DOI: 10.33667/2078–5631–2019–3–25(400)-29–36

Диагностика и терапия смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Diagnosis and therapy of mixed and recurrent vulvovaginal infections

I. V. Kuznetsova

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Инфекции вульвы и влагалища остаются одной из самых актуальных проблем современной гинекологии ввиду высокой распространенности, частых рецидивов, негативного влияния на функции репродуктивной системы, повышающего риски гинекологических заболеваний и акушерских осложнений. Наиболее частыми формами вульвовагинальной инфекции считаются бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК), аэробный вагинит (АВ) и трихомониаз. Особенности биоценоза и иммунного статуса при инфекциях, обусловленных условно патогенными микроорганизмами, предрасполагают к рецидивам БВ, АВ и ВВК, на фоне которых развивается смешанная инфекция. Ее возникновение также является результатом повторных курсов лечения рецидивирующей моноинфекции. Терапия БВ заключается в применении метронидазола и клиндамицина, преимущества клиндамицина состоят в более широком спектре действия, охватывающем трудноидентифицируемые анаэробные микроорганизмы, а также аэробы. Лечение смешанной инфекции и предупреждение развития ВВК у пациенток с БВ предусматривает использование азоловых антимикотиков, которые остаются вариантом первой линии терапии инфекции, вызванной *Candida albicans*. ***Оптимальным вариантом лечения смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, таким образом, можно считать комплексную терапию, в состав которой входят клиндамицин и азоловый антимикотик.***

Ключевые слова: ***бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, смешанная вульвовагинальная инфекция, бутоконазол, клиндамицин.***

Summary

Infections of the vulva and vagina remain one of the most pressing problems of modern gynecology due to the high prevalence, frequent relapses, and negative effects on the functions of the reproductive system, which increases the risks of gynecological diseases and obstetric complications. The most common forms of vulvovaginal infection are bacterial vaginosis (BV), vulvovaginal candidiasis (VVC), aerobic vaginitis (AB) and trichomoniasis. Features of the biocenosis and immune status in infections caused by conditionally pathogenic microorganisms predispose to relapses of BV, AB, and VVK, against the background of which a mixed infection develops. Its occurrence is also the result of repeated courses of treatment for recurrent monoinfection. Therapy of BV consists in the use of metronidazole and clindamycin, the benefits of clindamycin are in a wider spectrum of action, covering difficult to identify anaerobic microorganisms, as well as aerobes. The treatment of mixed infection and the prevention of the development of IHC in patients with BV involves the use of azole antimycotics, which remain the first line treatment option for the infection caused by *Candida albicans*. ***Thus, the combination therapy with clindamycin and azole antimycotics can be considered the optimal treatment option for mixed and recurrent vulvovaginal infections.***

Key words: ***bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vulvovaginal candidiasis, recurrent vulvovaginal candidiasis, mixed vulvovaginal infection, butoconazole, clindamycin.***

Широкая распространенность вульвовагинальных инфекций определяет актуальность их диагностики и лечения. Инфекционные заболевания нижних половых путей доставляют множество неудобств пациенткам, предъявляющим жалобы на изменение количества и качества вагинальных выделений [1], жжение, раздражение кожи, ощущение сухости, диспареунию, дизурию [2]. При этом обращаемость к врачу оказывается существенно ниже заболеваемости, и во всем мире практика самолечения и лечения по телефону превращает относительно легко решаемую задачу адекватной терапии в труднопреодолимую проблему устойчивых к терапии, рецидивирующих инфекций и их последствий [3].

Связь вульвовагинальных инфекций с гинекологическими заболеваниями и акушерскими осложнениями очевидна: увеличение риска самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, анте- и интранатального инфицирования плода у беременных женщин [3], бесплодие и неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), цервициты, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), распространение вирусной инфекции, в том числе вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса папилломы человека (ВПЧ) и вируса генитального герпеса (ВПГ), повышение риска воспалительных послеоперационных осложнений [4–7] — вот неполный список возможных последствий безобидных на первый взгляд изменений вульвовагинального биотопа. Причиной столь обширного спектра негативных исходов является не только и не столько действие патогенного микроорганизма, сколько утрата нормальной микробиоты вагинально-цервикальной среды.

За последние десятилетия наши представления о роли микробиоты в жизни человека значительно обогатились. Свыше 10 тысяч видов микроорганизмов, обитающих в организме здорового человека [8], составляют сугубо индивидуальное сообщество, специфичное на уровне штаммов и зависящее от множества факторов, включая влияние внешней среды, питание, генетические и даже этнические особенности [9]. Одним из самых доступных и изу-

ченных бактериальных сообществ является микрофлора влагалища, где наряду с индигенными (постоянно обитающими, резидентными) микроорганизмами присутствуют транзиторные (случайные, аллохтонные) патогенные или условно патогенные микробы [8–10]. Главными представителями вагинальной микрофлоры здоровой женщины репродуктивного возраста выступают *Lactobacillus spp.* — анаэробные палочки, способные существовать в средах со сниженной концентрацией кислорода. Описано около 120 штаммов лактобактерий, более 20 из которых обитают во влагалище, причем в каждом индивидуальном случае у женщины доминирует один из видов. Чаще среди таких доминантов определяются *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* или *L. gasseri*, другие штаммы встречаются реже, в меньших титрах и, как правило, относятся к новым филотипам [10, 11].

