

# Оптимизация терапии бактериального вагиноза у девочек и небеременных женщин

Е.В. Уварова, А.С. Анкирская

Адрес для переписки: Елена Витальевна Уварова, elena-uvarova@yandex.ru

*В статье представлены результаты пилотного исследования по изучению микроценоза влагалища и особенностей клинического течения бактериального вагиноза до лечения и на фоне различных схем применения метронидазола и клиндамицина у пациенток в возрасте от 8 до 22 лет, а также многоцентрового исследования эффективности комплексного применения препаратов по усовершенствованной схеме у 2505 небеременных женщин репродуктивного возраста. На основании клинического и микробиологического исследований влагалищного отделяемого установлена высокая эффективность комбинированного лечения бактериального вагиноза препаратом Трихопол® в дозе 250 мг 2 р/сут внутрь в течение 5 дней и кремом Клиндацин® для внутривлагалищного введения с 1-го по 3-й день приема таблеток Трихопол®. Это позволяет рекомендовать предложенную схему для использования в клинической практике гинекологов, оказывающих медицинскую помощь детям, подросткам и небеременным женщинам репродуктивного возраста.*

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, метронидазол, клиндамицин

## **Бактериальный вагиноз: эпидемиология, клиническая картина, этиология**

Бактериальный вагиноз – одно из наиболее частых патологических состояний влагалища – встречается у 30–70% пациенток с воспалительными заболеваниями половых органов и выявляется у 25% женщин, считающих себя здо-

ровыми [1–3]. Все чаще бактериальный вагиноз диагностируется у девочек на фоне увеличения до 30–35% частоты выявления воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, в том числе у девочек дошкольного возраста – до 17% [4–8].

Бактериальный вагиноз клинически проявляется обильными

неприятно пахнущими выделениями из влагалища, отсутствием признаков воспаления со стороны слизистой оболочки и отсутствием патогенной флоры во влагалище. Иногда возникает зуд и чувство жжения во влагалище. При этом более чем у 50% женщин бактериальный вагиноз протекает бессимптомно [9–11].

Микробиоценоз слизистых оболочек мочеполовых путей женщины представляет собой сообщество микроорганизмов с достаточно высокой видовой и индивидуальной специфичностью и стабильностью, тесно связанных между собой обменом веществ и энергии. Это сообщество формируется из постоянно встречающейся (облигатной, индигенной, резидентной, автохтонной), добавочной (сопутствующей, факультативной) и случайной (транзитной, аллохтонной) микрофлоры. В симбиозе с организмом хозяина микрофлора формирует самостоятельный экстракорпоральный орган, имеющий характерное анатомическое строение биопленки с определенными функциями.

Состояние и состав микробиоценоза влагалища зависят от многих факторов, наиболее значимыми из которых являются уровень



эстрогенной насыщенности, иммунной компетентности влажной экосистемы, адекватности гигиенических мероприятий, исключая агрессивный микробный антагонизм, количество сексуальных партнеров, характер и продолжительность лекарственной терапии (антибиотики, цитостатики, кортикостероиды, противовирусные, противогрибковые препараты, лучевая терапия).

Многочисленные исследования подтверждают тесную патогенетическую связь бактериального вагиноза с преждевременным прерыванием беременности, осложненным течением родов, внутриутробным инфицированием и интранатальной гипоксией плода, респираторным дистресс-синдромом у новорожденного, развитием гнойно-воспалительных заболеваний матки и придатков, послеоперационных, послеабортных и послеродовых воспалительных осложнений [6, 11–16]. Бактериальный вагиноз может способствовать активации вирусных инфекций и увеличению риска заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, в том числе и вирусом иммунодефицита человека [3, 13, 17, 18]. Имеются данные о связи бактериального вагиноза с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии, обусловленной повышенной продукцией нитрозаминов – кофакторов канцерогенеза, а также взаимодействием ассоциированных с бактериальным вагинозом бактерий с определенными серотипами ВПЧ [3, 19].

В ситуациях, когда организм ослаблен, доминирующие облигатные микроаэрофильные анаэробы, создающие колонизационную резистентность (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacillus* spp.), вытесняются менее значимыми облигатными микроаэрофильными анаэробами (*Gardnerella vaginalis*) и строгими анаэробами (*Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella parvula*, *Fusobacterium* spp., *Propionibacterium* spp.,

*Clostridium ramosum*) [1, 6, 9, 10, 12–14]. Активное размножение микроорганизмов, в норме представленных небольшим колониями (до 3 lg (десятичный логарифм от среднего числа микроорганизмов) КОЕ/мл), сопровождается накоплением продуктов их жизнедеятельности, которые и вызывают появление симптомов, характерных для бактериального вагиноза.

### Лечение бактериального вагиноза

Как показала практика двух последних десятилетий, эрадикация патогенов в ходе этиотропной терапии бактериального вагиноза происходит не всегда, заболевание часто рецидивирует (40–65%); много сложностей возникает при лечении беременных [1, 12, 13]. Нередко развиваются проявления токсического действия препаратов и осложнения по типу вагинитов, вызванных собственным применением антибактериальных средств, что заставляет искать более адекватные формы применения антимикробных препаратов [13, 20, 21]. Следует также отметить, что в настоящее время поддерживаются мнения о необходимости лечения женщин с бессимптомным бактериальным вагинозом [22].

