

# Вульвовагинальные инфекции: проблемы патогенеза, диагностики и лечения

И.В.Кузнецова<sup>✉</sup>, Ю.Б.Успенская, В.А.Капительный

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Вульвовагинальные инфекции (ВВИ) остаются одной из самых актуальных проблем современной гинекологии. Высокая распространенность инфекционных поражений влагалища, частые рецидивы, влияние ВВИ на функции репродуктивной системы, повышение риска гинекологических заболеваний и акушерских осложнений – все это побуждает к поиску эффективных методов коррекции и профилактики нарушений шеечно-вагинальной микроэкологии. Самыми частыми причинами патологических выделений из половых путей в мире считаются бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз и трихомониаз. В обзоре рассматриваются вопросы диагностики и лечения частых ВВИ.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, кандидоз, трихомониаз, лечение вульвовагинальных инфекций.

<sup>✉</sup>ms\_smith@list.ru

**Для цитирования:** Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Капительный В.А. Вульвовагинальные инфекции: проблемы патогенеза, диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 81–87.

## Vulvovaginal infections: problems of pathogenesis, diagnosis and treatment

I.V.Kuznetsova, Yu.B.Uspenskaya, V.A.Kaptilny

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Vulvovaginal infections (VVI) remain one of the most urgent problems of modern gynecology. The high prevalence of infectious lesions of the vagina, frequent relapses, the impact of the VVI on the function of the reproductive system, increasing the risk of gynecological disease and obstetric complications – all of this encourages the search for effective methods of correction and prevention of violations of cervicovaginal microecosystem. The most common causes of abnormal discharge from the genital tract in the world are considered to be bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomoniasis. The review deals with the diagnosis and treatment of common VVI.

**Key words:** bacterial vaginosis, candidiasis, trichomoniasis, the treatment of vulvovaginal infections.

<sup>✉</sup>ms\_smith@list.ru

**For citation:** Kuznetsova I.V., Uspenskaia Iu.B., Kaptilnyi V.A. Vulvovaginal infections: problems of pathogenesis, diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 81–87.

Об участии микроорганизмов в жизнедеятельности организма человека еще в конце XX в. говорил отечественный биолог и патолог, один из основоположников эволюционной эмбриологии, иммунологии и микробиологии, нобелевский лауреат И.И.Мечников, впервые употребивший термин «биоупленки из сотен видов организмов, покрывающих как перчаткой кожу и слизистые оболочки организма». Исследования последних лет значительно обогатили наши представления о роли микробиоты человека как в поддержании здоровья, так и развитии патологических процессов. Взаимодействие нормальной микрофлоры с организмом человека можно определить как эволюционно сложившиеся симбиотические отношения, в основе которых лежат взаимосвязанность и взаимозависимость. Нарушение биологического баланса между организмом человека и его микрофлорой может служить маркером внутреннего неблагополучия на фоне эндогенных патологических процессов и под воздействием изменяющихся факторов окружающей среды [1]. С другой стороны, микробные сообщества, объединенные в биоупленки, представляют собой своеобразный «барьер», обеспечивающий взаимодействие между макроорганизмом и внешней средой.

Как показали результаты недавно завершившегося крупномасштабного проекта «Микробиом человека» [2], в организме здорового человека обитают свыше 10 тыс. видов микроорганизмов. При этом численность клеток бактерий, населяющих человека, многократно превышает число его собственных клеток, на долю которых приходится лишь 10%. Таким образом, на 90% клеточный состав организма представлен бактериями [3], и эта масса микроорганизмов суммарно несет в 360 раз больше генетической информации, чем собственные клетки человека.