Лактобактерии играют ключевую роль в формировании нормальной вагинальной среды, предохраняя слизистую оболочку от инвазии или избыточного роста патогенных микроорганизмов [7, 12]. Противомикробная защита осуществляется с помощью выработки органических кислот и веществ белковой природы — бактериоцинов и лактацинов, подавляющих рост чувствительных штаммов бактерий [12]. Бактерицидные свойства перекиси водорода, также продуцируемой лактобактериями, в настоящее время оспариваются [13, 14]. Еще одним важным фактором является способность лактобактерий к образованию биопленок, причем коагрегация между лактобактериями и патогенными клетками не означает риска инфекции, напротив, она создает барьер, препятствующий адгезии патогенов к эпителию [15].

Наибольшими способностями к образованию биопленок обладают микроорганизмы комплекса *L. acidophilus,* имеющие максимально выраженные свойства к аутоагрегации [13]. Кроме того, такие представители *L. acidophilus,* как *L. crispatus* и *L. jensenii*, обеспечивают самый низкий показатель pH влагалищной среды благодаря максимальной активности ферментов, участвующих в синтезе молочной кислоты. Преобладание в вагинальном биотопе видов *L. acidophilus,* не являющихся активными производителями молочной кислоты (*L. iners* и *L. gasseri*), ассоциировано с высокой частотой возникновения и рецидивов дисбиотических нарушений, связанных с анаэробной инфекцией [11, 14–17]. Более того, особенности некоторых штаммов лактобактерий, например уникальный геном *L. iners*, позволяющий им питаться не только гликогеном и выживать в условиях смещенного баланса вагинальной микрофлоры, ослабляют защитные барьеры биопленки и создают условия для развития патогенных микроорганизмов [17, 18].

Численность популяции лактобактерий варьирует в зависимости от физиологических процессов, происходящих в женском организме [11]. В репродуктивном возрасте на вагинальный биотоп влияет смена фаз менструального цикла. Кровь и десквамированные клетки эндометрия повышают уровень pH вагинальной среды, что ведет к снижению роста лактобактерий и увеличению доли облигатно- и факультативных анаэробных микроорганизмов (*Prevotella timonensis*, *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia amnionii*, *Gardnerella vaginalis*) [18, 19]. После окончания менструальных выделений содержание молочной кислоты и лактобактерий постепенно увеличивается, а вагинальная pH снижается до нормальных значений. Несмотря на относительные колебания своей численности, лактобактерии доминируют во влагалищном микробном сообществе во все фазы менструального цикла [19, 20]. Но привнесение дополнительных факторов, ухудшающих условия существования лактобактерий, может повлечь за собой негативные последствия: снижение числа представителей нормофлоры приводит к избыточному росту условно патогенных микроорганизмов и нарушению вагинального биотопа [20, 21].

Факторы, угнетающие рост популяции лактобактерий, включают низкую эстрогенную насыщенность тканей, активную сексуальную жизнь, использование гормональных, внутривлагалищных и внутриматочных контрацептивов, соматическую и эндокринную патологию, антибактериальную, иммуносупрессивную терапию, иммунодефицитные состояния, недостаточность мышц тазового дна, нарушения гигиены [21]. В результате недостаточного заселения влагалища лактобактериями оно колонизируется микроорганизмами, несвойственными нормальной вагинальной микрофлоре (например *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*), или возникает избыточный рост с повышением вирулентности представителей нормальной влагалищной микрофлоры, таких как *Escherichia coli* [8]. От вирулентности и численного доминирования микроорганизмов, как и от особенностей реакции организма-хозяина, зависит появление симптомов [22]. Специфические вагиниты, характеризуемые особыми признаками, представляют *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* и, по некоторым классификациям, *Candida.*

К наиболее распространенным инфекциям, связанным с патологическими выделениями из половых путей, относят бактериальный вагиноз (БВ) и вульвовагинальный кандидоз (ВВК) [4]. ВВК — инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*, в подавляющем большинстве *C. albicans*. Серьезных эпидемиологических исследований распространенности ВВК не проводилось [23], но считается, что около 75 % женщин репродуктивного возраста сталкиваются с ВВК по крайней мере раз в течение жизни, у 45–50 % наблюдаются два и более эпизода заболевания [24], а рецидивирующее течение ВВК (РВВК) встречается у 10–15 % пациенток [4], существенно влияя на качество жизни женщин и предоставляя немалые проблемы в лечении [25].