Известно, что для лечения бактериального вагиноза применяются препараты, обладающие антианаэробным действием. Наиболее популярными среди лекарственных средств, используемых для лечения дисбиоза влагалища, являются препараты 5-нитроимидазола, выпускаемые в разных лекарственных формах. Например, метронидазол (препарат Трихопол®, «Акрихин-Польфарма») выпускается в форме таблеток для приема внутрь, вагинальных таблеток, раствора для инъекций.

Известны 4 стадии антимикробного эффекта 5-нитроимидазола: 1) проникновение препарата в микробные клетки, способные синтезировать нитроредуктазы;

Наиболее популярными среди антианаэробных лекарственных средств, используемых для лечения дисбиоза влагалища, являются препараты 5-нитроимидазола, выпускаемые в разных лекарственных формах. Например, метронидазол (препарат Трихопол®) выпускается в форме таблеток для приема внутрь, вагинальных таблеток, раствора для инъекций.

- 2) активация препарата за счет восстановления нитрогруппы 5-нитроимидазола под действием нитроредуктаз клеток бактерий или простейших;
  - 3) накопление в клетке свободных радикалов. Блокада репликации ДНК и РНК и синтеза белков после трансформации препарата в микробной клетке. Токсическое внутриклеточное действие свободных радикалов;
  - 4) выведение из клетки образовавшихся продуктов трансформации и свободных радикалов.
- Приобретенная лекарственная резистентность к метронидазолу пока не представляет серьезной угрозы в клинической практике. При правильных дозировках в организме создаются тканевые концентрации препаратов, существенно превышающие минимальные подавляющую и бактерицидную концентрации [23, 24]. Однако к метронидазолу демонстрируют высокую устойчивость облигатные анаэробы *Mobiluncus* spp. и *Atopobium vaginalis*, которые активно развиваются в присутствии *Gardnerella vaginalis* и играют основную патогенетическую роль в рецидивирующем течении бактериального вагиноза. При монотерапии метронидазолом эпизодов бактериального вагиноза отмечается высокая эффективность лечения, в пределах 92–95% случаев, однако частота рецидивов достигает 40–65%

Клиндацин®, применяемый в лечении бактериального вагиноза, практически не оказывает системного действия на организм: при местном применении 100 мг крема Клиндацин® только 4% от введенной вагинально дозы подвергается системной абсорбции.

случаев [5, 15, 17, 20]. Более того, у 25% больных наблюдаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, металлический привкус во рту, сыпь на коже, а у 20% женщин развивается кандидозный вульвовагинит [19, 20].

В настоящее время компания «Акрихин-Польфарма» для лечения дисбиоза влагалища предлагает крем Клиндацин® для внутривлагалищного введения. Антибиотик из группы линкозамидов – клиндамицина фосфат 2% – активен в отношении *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus* spp. Механизм действия препарата связан с нарушением внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке на уровне 50S-субъединицы рибосом [20, 24, 25]. Фармакокинетической особенностью препарата, заслуживающей внимания в педиатрической практике, является то, что он практически не оказывает системного действия на организм. При местном применении 100 мг крема Клиндацин® только 4% от введенной вагинально дозы подвергается системной абсорбции. Клиндацин® широко используется при лечении бактериального вагиноза у взрослых, но до настоящего времени практически отсутствуют сведения о применении его у детей.

Существует несколько стандартных схем применения препарата Трихопол® и крема Клиндацин®. «Золотым стандартом» лечения бактериального вагиноза считается применение таблеток Трихо-

пол® для приема внутрь по 500 мг (2 таблетки по 250 мг) 2 р/сут в течение 7 дней. Имеются публикации о том, что для достижения положительного эффекта лечения необходимо использовать препарат в течение 10 и более дней. В последние годы было апробировано и хорошо зарекомендовало себя лечение бактериального вагиноза с помощью приема таблеток Трихопол® для приема внутрь по 250 мг (1 таблетка) 2 р/сут с одновременным введением влагалищных таблеток Трихопол® по 500 мг 1 р/сут в течение 5 или 7 дней. Имеются убедительные данные о высокой эффективности внутривлагалищного применения крема Клиндацин® при бактериальном вагинозе, который применяется по 1 дозе в течение 3–7 дней [9, 24]. Нами было проведено пилотное исследование, которое продемонстрировало высокую эффективность препарата Трихопол® в дозе 250 мг 2 р/сут в течение 5 дней при условии включения в терапию внутривлагалищного введения крема Клиндацин® в 1–3-й дни приема Трихопола у девочек и молодых женщин в возрасте от 8 до 18 лет [20].

### Пилотное исследование эффективности комбинированной терапии бактериального вагиноза

В исследование были включены 70 девочек и женщин в возрасте от 8 до 22 лет (средний возраст – 14,5 лет), у которых при обследовании в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России был обнаружен бактериальный вагиноз, в том числе 23 девочки допубертатного возраста (от 8 до 12 лет) и 47 менструирующих пациенток в возрасте от 14 до 22 лет. Из обследования были исключены пациентки с вульвовагинитом, вызванным аэробной микрофлорой, грибами рода *Candida* и инфекциями, передаваемыми половым путем.

В 1-й группе (n = 31) проводилась комбинированная терапия пре-

паратом Трихопол® для перорального (250 мг утром и вечером во время еды) и внутривлагалищного применения (500 мг на ночь). У 19 женщин курс перорального применения препарата Трихопол® продолжался в течение 5 дней и у 12 пациенток – в течение 7 дней.