Функции микрофлоры в физиологии и поддержании гомеостаза человека многогранны. Защитная, иммуногенная, метаболическая, детоксикационная, генетическая, трофическая, энергетическая функции далеко не завер-

шают список важных свойств бактерий, что позволяет говорить о невозможности поддержания нормальной жизнедеятельности организма без стабильного состояния микробиоты и рассматривать ее как незаменимый орган, присущий человеческому телу. Соответственно, и нарушения микрофлоры в разных биотопах, несмотря на существенные отличия в качественном и количественном составе, нельзя рассматривать в отрыве от всего организма. К настоящему времени доказана взаимосвязь дисбиотических нарушений с развитием сахарного диабета, ожирения, воспалительных заболеваний кишечника, аллергии, сердечно-сосудистых аутоиммунных онкологических заболеваний. В акушерстве и гинекологии очевидна связь между вульвовагинальной инфекцией (ВВИ), воспалительными заболеваниями тазовых органов и акушерскими осложнениями. Однако и за пределами очевидного, вне всяких сомнений, существуют патогенетические цепочки, объединяющие проблемы микро- и макроорганизмов.

Разные индивидуумы обладают строго индивидуальной и чрезвычайно изменчивой микрофлорой, специфичной на уровне штаммов и зависящей от множества факторов, включая влияние внешней среды, питание, генетические и даже этнические особенности [4]. Особую микроэкологическую нишу представляет собой микробное население женских половых путей, которое подвергается изменениям даже внутри одного организма и подчинено влиянию не только описанных факторов, но и гормональных воздействий, также меняющихся в зависимости от возраста и статуса репродуктивной системы.

Влагалищная микрофлора взрослой женщины рассматривается в настоящее время как эволюционно сложившаяся экологическая ниша, образованная комплексом многообразных микробных сообществ. В вагинальном биотопе преобладают облигатные и факультативные анаэробные микроорганизмы и существенно меньше представлены аэробные бактерии. Наряду с индигенными (постоянно обитающими, резидентными) микроорганизмами во вла-

галищной экосистеме присутствуют и транзиторные (случайные, аллохтонные) патогенные или условно-патогенные микробы.

Главными представителями нормальной микрофлоры влагалища взрослой женщины являются лактобактерии (*Lactobacillus*), которые благодаря свойствам факультативных и строгих анаэробов отнесены к микроаэрофилам. Эти особенности метаболизма позволяют лактобактериям существовать в средах со сниженной концентрацией кислорода. Группа лактобактерий гетерогенна и объединяет множество штаммов, обладающих разными биохимическими свойствами: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus cellobiose*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus salivarius* и т.д. К настоящему времени описано около 120 штаммов лактобацилл, и более 20 из них обитают во влагалище. Содержание лактобацилл во влагалищном секрете составляет  $10^8$ – $10^9$  КОЕ/г. В основном у конкретной женщины доминирует один из видов, чаще *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* или *L. gasseri*. Другие штаммы встречаются реже, в меньших титрах и, как правило, относятся к новым флотипам [5, 6].

Влагалищная микрофлора представляет собой динамическую экосистему и изменяется не только на протяжении жизни женщины, но и даже в течение одного менструального цикла. Присутствие во влагалище крови и десквамированных клеток эндометрия в первые дни менструального цикла приводит к повышению вагинального pH, снижению роста лактобацилл и увеличению доли облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов (*Prevotella timonensis*, *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia amnionii*, *Gardnerella vaginalis*). В соответствии с циклическими колебаниями уровней эстрогенов изменяется и содержание гликогена в эпителии влагалища с максимальным его накоплением в середине и II фазе цикла. В соответствии с этим после окончания менструальных выделений содержание молочной кислоты и лактобацилл постепенно увеличивается, а вагинальный pH снижается до нормальных значений. Однако, несмотря на относительные колебания своей численности, лактобактерии доминируют во влагалищном микробном сообществе во все фазы цикла [7].

Помимо лактобактерий представителями нормальной влагалищной микрофлоры являются бифидобактерии (*Bifidobacterium*). Положительные свойства бифидобактерий как представителей кишечного микробиома хорошо изучены, однако их роль в составе влагалищной микрофлоры до конца не ясна. Возможно, бифидобактерии благодаря их способности к кислотопродукции оказывают протективную роль аналогично лактобактериям. Помимо этого именно бифидобактерии участвуют в становлении кишечной микрофлоры, пищеварении и формировании иммунных реакций на ранних этапах развития ребенка, и их присутствие во влагалище матери может быть определяющим для заселения кишечника новорожденного [8].