Развитие ВВК и его рецидивы провоцируются рядом факторов. Эндогенные факторы включают нарушение местных защитных меха-

низмов, обусловленное врожденными качествами эпителиоцитов влагалища, эндокринопатии (диабет, ожирение, патология щитовидной железы), создающие за счет нарушения обмена веществ изобилие субстрата для брожения, воспалительные и некоторые эндокринные гинекологические заболевания [26], системные нарушения иммунного ответа, например при ВИЧ-инфекции, или его физиологические изменения, например во время беременности [27]. К экзогенным факторам относят прием медикаментов (антибиотики, глюкокортикоиды, цитостатики, иммунодепрессанты), микроклимат с повышенной температурой и влажностью, ношение тесной одежды, белья из синтетических тканей, применение гигиенических прокладок, использование внутриматочных средств, влагалищных диафрагм, спермицидов, спринцевания с антисептиками [28].

Ключевая роль иммунного компонента в патогенезе рецидивов ВВК несомненна. Развитие воспаления, целью которого является элиминация патогена, поддерживает экспрессия toll-подобных рецепторов (TLR-4), стимулирующая Th-1 клеточный иммунный ответ с продукцией интерлейкина-12 (IL-12), интерферона гамма (IFγ), фактора некроза опухоли альфа (TNFα). Экспрессия лектиновых рецепторов С-типа (CLR-1 и –2), так же как и TLR, распознающих адгезирующиеся к поверхности эпителия микроорганизмы, связана с Th-17-ответом [29] и синтезом IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-26, которые играют значительную роль в реализации иммунной реакции при внеклеточных инфекциях [30, 31]. Инкубация мононуклеарных клеток периферической крови нежизнеспособными *C. albicans* сопровождается усилением синтеза IL-17, TNFα, а при инкубации мононуклеаров с жизнеспособными дрожжевыми клетками синтез указанных цитокинов снижается, то есть жизнеспособные клетки *C. albicans* ингибируют локальный иммунитет [32, 33]. Еще один механизм, препятствующий фагоцитозу *C. albicans*, заключается в маскировке распознаваемого CLR β-глюкана клеточной стенки микроорганизма [34].

Помимо модуляции локального иммунного ответа, *Candida* защищают себя от действия недружественной среды и антимикотиков формированием биопленки, в которую заодно включаются питательные вещества — углеводы и протеины. Быстрому образованию биопленок способствуют инородные тела: поверхности катетеров Фолея, внутриматочные контрацептивы, влагалищные контрацептивы длительного применения, в том числе гормональные. Однако биопленки легко образуются и в отсутствии инородного тела на поверхностях слизистых оболочек, создавая условия для сохранения грибковой инфекции [35]. В 20–34 % случаев РВВК биопленки являются полимикробными и, кроме *Candida spp.*, содержат такие патогенные микроорганизмы, как *Streptococcus agalactiae* или *G. vaginalis* [36], что требует изменения клинического диагноза (варианты микст-инфекции) и подбора многоцелевой терапии. Важно понимать ключевое отличие острого и рецидивирующего ВВК: если острый ВВК обычно возникает при нормальной колонизации лактобактериями, то РВВК формируется на фоне нарушенного биоценоза влагалища и часто при снижении числа лактобактерий [37, 38].

Одной из причин РВВК являются недостатки диагностики. Большинство случаев кандидоза связано с *C. albicans*, но 10–12 % в структуре возбудителей ВВК занимают другие виды: *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. parapsilosis* [39]. *Candida non-albicans* — возбудители не формируют псевдомицелий и плохо распознаются при световой микроскопии, но при этом часто проявляют устойчивость к азоловым антимикотикам. Например, по результатам проведенного в Санкт-Петербурге исследования, изоляты *C. albicans*, чувствительные *in vitro* к флуконазолу, выделялись в 98,8 %, а чувствительные штаммы *C. non-albicans* — только в 53 % случаев [39]. Исходя из особенностей диагностики и ответа на терапию *C. non-albicans,* наличие симптомов ВВК при отрицательных результатах микроскопии диктует необходимость выполнения культурального исследования с целью уточнения диагноза и определения тактики лечения [3]. К сожалению, посев на среду Сабуро или исследование с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот выполняются не всегда, что определяет недостаточность диагностики и, как следствие, персистенцию патогена с частыми рецидивами симптомного вагинита.

Бактериальный вагиноз (БВ) — полимикробный клинический синдром, возникающий в результате замещения во влагалище *Lactobacillus spp.* (особенно *L. crispatus*) высокими концентрациями анаэробных бактерий (например *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*), *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, труднокультивируемыми или некультивируемыми анаэробами и характеризующийся повышением pH влагалищной среды [3, 40]. Распространенность БВ варьирует в широких пределах (7–68 %) в зависимости от региона, этнической, расовой принадлежности и характеристик обследуемой популяции [41]. Будучи самой частой формой вагинальной инфекции, БВ не сопровождается классическими признаками воспаления — лейкоцитарной реакцией и вагинитом [6]. Это связано с деструкцией эпителиальных клеток, защелачиванием вагинальной среды и блокадой развития воспалительной реакции благодаря продуцируемым анаэробами короткоцепочечным жирным кислотам, которые тормозят цитокиновый каскад на стадиях выработки IL-8 и TNFα [42–44]. Отсутствие клинических и лабораторных признаков воспаления отличает БВ от других видов вульвовагинальной инфекции, которые в симптомной форме всегда сопровождаются вагинитом, в том числе от ВВК.