Во 2-й группе (n = 21) проводилась комбинированная пероральная терапия препаратом Трихопол® (250 мг 2 р/сут в течение 5 дней) и внутривлагалищное введение крема Клиндацин® 1 р/сут в течение 3 дней (300 мг на курс).

В 3-й группе (n = 18) применялась только местная терапия кремом Клиндацин® по описанной выше схеме.

Оценка состояния пациенток проводилась трижды: до начала лечения, на 7-е сутки от начала терапии и через месяц после окончания лечения. Для оценки терапевтического эффекта проведенных схем лечения использовались следующие критерии:

- хороший эффект – выраженное улучшение: исчезновение субъективной симптоматики, выделений из влагалища с неприятным запахом, отсутствие лабораторных признаков бактериального вагиноза;
  - удовлетворительный эффект – незначительное ослабление субъективной симптоматики, определение в мазках при бактериоскопии отдельных представителей анаэробной флоры, проявление системных или местных побочных реакций;
  - неудовлетворительный эффект – отсутствие эффекта от проводимой терапии или ухудшение субъективной и объективной симптоматики.
- У 49 (70%) пациенток бактериальный вагиноз был диагностирован случайно при обследовании по поводу других гинекологических и эндокринных заболеваний (дисфункция яичников, дисменорея, задержка или преждевременное половое созревание и др.). Беловато-сероватые, мутные с неприятным запахом выделения из половых



путей являлись основной причиной обращения к гинекологу у 21 из 70 обследованных пациенток. При вульвовагиноскопии у всех менструирующих пациенток клинические признаки воспалительного процесса во влагалище не обнаружены, но во входе, на стенках и в заднем своде влагалища имелись умеренные или обильные выделения сероватого цвета с неприятным запахом. Клинические признаки воспалительного процесса во влагалище были выявлены лишь у 20% девочек допубертатного возраста.

Водородный показатель (рН) влагалищных выделений у всех обследованных пациенток соответствовал интенсивно щелочной среде. Бактериоскопическое исследование, проведенное у девочек допубертатного возраста до начала терапии, выявило отсутствие *Bifidobacillus* spp. у 100%; а также у 11% наличие не свойственных возрасту *Lactobacillus* spp. в титре  $\leq 4$  lg КОЕ/мл. При микроскопии влагалищного мазка во всех полях зрения преобладали *Gardnerella vaginalis* (64,1%) в ассоциации с *Bacteroides* spp. (43,6%), *Difteroides* spp. (15,4%), *Mobiluncus* spp. (10,3%) и *Fusobacterium* spp. (5,1%) в титрах  $\geq 8$  lg КОЕ/мл. У 43,6% девочек были выявлены «ключевые» клетки, не типичный для этого возраста поверхностный эпителий и тяжи слизи при отсутствии (у 80%) или наличии умеренной (у 20% девочек) лейкоцитарной реакции в зависимости от сопутствующей микрофлоры (*Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. в титре  $\leq 4$  lg КОЕ/мл).

У 47 менструирующих пациенток с бактериальным вагинозом при микроскопии влагалищных мазков обнаружено исчезновение (85,7%) или уменьшение количества (14,3%) *Lactobacillus* spp. при массивном общем количестве микроорганизмов ( $> 9$  lg КОЕ/мл), выявлена ассоциация *Gardnerella vaginalis* с *Bacteroides* spp. и *Mobiluncus* spp. в титрах  $> 8$  lg КОЕ/мл.

Наличие «ключевых» клеток в мазках, окрашенных по Граму, имело место у 100% девочек. Отсутствие лейкоцитарной реакции и умеренная лейкоцитарная реакция выявлены у обследованных пациенток в одинаковом соотношении. Как оказалось, лейкоциты в мазках определились у больных с сопутствующей условно-патогенной микрофлорой (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*). Состав влагалищной флоры у пациенток, не живущих половой жизнью, и у тех, кто уже имел опыт сексуальных отношений, практически не отличался.

На фоне лечения жалобы на выделения и зуд исчезли у всех больных 2-й и 3-й групп и у 27 из 31 (87,1%) пациенток 1-й группы. При гинекологическом обследовании, произведенном на 7-е сутки от начала терапии и через месяц после окончания лечения, патологические выделения из влагалища отсутствовали у 66 из 70 пациенток. У 4 (12,9%) больных 1-й группы, принимавших таблетки Трихопол® в течение 7 дней, зуд сохранился, но выделения приобрели творожистый характер. Изменения вульвы и влагалища соответствовали таковым при вагинальном кандидозе. Ни у одной больной, вне зависимости от возраста и длительности комбинированного применения препарата Трихопол®, не было отмечено системных и местных побочных реакций организма.

