A.Y. et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 282. № 5. P. 515–519.
30. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов (медицинская технология). М., 2011.
31. Pirotta M.V., Garland S.M. Genital Candida species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics // J. Clin. Microbiol. 2006. Vol. 44. № 9. P. 3213–3217.
32. Wax R.G., Lewis K., Salyers A.A., Taber H. Bacterial resistance to antimicrobials. Second ed. USA: CRC Press, 2008.
33. Nyirjesy P., McIntosh M.J., Steinmetz J.I. et al. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal mobiluncus morphotypes in patients with bacterial vaginosis // Sex. Transm. Dis. 2007. Vol. 34. № 4. P. 197–202.
34. Wertz J., Isaacs-Cosgrove N., Holzman C., Marsh T.L. Temporal shifts in microbial communities in nonpregnant african-american women with and without bacterial vaginosis // Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. 2008. Vol. 2008. ID 181253.
35. Sherrard J., Donders G., White D., Jensen J.S. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011 // Int. J. STD AIDS. 2011. Vol. 22. № 8. P. 421–429.
36. Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 // MMWR Recomm. Rep. 2010. Vol. 59. № RR-12. P. 1–110.
37. Atashili J., Poole C., Ndumbe P.M. et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies // AIDS. 2008. Vol. 22. № 12. P. 1493–1501.
38. Brown J.M., Hess K.L., Brown S. et al. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 121. № 4. P. 773–780.
39. Kirjavainen P., Pautler S., Baroja M.L. et al. Abnormal immunological profile and vaginal microbiota in women prone to urinary tract infections // Clin. Vaccine Immunol. 2009. Vol. 16. № 1. P. 29–36.
40. Cagayan S., Bravo S.L., Fallarme A. Randomized, single-blind, one-center trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3 day versus 7 day treatment of 150 mg tinidazole/100 mg tioconazole vaginal ovules in vaginitis treatment // 3<sup>rd</sup> Asia Pacific Congress on Controversies in obstetrics, gynecology and infertility. China, 2009.

## Diagnosics and Treatment of Vaginal Infections

I.V. Kuznetsova

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms\_smith@list.ru

*Infections of female genital tract still remain one of the top-priority problems in modern gynecology due to their high incidence rate and negative outcomes for reproduction. Inflammatory and non-inflammatory injuries of vagina are among infectious diseases of the upper and lower genital tract, which attract attention both due to frequent relapses and accompanying negative symptoms as well as undoubtful impact of pathogenic microflora on functioning of reproductive system, increased risk of pelvic inflammatory diseases and obstetric complications. Insufficiently effective diagnostics and treatment may be caused by vulvovaginal infections often with oligosymptomatic clinical picture as well as difficulties related to detecting causative agents. To the full extent, it is true for infections more than others being related to pathological discharge from genital tract such as vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis, and trichomoniasis. This review is dedicated to discussing diagnostics and treatment of such diseases.*

**Key words:** vaginal infections, relapses, vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis, trichomoniasis