Но, протекая с незначительными клиническими симптомами, БВ может ассоциироваться с рядом негативных последствий, в частности у беременных женщин повышает частоту самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, послеродового эндометрита, послеабортного сепсиса [45]. БВ повышает риск

Таблица
Критерии диагностики Б. В. Ньюджента (R. Nugent, et al., 1991)

Баллы	Большие грамположительные палочки (морфотипы *Lactobacillus spp.*)	Маленькие грамвариабельные палочки (морфотипы *G. vaginalis, bacteroides spp.*)	Изогнутые грамвариабельные палочки (морфотип *Mobiluncus*)
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	

Примечание: количество баллов в диапазоне 0–3 соответствует нормоценозу, 4–6 — промежуточному состоянию микрофлоры, 7 и более — БВ.

инфицирования ВИЧ, *N. gonorrhoae*, *C. trachomatis* и ВПГ-2 [46], а также увеличивает риск послеоперационных осложнений, осложнений беременности и может рецидивировать. Рецидивы БВ наблюдаются у 15–30 % пациенток через 3–12 месяцев после окончания терапии [47], и подобное течение инфекции значительно ухудшает качество жизни пациенток [48].

Факторы риска БВ включают [49] большое число половых партнеров, смену полового партнера, раннее начало половой жизни, спринцевания влагалища, недостаточное использование презерватива, применение внутриматочных контрацептивов и спермицидов, дефицит или функциональную несостоятельность вагинальных лактобактерий (иногда по причине персистирующей вирусной инфекции). Роль конкретного микроорганизма в происхождении БВ не доказана, наиболее часто с ним ассоциируют *G. vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Megasphaera* и *Mycoplasma hominis* [8], а также труднокультивируемый *Atopobium vaginae.* Все перечисленные микробы могут присутствовать в вагинальной микрофлоре здоровой взрослой женщины, более того, *G. vaginalis* по праву считается главным представителем нормальной влагалищной экосистемы у девочек. Отличие от нормоценоза во взрослом периоде жизни состоит в соотношении распространенности условно патогенных анаэробных микроорганизмов, и особенно *A. vaginae*, среди пациенток с БВ, которое оказалось достоверно выше, чем среди здоровых женщин [50].

Как и лактобактерии, *G. vaginalis* создают свою биопленку, в которой комфортно существуют *L. iners*, вносящие вклад в цитотоксический эффект продукцией холестеринзависимого цитолизина, в шесть раз увеличивающейся в условиях недостаточной кислотности [51]. Биопленки затрудняют лечение инфекции и повышают риск ее персистенции и рецидивов, наблюдаемых у 25–70 % пациенток в течение первых 6 месяцев после окончания терапии [52–54]. Причиной рецидивирующего течения инфекционного процесса также может стать присутствие в вагинальном биотопе некультивируемых или труднокультивируемых, устойчивых к метронидазолу возбудителей, которые не были идентифицированы до назначения терапии [55]. Одним из таких микроорганизмов является *A. vaginae*, выявляемый методом ПЦР у пациенток с БВ в 70 % случаев.

В клинической практике диагностика БВ строится не на идентификации возбудителей, а по клинико-лабораторным критериям. «Золотым стандартом» является микроскопия мазков, окрашенных по Граму [3]. Согласно критериям Nugent в вагинальном мазке определяются бактериальные морфотипы, по соотношению которых выставляется диагноз (см. табл).

Удобными в применении и в то же время информативными являются критерии Hay-Ison, также оценивающие результаты микроскопии мазков, окрашенных по Граму. К достоинствам данной оценочной системы относится возможность диагностирования аэробного вагинита, более редкого, но заслуживающего внимания варианта вагинальной инфекции:

- 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 (БВ) — в микрофлоре превалируют морфотипы *Gardnerella spp.* или *Mobiluncus*, ключевые клетки, лактобактерий немного или они отсутствуют;
- IV степень (аэробный вагинит) — лактобактерий нет, присутствует аэробная микрофлора.