### Механизм действия

Лактобактерии играют ключевую роль в формировании нормальной вагинальной среды благодаря реализации нескольких механизмов, предохраняющей от инвазии или избыточного роста патогенных видов [9]. Для достаточного присутствия лактобактерий во влагалище необходима адекватная эстрогенная насыщенность тканей. Под влиянием эстрогенов в вагинальном эпителии вырабатывается гликоген, который при слущивании клеток становится питательным субстратом для лактобактерий. В результате метаболизма гликогена образуется молочная кислота, которая определяет низкую pH вагинальной среды на уровне 3,8–4,5, ограничивающую рост кислотонеустойчивых бак-

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

Помимо этого лактобациллы производят органические кислоты, биосурфактанты и аргининдеаминазы, что наряду со специфическими рецепторами обеспечивает им способность к адгезии к влагалищному эпителию, агрегации и таким образом – образованию защитных биопленок. Среди лактобактерий, населяющих влагалище, наибольшими способностями к образованию биопленок обладают микроорганизмы комплекса *Lactobacillus acidophilus*. Разные штаммы лактобацилл различаются по своей способности к ауто- и коагрегации с другими микроорганизмами. У *L. acidophilus* максимально выражены свойства к аутоагрегации и крайне низка способность к коагрегации с патогенами. С другой стороны, *L. delbrueckii* обладает способностью к коагрегации с *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Коагрегация между лактобациллами и патогенными клетками не означает риска инфекции, напротив, она создает барьер, препятствующий адгезии патогенов к эпителию, что является одним из важных механизмов противомикробной защиты [10].

Еще один механизм, противодействующий развитию дисбиотических вагинальных нарушений, состоит в выработке лактобактериями соединений, содержащих активные формы кислорода: супероксидный радикал и перекись водорода. Повреждение клеточной стенки транзиторных микроорганизмов этими химически реактивными веществами и выделение кислорода препятствуют контаминации влагалища анаэробными бактериями. При этом сами лактобациллы имеют систему антиоксидантных ферментов, защищающих их от повреждения собственными активными формами кислорода. Однако указанный защитный механизм неэффективен в отношении патогенной аэробной микрофлоры и *Candida*. Кроме того, лактобактерии различаются по своей способности к синтезу  $H_2O_2$ . К наиболее активным продуцентам  $H_2O_2$  относятся представители комплекса *L. acidophilus* – *L. crispatus* и *L. jensenii*. Преобладание во влагалище *L. acidophilus*, не являющихся активными производителями  $H_2O_2$  (*L. iners* и *L. gasseri*), ассоциировано с высокой частотой возникновения и рецидивов дисбиотических нарушений влагалища, связанных с анаэробной инфекцией [11, 12]. Качественные особенности некоторых штаммов лактобацилл, например уникального генома *L. iners*, позволяющего им питаться не только гликогеном и выживать в условиях смещенного баланса вагинальной микрофлоры, ослабляют защитные барьеры биопленки и создают условия для развития патогенных микроорганизмов [13, 14].

### Причины

Целый ряд внешних по отношению к микрофлоре влагалища факторов может также стать причиной ее дисбаланса. К этим факторам относятся низкая эстрогенная насыщенность тканей, активность сексуальной жизни, использование гормональных, внутривлагалищных и внутриматочных контрацептивов, соматическая и эндокринная патология, антибактериальная, иммуносупрессивная терапия, иммунодефицитные состояния, недостаточность мышц тазового дна, нарушения гигиены. Уменьшение по разным причинам числа лактобактерий во влагалище predisposes к возникновению вагинальной инфекции.