При бактериоскопии контрольных мазков, окрашенных по Граму, у больных 1-й группы уже после 5-дневного комбинированного применения препарата Трихопол® в посеве отделяемого влагалища обнаружен рост лактобактерий ( $< 8$  lg КОЕ/мл) и коагулазоотрицательных стафилококков ( $< 4$  lg КОЕ/мл). *Gardnerella vaginalis* и облигатные анаэробы в биотопе влагалища отсутствовали как после 5, так и после 7 дней лечения. Однако отмечен рост грибов морфоти-

па *Candida albicans*: после 5 дней лечения у 25%, а после 7 дней – у 43% менструирующих больных. У 20 больных 2-й группы условно-патогенной анаэробной микрофлоры не определялось ни на 7-е сутки от начала лечения, ни через месяц. Исчезли не только *Gardnerella vaginalis*, но и *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp. и *Fusobacterium* spp. При бактериологическом исследовании во всех образцах спустя месяц после окончания лечения преобладал рост колоний бифидобацилл у девочек допубертатного возраста и лактобацилл у менструирующих девушек. Более того, у последних отмечена быстрая регенерация слизистой влагалищной стенки с восстановлением поверхностных слоев.

У 18 пациенток, получивших монотерапию кремом Клиндацин® (3-я группа), бактериоскопия мазков на 7-е сутки от начала терапии выявила, что у 4 девушек из палитры влагалищной микрофлоры исчезли лактобактерии, присутствовавшие там ранее, у 2 девочек сохранились дифтероиды и у 1 – бактериоиды. Спустя 30 дней после окончания местного лечения кремом Клиндацин® у всех больных отсутствовали *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp. и грибы рода *Candida*, но у 4 из 18 (22%) девочек вновь выявлены бактериоиды в титре 6 lg КОЕ/л.

Важно отметить, что, несмотря на отсутствие антимикотической терапии у больных 2-й и 3-й групп, за время наблюдения ни у одной пациентки не развился вагиналь-

Многоцентровое исследование показало высокую эффективность и хорошую переносимость комбинированного применения таблеток Трихопол® (250 мг 2 р/сут внутрь в течение 5 дней) и крема Клиндацин® (внутривагинально с 1-го по 3-й день приема препарата Трихопол®) в лечении бактериального вагиноза.

Эффективность лечения, активные регенеративные процессы, отсутствие побочных реакций позволяют считать комбинированный прием препаратов Трихопол® (перорально) и Клиндацин® (внутривагинально) безопасным и результативным методом лечения бактериального вагиноза у девочек и небеременных женщин репродуктивного возраста.

ный кандидоз, как системная, так и местная терапия хорошо переносилась. Ни одна пациентка не отмечала тошноты, рвоты, диареи или местного дискомфорта на фоне лечения.

Полученные результаты послужили основой для организации и проведения многоцентрового исследования с целью оценки эффективности комбинированного лечения бактериального вагиноза у небеременных женщин репродуктивного возраста.

### Многоцентровое исследование эффективности комбинированного лечения бактериального вагиноза

В исследовании принимали участие 125 врачей женских консультаций из 14 городов России (Воронеж, Домодедово, Долгопрудный, Иркутск, Казань, Кемерово, Краснодар, Москва, Омск, Пермь, Санкт-Петербург, Самара, Уфа, Юбилейный). Координатором исследования выступил Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России. Для выполнения работы была разработана «Карта наблюдения» для врачей, в которой были представлены критерии включения пациенток в исследование, критерии диагностики бактериального вагиноза, схема этиотропного лечения и показатели оценки его клинической

и микробиологической эффективности через 1 и 3 недели после окончания курса лечения. В карту лечащие врачи вносили общие сведения о пациентке, особенности жалоб и клинических проявлений, данные анамнеза, результаты клинического и лабораторного обследования женщины до и после лечения бактериального вагиноза по предложенной схеме.

Критериями включения пациенток в исследование явились исходное клинико-лабораторное подтверждение бактериального вагиноза, возраст от 16 до 45 лет, информированное согласие на участие в исследовании, соблюдение назначений врача.

Критериями исключения были беременность и грудное вскармливание, повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость компонентов препарата, сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем, урогенитальный кандидоз, наличие психических заболеваний, не позволяющих проводить оценку эффективности терапии, отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки.

Диагностику бактериального вагиноза проводили на основании микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму. Микроскопическую картину вагинального отделяемого оценивали:

- по количеству эпителиальных клеток, принадлежащих к поверхностным, промежуточным и глубоким слоям слизистой влагалища;
- наличие «ключевых» клеток, наличие и выраженности лейкоцитарной реакции;
- по уровню общей микробной обсемененности (массивная, большая, умеренная, низкая);
- по видовому составу микрофлоры (дифференциация микроорганизмов по их морфологическим и тинкториальным свойствам, определение соотношения бактериальных морфотипов).

Учитывали совокупность признаков, позволяющих оценить со-

стояние микроценоза влагалища как нозологическую форму «бактериальный вагиноз»: массивное или большое общее количество микрофлоры, наличие «ключевых» эпителиальных клеток, преобладание среди микрофлоры морфотипов *Gardnerella vaginalis* и строго анаэробных бактерий (*Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Fusobacterium* spp., *Leptotrichia* spp.) при отсутствии или очень низком титре морфотипов *Lactobacillus* spp.

Результаты 10% данных микробиологических исследований из каждого города прошли экспертную оценку на предмет достоверности бактериоскопической диагностики бактериального вагиноза в лаборатории микробиологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России.

Схема лечения бактериального вагиноза включала Трихопол® по 250 мг 2 р/сут внутрь в течение 5 дней и внутривагинальное введение крема Клиндацин® по 100 мг 1 р/сут в 1, 2 и 3-й дни приема Трихопола. Противогрибковые средства и пробиотики в процессе и после лечения не применялись. Безопасность препаратов оценивали на основании регистрации побочных эффектов.