Диагностика вульвовагинальных инфекций акцентирована на поиске главной причины жалоб пациентки, что не всегда правильно, поскольку в процессе диагностического поиска от внимания врача часто ускользают микст-инфекции, среди которых несомненным лидером является сочетание ВВК и БВ. Клинические признаки такой микст-инфекции отражают наличие вагинита, за которым теряют значение скудные симптомы БВ [4]. Наличие лейкоцитарной реакции также свидетельствует о вагините, а его происхождение устанавливается по наличию элементов дрожжевых грибов в вагинальном мазке, окрашенном по Граму. Но если в мазке одновременно определяются морфотипы бактерий, ассоциированных с БВ, и критерии Ньюджента также демонстрируют его наличие, в заключительный диагноз выносится микст-инфекция. Сложнее оценить

результаты микроскопии по Граму, когда в присутствии вагинита из патогенных микроорганизмов обнаруживаются только ассоциированные с БВ бактерии. В таких случаях диагностический поиск необходимо продолжить и провести культуральное исследование, при котором микст-инфекция демонстрирует рост массивного (более 9 lg КОЕ/мл) количества микробов, но в аэробных условиях — только грибов *Candida*. Допустимо также использовать с целью уточняющей диагностики методы амплификации нуклеиновых кислот [3].

Считается, что варианты микст-инфекции в большей степени характерны для часто рецидивирующих моноинфекций, к которым на определенном этапе присоединяется полимикробное или грибковое сопровождение. С одинаковой долей вероятности можно полагать, что РВВК предрасполагает к вагинальному дисбиозу, и, с другой стороны, что БВ создает условия для повторных эпизодов вагинита. Исходя из данной концепции, следует рекомендовать одновременное применение антимикотических и антибактериальных средств не только лицам с установленной микст-инфекцией, но и пациентам с рецидивирующей моноинфекцией для купирования острых эпизодов, в том числе возникающих на фоне поддерживающей терапии.

Пациентки с симптомами ВВК должны получать лечение при подтверждении диагноза по данным микроскопии или культурального исследования [2–4]. Если клинические признаки ВВК не подтверждаются лабораторными методами, а других причин вагинита нет, допустимо проводить эмпирическую терапию [4]. Для терапии ВВК предложен обширный спектр препаратов. Среди средств для локального (интравагинального) применения используются клотримзол, миконазол, оксиконазол, бутоконазол, бифоназол, изоконазол, тиоконазол, терконазол, итраконазол, нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В, борная кислота, из препаратов для перорального приема — флуконазол, эконазол, итраконазол, кетоконазол [3, 4, 28, 56, 57]. Полное купирование симптомов ВВК в большинстве случаев происходит за 2–3 дня, эрадикация возбудителей за 4–7 дней [58]. Интравагинальные азольные препараты используются курсами разной продолжительности, что существенно влияет на комплаенс. Привлекательными, с точки зрения коротких эффективных курсов терапии, являются средства, применяемые в течение 1–3 дней, например бутоконазол.

Для лечения РВВК (четыре и более симптомных эпизодов ВВК в год), вызванного *Candida spp*., чувствительными к азоловым антимикотикам, рекомендована двухэтапная тактика лечения: вначале следует купировать симптомы обострения и добиться микологической эрадикации, затем провести курс терапии, предотвращающий избыточный рост *Candida spp*. с целью профилактики рецидивов ВВК в течение 6 месяцев. Оптимальная продолжительность поддерживающей терапии для профилактики рецидивов при РВВК неизвестна, 6-месячная длительность курса определена эмпирически. Контрольное обследование у пациенток с РВВК обычно проводится через месяц после окончания лечения.

Небеременные пациентки с БВ должны получать лечение только при наличии симптомов заболевания (патологические выделения из половых путей). Терапия БВ предусматривает два этапа. На первом проводится эрадикация БВ-ассоциированных микроорганизмов, далее восстанавливаются популяция лактобактерий и оптимальная среда вагинального биотопа с достижением уровня pH менее 4,5 [3, 4, 45, 56]. Два эквивалентных по эффективности антибактериальных средства используются на первом этапе терапии: клиндамицин и метронидазол. Клиндамицин, антибиотик широкого спектра действия из группы линкозамидов, применяется ежедневно интравагинально в виде 2 %-ного крема в течение 7 дней, в виде суппозиториев — в течение 3 дней. Метронидазол или его производные из группы 5-нитроимидазолов используется интравагинально или орально в суточных дозах от 800 до 1 200 мг в течение недели.

Эффективность метронидазола превышает 90 %, и отсутствие рецидивов в течение месяца наблюдается у 80 % пациенток. Однако при рецидивирующем характере течения БВ этот метод терапии не оправдывает ожиданий. В случаях неэффективности стандартной терапии рекомендуется назначение длительных повторных курсов, но пациентки плохо привержены к продолжительному интравагинальному применению препарата, а его оральный прием сопровождается побочными эффектами, что особенно заметно при удлинении курса.

Повторной неудачи терапии можно избежать, предварив назначение метронидазола курсом приема антибиотиков. Элиминация сопутствующей аэробной микрофлоры, способствующей снижению эффекта нитрогруппы 5-нитроимидазолов на анаэробы, действительно улучшает исходы терапии, однако рациональность антибактериальной полипрагмазии представляется спорной. Кроме того, причиной отсутствия эффекта от терапии могут быть не аэробные микроорганизмы, а ассоциированные с БВ анаэробы, нечувствительные к нитроимидазолам. Анализ причин рецидивов БВ показал, что неудачи терапии нитроимидазолами часто обусловлены присутствием *A. vaginae* [57]. Но *A. vaginae* в исследованиях *in vitro* обладает большей чувствительностью к клиндамицину, чем к метронидазолу, и клинические исследования подтверждают достоверно более высокую эффективность клиндамицина в отношении БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, по сравнению с метронидазолом [58, 59]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях, сравнивавших топическую терапию метронидазолом и клиндамицином при БВ, предположительно ассоциированным с морфотипами *Mobiluncus* [59]. Положительным свойством клиндамицина является его широкий спектр действия, охватывающий аэробные микроорганизмы. Это позволяет решить сразу

две задачи оптимизации терапии БВ: эрадикацию сопутствующей аэробной микрофлоры и устранение нечувствительных к метронидазолу анаэробов.

К преимуществам клиндамицина относятся также меньшая частота побочных реакций [4] и более короткий курс терапии. Трехдневный курс применения вагинальных суппозиториев клиндамицина так же эффективен, как и недельный курс использования вагинального крема, и такое сокращение курсового лечения значительно повышает комплаенс.

Нельзя сбрасывать со счетов участие других микроорганизмов, в том числе грибов, в ухудшении прогноза лечения БВ ввиду известного факта нарушения вагинального микробиома в результате присутствия данной инфекции [38]. Кроме того, при РВВК нарушается иммунный ответ, что позволяет условным патогенам ускользать от фагоцитоза и создает условия для новых эпизодов БВ. Фактически вульвовагинальные инфекции провоцируют возникновение друг друга по причине изменений состава вагинальной микробиоты. Отягощает ситуацию то обстоятельство, что терапия ВВК может нарушать биоценоз влагалища, а средства для лечения БВ существенно повышают риск ВВК [59].

Таким образом, не только микст-инфекции, но и рецидивирующие моноинфекции подлежат комплексной терапии. При рецидивирующем течении БВ следует предупредить, во-первых, возможность недостаточного эффекта терапии, обусловленного наличием *Candida spp*. даже в виде бессимптомного носительства и, во-вторых, риск развития ВВК после применения антибиотиков (в большей степени это относится к метронидазолу, в меньшей — к клиндамицину) [28, 38]. Оптимальным выбором в таких случаях может служить лекарственное средство, в состав которого входят бутоконазол и клиндамицин (Клиндацин Б Пролонг). Гидрофильная кремовая основа препарата обеспечивает ему гелеобразную консистенцию при температуре 35–40 °С. При интравагинальном применении крем не плавится, благодаря чему активные вещества находятся на слизистой оболочке влагалища на протяжении 1–3 дней. Это обеспечивает его высокую биоадгезивность и пролонгированный характер действия. Выпускается в виде вагинального крема в тубе по 20 г в комплекте с тремя одноразовыми аппликаторами. Режим использования препарата раз в сутки на протяжении 3 дней обеспечивает высокий комплаенс при высокой эффективности каждого из компонентов в отношении БВ, ВВК и аэробного вагинита.

При повторных эпизодах бактериального вагиноза, вагинита или микст-инфекции следует вспомнить об особенностях иммунного ответа, микробиоты и возбудителей БВ и ВВК, предрасполагающих к формированию хронических форм заболеваний. Трехдневный курс клиндамицина с бутоконазолом, безусловно, может считаться одним из самых приемлемых вариантов терапии для таких пациенток.