В результате работы было проанализировано 5377 анкет, из которых 2505 полностью отвечали заявленным критериям качества сбора и оформления результатов исследования и были включены в анализ.

Возраст женщин, включенных в исследование, составил в среднем  $30,2 \pm 14,3$  года. Бактериальный вагиноз впервые диагностирован у 1941 (77,5%) пациентки, рецидивирующая форма заболевания с чередованием обострений и клинических ремиссий регистрировалась у 564 (22,5%).

Сексуально активными на момент обследования были 2330 женщин (93%), ранее имели половые контакты 150 (6%) и не имели опыта половых контактов 25 (1%) пациенток. Регулярные менструации



наблюдались у 2280 (91%) женщин, нарушения ритма менструаций отмечали 225 (9%).

Из перенесенных гинекологических заболеваний хронический аднексит отмечен у 148 (5,9%), миома матки – у 95 (3,8%), дисфункция яичников – у 65 (2,6%), аденомиоз – у 45 (1,8%), папилломавирусная инфекция – у 45 (1,8%), бесплодие – у 25 (1%), длительное использование внутриматочной спирали – у 20 (0,8%), остроконечные кондиломы вульвы – у 19 (0,8%), поликистозные яичники – у 18 (0,7%), кисты яичников – у 18 (0,7%), хронический эндометрит – у 18 (0,7%), наружный генитальный эндометриоз – у 10 (0,4%), гиперплазия и полип эндометрия – у 8 (0,3%), миома матки в сочетании с аденомиозом – у 5 (0,2%), привычное невынашивание беременности – у 3 (0,1%), гистерэктомия в анамнезе – у 1 (0,04%) пациентки. Вместе с тем у 721 (28,8%) обследованной пациентки выявлена эктопия шейки матки, у 386 (15,4%) – цервицит, у 78 (3,1%) – ретенционные кисты шейки матки, у 20 (0,8%) – рубцовая деформация шейки матки, у 15 (0,6%) – лейкоплакия шейки матки, у 13 (0,5%) – полипы цервикального канала и у 6 (0,25%) – цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Клиническая картина бактериального вагиноза характеризовалась гиперемией вульвы у 431 (17,2%) и ее отечностью у 40 (1,6%) женщин, гиперемией слизистой влагалища у 1313 (52,4%) и обильными желтово-белыми выделениями из половых путей у 2009 (80,2%), в том числе с резким неприятным запахом у 1468 (58,6%) и пенистого характера у 321 (12,8%) пациенток. У 15 (0,6%) женщин на момент обследования отмечены кровянистые выделения (дни менструации). Выделения из влагалища носили чаще обильный – у 1591 (63,5%), реже умеренный характер – у 821 (32,8%). У 93 (3,7%) пациенток выделения были скудными.

При микроскопии окрашенных по Граму мазков «ключевые» клетки,

как патогномичный признак бактериального вагиноза, были выявлены у 93,1% женщин. В случаях отсутствия «ключевых» клеток в мазках имели место характерные изменения качественного состава микрофлоры: отсутствие морфотипов лактобацилл, замена их на ассоциации *Gardnerella vaginalis* и строго анаэробных бактерий.

Почти у 2/3 (1505, или 60,1%) обследованных женщин была определена нехарактерная для классического бактериального вагиноза выраженная лейкоцитарная реакция в грам-мазках. С учетом результатов микроскопии на основании выраженности лейкоцитарной реакции все обследованные пациентки были разделены на 3 клинические группы:

- Группа 1. Включены 1024 (40,9%) женщины с бактериальным вагинозом и ожидаемым числом лейкоцитов в мазках, то есть их число не превышало 10 в поле зрения.
- Группа 2. 1175 (46,9%) женщин, имевших в мазках от 11 до 50 лейкоцитов в поле зрения.
- Группа 3. 306 (12,2%) женщин с выраженной лейкоцитарной реакцией влагалищных мазков (более 50 лейкоцитов, часто покрывают все поле зрения).

У первой группы женщин клиническая картина симптомов отвечала, в соответствии с международными критериями, классическому варианту бактериального вагиноза. В то же время можно полагать, что выраженная лейкоцитарная реакция у женщин групп 2 и 3 была связана с сочетанной патологией влагалища и шейки матки на фоне бактериального вагиноза, в частности, с этиологической ролью факультативно анаэробных условно-патогенных бактерий, таких как колиформные энтеробактерии, группа неферментирующих бактерий, стрепто-, стафило-, энтерококки. Патогенный потенциал этих условно-патогенных микроорганизмов значительно выше, чем у облигатных анаэробов, они могут вызывать

патологический процесс при значительно меньшей концентрации в очаге инфекции, которая не выявляется при микроскопии и для обнаружения которой необходимо культуральное исследование. Отсутствие в дизайне нашего исследования других методов диагностики оппортунистических инфекций ограничивало возможности расшифровки этиологического спектра влагалищных инфекций в современных условиях. Мы могли только констатировать, что более чем в 50% случаев инфекции влагалища носят смешанный характер. В этой связи микроскопия вагинального мазка не может быть единственным методом для выявления всего спектра этиологических факторов. Нельзя также исключить роль грибов и вирусов, вызвавших сочетанные с бактериальным вагинозом вагиниты и/или цервициты, и недиагностированных инфекций, передаваемых половым путем. В некоторой степени это подтверждают результаты экспертной оценки выборочных мазков: при 100%-ном подтверждении диагноза бактериального вагиноза ошибки в диагностике составили 2% из-за выявленных грибов и трихомонад.

Всем пациенткам была назначена комбинированная терапия по приведенной выше схеме. Эффективность этиотропного лечения оценивали по результатам клинического и микробиологического исследований в соответствии с Европейским руководством по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств.

В процессе лечения все без исключения врачи указали положительную динамику уменьшения количества выделений из половых путей у женщин. Спустя 7 дней после окончания лечения у 2039 (81,4%) женщин выделения стали умеренными, а у 288 (11,5%) – скудными. Лишь у 178 (7,1%) женщин сохранились обильные выделения, в том числе у 25 (1%) с неприятным запахом. Через 3 недели после окончания лечения у 2302 (91,9%)

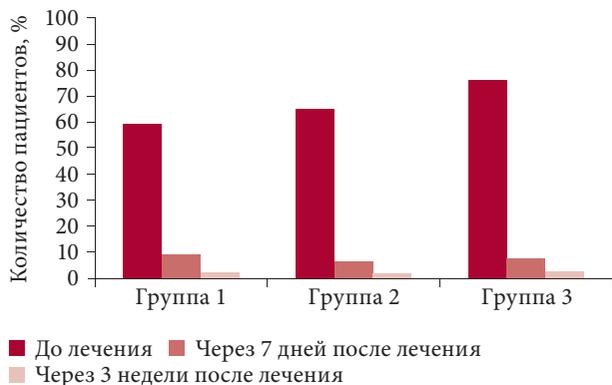


Рис. 1. Распределение женщин с патологическими выделениями из влагалища до и после комбинированного лечения

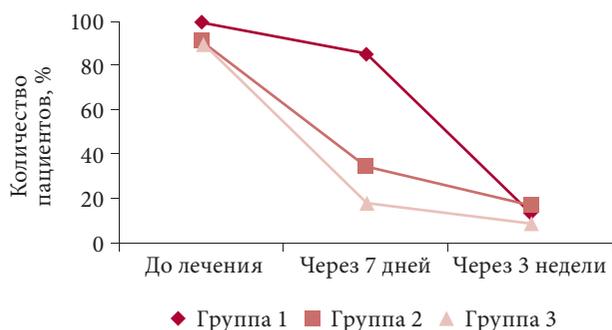


Рис. 2. Частота выявления ассоциированных с бактериальным вагинозом анаэробных микроорганизмов в группах женщин до и после комбинированного лечения

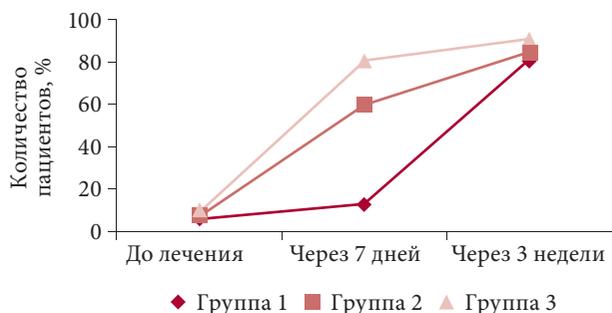


Рис. 3. Частота обнаружения лактобацилл в отделяемом влагалища у женщин наблюдаемых групп до и после лечения

женщин обнаружены слизистые и у 203 (8,1%) – желтовато-белые выделения. У 1849 (73,8%) женщин выделения были умеренными, у 616 (24,6%) – скудными, тогда как обильные выделения из половых путей были отмечены лишь у 40 (1,6%) женщин, в том числе у 8 (0,3%) сопровождалось неприятным запахом (рис. 1).

Таким образом, во всех трех группах обследованных небеременных женщин репродуктивного возраста на фоне проводимой терапии отмечалась сопоставимая положительная динамика, выражающаяся в снижении частоты выявления патологических выделений, несмотря на различную степень выраженности лейкоцитарной реакции.

Динамика лейкоцитарной реакции влагалищного отделяемого после проведенного лечения представлена в таблице 1. У женщин с бактериальным вагинозом из группы 1 через 7 дней и 3 недели уровень лейкоцитов в подавляющем большинстве случаев был в пределах нормы, тогда как в группах 2 и 3 отмечено значимое увеличение количества женщин с нормальной лейкоцитарной реакцией влагалищных мазков в течение 3 недель наблюдения. До 10 лейкоцитов в поле зрения через 7 дней после лечения регистрировалось у 67% пациенток группы 2 и у 34% в группе 3, спустя 3 недели – у 87 и 66% пациенток соответственно. Учитывая полученные данные, можно предположить, что в течение 3 недель после проведенного комбинированного лечения в биоценозе влагалища продолжается процесс саногенеза. Оценку микробиологической эффективности лечения прово-

дили параллельно объективному клиническому обследованию на 7-е сутки и через 3 недели после окончания курса комбинированного лечения. Критерием служила нормализация показателей, характерных для физиологического состояния микроценоза влагалища: умеренное общее количество микрофлоры, исчезновение «ключевых» клеток, отсутствие морфотипов *Gardnerella vaginalis* и строгих анаэробов (рис. 2) и абсолютное доминирование морфотипов *Lactobacillus spp.* (рис. 3). Полученные результаты представлены в таблице 2. Как видно из таблицы 2, бактериологическая эффективность лечения бактериального вагиноза была высокой во всех группах женщин, составив в среднем 92,6% через 7 дней и 97,4% через 3 недели после окончания курса терапии. Более того, частота развития кандидозного вагинита в нашем исследовании, равная 1,2 и 0,8%, была значительно ниже цифр, характерных для стандартного применения препарата Трихопол® 7-дневным курсом или Клиндацина (до 15% и более в группах женщин различной степени риска) [1, 13, 17].