Список литературы

1. *Ling Z, Kong J, Liu F, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. BMC Genomics 2010; 11: 488.*
2. *Frobenius W, Bogdan C. Diagnostic Value of Vaginal Discharge, Wet Mount and Vaginal pH — An Update on the Basics of Gynecologic Infectiology. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015; 75 (4): 355–366.*
3. *Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR Recomm Rep 2015; 64 (RR-03): 1–137.*
4. *Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD & AIDS 2018; 29 (13): 1258–1272.*
5. *Lopez JEM. Candidiasis (vulvovaginal). BMJ Clin Evid. 2015; 2015: 0815.*
6. *Mitchell C, Marrazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. Am J Reprod Immunol. 2014; 71 (6): 555–563.*
7. *Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential Influence of the Microbiome on Infertility and Assisted Reproductive Technology. Semin Reprod Med. 2014; 32 (1): 35–42.*
8. *Lamont R, Sobel J, Akins R, Hassan S, Chaiworapongsa T, Kusanovic J, Romero R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. BJOG. 2011; 118 (5): 533–49.*
9. *Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108 (Suppl 1): 4680–4687.*
10. *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; 35: 525–32.*
11. *Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ, Hochwalt A, Forney LJ. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. J Pediatr Adolesc Gynecol 2009; 22: 11–18.*
12. *Foster LM, Tompkins TA, Dahl WJ. A Comprehensive post-market review of studies on a probiotic product containing Lactobacillus helveticus R 0052 and Lactobacillus rhamnosus R 0011. Benef Microbes 2011; 2 (4): 319–334.*
13. *Zakaria Gomaa E. Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability. J Gen Appl Microbiol. 2013; 59: 425–436.*
14. *O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. BMC Infect Dis. 2011; 11: 200.*
15. *Castro J, Henriques A, Machado A, Henriques M, Jefferson KK, Cerca N. Reciprocal interference between Lactobacillus spp. and Gardnerella vaginalis on initial adherence to epithelial cells. Int J Med Sci. 2013; 10 (9): 1193–1198.*
16. *Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, et al. Influence of Vaginal Bacteria and d- and l-Lactic Acid Isomers on Vaginal Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer: Implications for Protection against Upper Genital Tract Infections. MBio. 2013; 4 (4): e00460–13.*
17. *Macklaim JM, Gloor GB, Anucam KC, et al. Microbes and Health Sackler Colloquium: at the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of Lactobacillus iners AB-1. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108 (1): 4688–4695.*
18. *Zozaya-Hinchliffe V, Lillis R, Martin DH, Ferris MJ. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. J Clin Microbiol. 2010; 48: 1812–1219.*
19. *Chaban B, Links MG, Jayaprakash TP, et al. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. Microbiome. 2014; 4 (2): 23.*
20. *Copinath S, Iwasaki A. Cervicovaginal Microbiota: Simple is Better. Immunity 2015; 42 (5): 790–791.*
21. *Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. Annu Rev Microbiol 2012; 66: 371–389.*
22. *Fredricks DN. Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota. Anaerobe. 2011; 17 (4): 191–195.*
23. *Rathod SD, Buffler PA. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. BMC Womens Health. 2014; 14: 43.*
24. *Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 253–273.*
25. *Foxman B, Muraglia R, Dietz J-P, et al. Prevalence of reccurent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. J Low Genit Tract Dis 2013; 17 (3): 340–345.*
26. *Мирзабалаева АК, Климко НН. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. СПб.: СПбМАПО, 2009: 60 с.*
27. *Richardson M, Rautemaa R. How the host fights against Candida infections. Front Biosci. 2009; 14: 4363–4375.*
28. *Donders GG, Caudron J, et al. Selfelimination of risk factors for recurrent vaginal candidasis. Mycoses 2009; 54: 39–45.*
29. *Naglik JR, Moyes D. Epithelial cell innate response to Candida albicans. Adv Dent Res 2011; 23 (1): 50–55.*

Клиндацин®Б пролонг

Бутоконазол + клиндамицин

Уникальное[1] сочетание клиндамицина и бутоконазола для эмпирической терапии бактериального вагиноза, а также грибковых и смешанных вагинитов курсом 3 дня

БЕЗ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

ЗАПАТЕНТОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ КЛИНДАМИЦИНА И БУТОКОНАЗОЛА[2]

УДОБНО

1 раз в день

БЫСТРО

курс терапии – 3 дня

НАДЕЖНО

широкий спектр антибактериального и противогрибкового действия

Новая удобная упаковка 20 г для полного курса лечения – 3 дня 3 одноразовых аппликатора

акрихин
Люди заботятся о Людях

[1] По данным сайта http://grls.rosminzdrav.ru на 06.08.2019
[2] Патент RU 2479305 C2

Информация предназначена для специалистов здравоохранения Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

30. Salusto F, Zielinski CE, Lanzavecchia A. Human Th17 subset. Eur J Immunol. 2012; 42 (9): 2215–2220.
31. Wuthrich M, Deepe GS, Klein B. adaptive immunity to fungi. Annu Rev Immunol. 2012; 30: 115–148.
32. Cheng S-C, van de Veerdonk F, Smeekens S, et al. Candida albicans dampens host defense by downregulation IL-17 production. J Immunol. 2010; 185 (4): 2450–2457.
33. Van de Veerdonk FL, Marijnissen Kullberg BJ, et al. The Macrophage Mannose Receptor Induces IL-17 in Response to Candida albicans. Cell Host Microbe 2009; 5 (4): 329–340.
34. Zipfel PF, Skerka C, Kupka D, Luo S. Immune escape of the human facultative pathogenic yeast Candida albicans. The many faces of the Candida Pra1 protein. Int J Med Microbiol 2011; 301 (5): 423–430.
35. Sivasubramanian G, Sobel JD. Refractory urinary tract and vulvovaginal infection caused by Candida krusei. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2009; 20: 1379–1381.
36. Esim Buyukbayrak E, Kars B, Karsidag AY, Karadeniz BI, Kaymaz O, Gencer S, Pirimoglu ZM, Unal O, Turan MC. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. Arch Gynecol Obstet. 2010; 282 (5): 515–519.
37. Погосян Ш. М., Межевитинова Е. А., Абакарова П. Р., Донников А. Е., Муравьева В. В. Профиль экспрессии генов иммунного ответа во влагалище женщин при комплексной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Гинекология 2017; 19 (3): 49–54.
38. Liu MB, Xu SR, He Y, et al. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. PLoS One 2013; 8 (11).
39. Долго-Сабурова Ю.В., Мирзабаллаева А.К., Климко Н.Н. О проблеме резистентности возбудителей рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Гинекология 2014; 16 (1): 110–114.
40. Гомберг МА. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные. Росс вестн акушгин 2010; 2: 28–31.
41. Kenyon C, Colebunders R, Cruciti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209 (6): 505–523.
42. Aldunate M, Srbinovski D, Hearps AC, et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. Front Physiol. 2015; 6: 164.
43. 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; 59 (2): 141–143.
44. Mirmonsef P, Gilbert D, Zariffard MR, et al. The effects of commensal bacteria on innate immune responses in the female genital tract. Am J Reprod Immunol 2011; 65: 190–195.
45. Donders G, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, Van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. BJOG. 2009; 116 (10): 1315–1324.
46. Chohan VH, Baeten J, Benki S, et al. A prospective study of risk factors for herpes simplex virus Type 2 Acquisition among highrisk HIV1 Seronegative Kenyan Women. Sex Transm Infect 2009; 85: 489–492.
47. Bunge KE, Beigi RH, Meyn LA, et al. The effcacy of retreatment with the same medication for early treatment failure of bacterial vaginosis. Sex Transm Dis 2009; 36: 711–713.
48. Bilardi JE, Walker S, Temple-Smith M, McNair R, Mooney-Somers J, Bellhouse C, Fairley CK, Chen MY, Bradshaw C. 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; 8 (9): e74378.
49. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, et al. Bacterial vaginosis: synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. Mil Med Res. 2016; 3: 4.
50. Атрошкина М. Е., Ильина Е. Н., Плахова К.И. Разработка ДНК-биочипа для исследования микробных сообществ. Молекулярная медицина 2009; 3: 23–31.
51. Rampersaud R, Planet PJ, Randis TM, et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by Lactobacillus iners. J Bacteriol 2010; 193: 1034–1041.
52. Усова М. А. Клинико-диагностические аспекты дисбиоза влагалища и терапия бактериального вагиноза у женщин в ранние сроки беременности. Автореф дисс … канд мед наук. Самара, 2010; 24 с.
53. Hay P. Reccurent bacterial vaginosis. Curr Opin Infect Dis. 2009; 22 (2): 120.
54. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of probiotic capsules for reccurent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203 (2): 120.
55. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщины. Клинические рекомендации РОАГ. М., 2013; 47 с.
56. Прилепская В. Н., Мирзабаллаева А. К., Кира Е.Ф. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М., 2013; 1–24.
57. De Backer E, Dubreuil L, Brauman M, Acar J, Vaneechoutte M. In vitro activity of secnidazole against Atopobium vaginae, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. Clin Microbiol Infect. 2010, 16: 470–472.
58. Рахматулина Р.М., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с Atopobium vaginae: современные принципы диагностики и терапии. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 88–92.
59. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. Cochrane Database of Syst Rev 2009, Issue 3: CD006055.

Для цитирования. Кузнецова И.В. Диагностика и терапия смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология».— 2019.— Т. 3.— 25 (400).— С. 29–36.

Производство БАДов: полная готовность

В Москве в рамках XI Международной конференции «Что происходит на фармацевтическом рынке?» глава евразийского подразделения фармацевтической компании «Босналек» Валентина Бучнева и директор ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Владислав Шестаков обсудили вопросы качества российских и зарубежных лекарств.

Руководитель ФБУ рассказал, что по итогам 1640 проверок иностранных производителей на соответствие стандартам надлежащей производственной практики выдано более 540 отказов в выдаче сертификатов GMP. Лидерами по получению отказов в выдаче заключений соответствия GMP стали производители лекарств из Индии и Китая — основных стран-поставщиков фармацевтических субстанций для мирового рынка.

Владислав Шестаков отметил, что возможности большинства производителей лекарств не позволяют проводить глубокую экспертизу качества используемых субстанций. Поэтому инициатива Ассоциации фармацевтических производителей ЕАЭС и ряда отечественных компаний по обязательной GMP-инспекции не только производителей лекарств, но и поставщиков фармсубстанций на соответствие стандартам является обоснованной и полностью поддерживается российскими экспертами.

В ответ на комментарий Валентины Бучневой о том, что для российского фармрынка не менее остро стоит проблема качества биологически активных добавок, активно продвигаемых аптечными сетями зачастую в качестве замены лекарственных средств, Владислав Шестаков признал недостаточное внимание регуляторов к контролю за производством биологически активных добавок. «Если задача по контролю за соблюдением надлежащих практик производства БАДов будет поставлена государством, мы готовы подключиться к формированию инспекторского блока»,— отметил он.