Обращает на себя внимание тот факт, что клиническая эффективность лечения была несколько ниже бактериологической эффективности. Это скорее всего обусловлено сохранением субъективного ощущения обильных влагалищных выделений у 26,2% женщин спустя 7 дней и у 12,7% – спустя 3 недели после окончания приема препарата Трихопол® по предложенной схеме.

Отсутствие статистически значимых различий в показателях

Таблица 1. Динамика количества лейкоцитов в отделяемом влагалища у обследованных пациенток до и после комбинированного лечения (%)

Показатель количества лейкоцитов	Группа 1 (n = 1024)			Группа 2 (n = 1175)			Группа 3 (n = 306)		
	Исходно	Через 7 дней	Через 3 недели	Исходно	Через 7 дней	Через 3 недели	Исходно	Через 7 дней	Через 3 недели
До 10	100	92	93	0	67	87	0	34	77
11–50	0	8	7	100	33	13	0	66	23
Более 50	0	0	0	0	0	0	100	0	0

# Клиндацин®

современный стандарт терапии  
бактериального вагиноза

Удобно

1 раз в день

Быстро

курс терапии от 3-х дней

Надежно

купирование клинических  
симптомов и нормализация  
микробиоценоза

Легкое решение  
для женщины  
заболевшей!



142450, Московская обл., Ногинский район, г. Старая Купавна,  
ул. Кирова, д. 29, ОАО «АКРИХИН», тел.: +7 495 702 95 03

 акрихин

[www.akrikin.ru](http://www.akrikin.ru)

реклама

Таблица 2. Клиническая и бактериологическая эффективность лечения бактериального вагиноза через 7 дней и 3 недели терапии (%)

Группа	Клиническая эффективность		Бактериологическая эффективность		Кандидозный вагинит как осложнение лечения	
	Через 7 дней	Через 3 недели	Через 7 дней	Через 3 недели	Через 7 дней	Через 3 недели
Группа 1 (n = 1024)	75,0	85,3	91,7	97,9	1,2	0,4
Группа 2 (n = 1175)	70,7	86,4	94,3	96,5	2,0	0,7
Группа 3 (n = 306)	75,8	90,3	91,7	97,9	0,4	1,4
Всего (n = 2505)	73,8	87,3	92,6	97,4	1,2	0,8

эффективности лечения в трех сравниваемых группах женщин, по-видимому, может свидетельствовать о ведущей роли бактериального вагиноза в сочетанной патологии, а также о чувствительности к использованным препаратам и других этиологически не выявленных нами патогенов. Подтверждением этому может быть уменьшение выраженности лейкоцитарной реакции в отделяемом влагалища у пациенток групп 2 и 3 (табл. 1). Однако установленная нами большая доля сочетанной патологии влагалища и/или шейки матки, сопровождающей бактериальный вагиноз у женщин в современных условиях (58,9%), заставляет обратить внимание на возможную связь этого факта с частотой рецидивов как бактериального вагиноза, так и других оппортунистических инфекций влагалища. Для выяснения причин рецидивов необходимы более углубленные микробиологические исследования с включением широкого спектра культуральных бактериологических и молекулярно-биологических методов исследований.

На фоне проводимой терапии отличную и хорошую переносимость лечения отметили 2402 (95,9%) пациентки. У 103 (4,1%) пациенток развились различные побочные ре-

акции, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта. Из них наиболее часто отмечалась тошнота – 43 (1,7%), горечь и металлический привкус во рту – 12 (0,5%), сухость во рту – 8 (0,3%), боли в эпигастриальной области – 6 (0,2%), изжога – 4 (0,16%), однократная рвота – 2 (0,08%) женщины. Возможно, низкая частота побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта объясняется сокращением продолжительности лечения и уменьшением дозы препарата Трихопол® в пероральной форме в 2 раза за счет комбинации его с кремом Клиндацин® для внутривлагалищного введения. У 16 (0,6%) пациенток на фоне проводимого лечения возникли зуд и жжение в области наружных половых органов. Побочные эффекты со стороны центральной нервной системы – головная боль, головокружение, слабость, сонливость – развились у 12 (0,5%) пациенток. Однако выраженность побочных эффектов была незначительной и ни в одном случае не привела к отказу от лечения.

### Заключение

Таким образом, проведенное многоцентровое исследование по комбинированному применению таблеток Трихопол® для приема внутрь в дозе 250 мг

2 р/сут внутрь в течение 5 дней и крема Клиндацин® для внутривлагалищного введения с 1-го по 3-й день приема препарата Трихопол® показало высокую эффективность (92,6–97,4%) и хорошую переносимость предложенной схемы при лечении бактериального вагиноза. Сокращение сроков перорального применения препарата Трихопол® (250 мг 2 р/сут) с 7 до 5 дней уменьшает риск развития вагинального кандидоза в 1,7 раза и общие расходы на восстановление естественного микробиоценоза влагалища. Отсутствие развития вагинального кандидоза при сочетанном применении препаратов Трихопол® и Клиндацин® позволяет не проводить превентивную антимикотическую терапию во время лечения бактериального вагиноза. Наряду с этим высокий процент благоприятных результатов лечения, более активные регенеративные процессы при отсутствии системных и местных побочных реакций позволяют считать комбинированную терапию препаратами Трихопол® (перорально) и Клиндацин® (внутривлагалищно) безопасным, удобным и высокоэффективным комплексом лечения бактериального вагиноза у девочек и небеременных женщин репродуктивного возраста. ☺

### Литература

1. Анкирская А.С. Неспецифические вагиниты. Новые подходы в диагностике // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2000. № 2. С. 23–28.
2. Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М. и др. Бактериальный вагиноз: пособие для врачей. М., 2002. 56 с.
3. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения // Гинекология. 2004. Т. 6. № 2. С. 62–65.



4. Кравченко М.Е. Возрастная динамика микрофлоры влагалища у девочек // Сборник научных трудов IV Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии: Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии. М., 2000. С. 62.
5. Кузнецова М.Н. Воспалительные заболевания наружных половых органов у девочек и девушек // Руководство по эндокринной гинекологии / под редакцией Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 1998. С. 307–323.
6. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Этиопатогенез, диагностика и современные методы и направления в лечении вагиноза // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 18. С. 795–797.
7. Уварова Е.В., Латыпова Н.Х. Применение препарата Гексикон в лечении воспалительных заболеваний влагалища неспецифической этиологии // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2007. № 4. С. 48–54.
8. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш., Латыпова Н.Х. Влагалище как микросистема в норме и при воспалительных процессах различной этиологии // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 2. С. 45–59.
9. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // Акушерство и гинекология. 2005. № 3. С. 10–13.
10. Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз // Гинекология. 2001. Т. 2. № 3. С. 52–54.
11. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб., 2001. 364 с.
12. Авакян Г.С., Абрамян Р.А., Саркисян Н.Р. Особенности анаэробной микрофлоры влагалища у женщин с невынашиванием беременности, перенесших хронические вульвовагиниты в детском возрасте // Сборник научных трудов IV Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии. М., 2000. С. 107.
13. Азарова О.Ю. Терапия бактериального вагиноза вне и во время беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 24 с.
14. Кира К.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье (часть II). Биохимические и биологические свойства влагалищной жидкости // Журнал акушерства и женских болезней. 1999. № 3. С. 60–66.
15. Султанова Ф.Ш. Состояние влагалища и шейки матки у девочек допубертатного возраста с различным уровнем стероидных гормонов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 24 с.
16. Subtil D., Denoit V., Le Goueff F. et al. The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth: a case control study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2002. Vol. 101. № 1. P. 41–46.
17. Тихонова Л.И. Эпидемиологическая ситуация с заболеваниями, передаваемыми половым путем, в России // Заболевания, передаваемые половым путем. 1995. № 4. С. 15–21.
18. Hay P.E. Bacterial vaginosis // Medicine. 2005. Vol. 33. № 10. P. 58–61.
19. Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза // Фарматека. 2005. № 2. С. 20–24.
20. Уварова Е.В., Киселева И.А., Плиева З.А. Комбинированная терапия бактериального вагиноза в практике гинекологии детского и юношеского возраста // Акушерство и гинекология. 2008. № 6. С. 67–69.
21. Andersch B., Forssman L., Lincoln K. et al. Treatment of bacterial vaginosis with an acid cream: A comparison between the effect of lactate-gel and metronidazole // Gynecol. Obstet. Invest. 1986. Vol. 21. № 1. P. 19–25.
22. Thomason J.L., Gelbart S.M., Scaglione N.J. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990. Vol. 165. № 4. Pt. 2. P. 1210–1217.
23. Sobel J.D., Ferris D., Schwebke J. et al. Suppressive antibacterial therapy with 0,75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 194. № 5. P. 1283–1289.
24. Livengood C.H., Thomason J.L., Hill G.B. Bacterial vaginosis: diagnostic and pathogenetic findings during topical clindamycin therapy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990. Vol. 163. № 2. P. 515–520.
25. Nyirjesy P., Mcintosh M.J., Gattermeir D.J. et al. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal lactobacilli in patients with bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 194. № 5. P. 1277–1282.

### Optimal therapy of bacterial vaginosis in girls and non-pregnant women

Ye.V. Uvarova, A.S. Ankirskaya

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Yelena Vitalyevna Uvarova, elena-uvarova@yandex.ru

*The authors present the results of pilot study of vaginal microocenosis and clinical symptoms of bacterial vaginosis before and after the treatment with several regimens of metronidazole and clindamycin in girls and women (aged 8–20 years old), as well as the data of multicenter efficacy study of modified combination treatment regimen in 2505 reproductive age women. The studies have demonstrated high clinical and microbiological efficacy of oral Trichopol® 250 mg b.i.d. for 5 days in combination with Clindacin® vaginal cream during the days 1–3. Thus, the regimen is recommended for routine clinical use in children, adolescents and non-pregnant women of reproductive age.*

**Key words:** bacterial vaginosis, metronidazole, clindamycin