Первым этапом дисбиотических нарушений влагалищного биотопа становится патологическая обсемененность,

при которой в отсутствие клинических симптомов микробиологически обнаруживается повышение уровня транзитных микроорганизмов со снижением содержания лактобактерий. Нарушения в вагинальном биоценозе могут быть обусловлены инфекциями, передаваемыми половым путем, и в этих случаях вагинит классифицируется как специфический. Возбудителями специфических вагинитов становятся *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*, или избыточный рост, либо повышение вирулентности представителей нормальной влагалищной микрофлоры, таких как *Escherichia coli* [15]. Изменения в составе влагалищной микрофлоры не всегда свидетельствуют о наличии или скором развитии заболевания. Появление симптомов зависит от вирулентности и численности доминирующего микроорганизма [16], а также реакции на них системы врожденного и приобретенного иммунитета хозяина.

Наиболее частыми ВВИ бактериальной этиологии сегодня признаны: 1) бактериальный вагиноз – БВ; 2) кандидозный вульвовагинит; 3) трихомониаз; 4) хламидийный вульвовагинит; 5) аэробный вагинит.

Самым распространенным нарушением микробиоты влагалища, сопровождающимся лейкоцитозом, является БВ – полимикробное состояние, которое характеризуется снижением численности и изменением свойств лактобацилл и почти 1000-кратным увеличением числа других, преимущественно анаэробных, микробов [17]. Среди микроорганизмов, ассоциированных с развитием БВ, 1-е место занимает *G. vaginalis*, *A. vaginae* и *Mobiluncus*. *G. vaginalis* – главный представитель нормальной влагалищной экосистемы у девочек и может присутствовать в вагинальной микрофлоре здоровой взрослой женщины. Инфекционный процесс развивается при значительном увеличении и преобладающем росте *G. vaginalis*, вытесняющей лактобациллярную микрофлору. В процессе своей жизнедеятельности *G. vaginalis* вырабатывает ряд субстратов, которые проявляют цитотоксическую активность в отношении эпителиальных клеток влагалища [18]. Интенсивный цитолиз приводит к избытку углеводов, расщепление которых в этих условиях идет по пути маслянокислого брожения и образования короткоцепочечных жирных кислот. Это еще больше усиливает деструкцию эпителиальных клеток, защелачивает среду и одновременно препятствует развитию воспалительной реакции [19, 20]. Подобно лактобациллам, *G. vaginalis* создают свою биопленку, в которой комфортно существуют *L. iners*, вносящие свой вклад в цитотоксический эффект продукцией холестеринзависимого цитолизина, которая в 6 раз увеличивается в условиях недостаточной кислотности [21]. Все это значительно затрудняет терапию инфекции и повышает риск ее персистенции и рецидивов, встречающихся у 25–70% пациенток в течение первых 6 мес после окончания лечения [22–24].

Фактором, повышающим риск рецидивов БВ, считается также бактериальный состав патогенов. Пациентки, у которых обнаруживаются и *A. vaginae*, и *G. vaginalis*, имеют 83% риск рецидива БВ, а при моноинфекции *G. vaginalis* – 38% [25, 26]. Та же закономерность отмечается и в отношении микробных ассоциаций в составе биопленки при рецидивирующем БВ: более чем в 90% случаев присутствуют *A. vaginae* и *G. vaginalis* [27].

Распространенность БВ чрезвычайно высока. Так, ежегодно в США регистрируется около 1 млн его новых случаев. Значимость БВ определяется не только высокой заболеваемостью, но и повышением риска акушерских и гинекологических осложнений. У беременных женщин наличие БВ связано с ростом частоты самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, послеродового эндометрита, послеабортного сепсиса [28]. Наконец, связь рецидивирующего БВ со значительным ухудшением качества жизни [29] требует внимания к его диагностике и лечению как самостоятельной проблемы.

### Критерии диагностики

Для постановки диагноза БВ рекомендуют использовать диагностические критерии Амсея, Ньюджента и Хей–Айсона.

Согласно критериям Амсея диагноз БВ может быть установлен при наличии у женщины по крайней мере 3 из 4 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% раствора гидроксида калия.
4. Выявление «ключевых клеток» при микроскопическом исследовании.

Лабораторные критерии БВ, предложенные Ньюджентом, основаны на применении балльной системы оценки трех бактериальных морфотипов, обнаруженных в мазках влагалищного отделяемого, окрашенных по Граму (см. таблицу).

Наиболее удобными в применении и в то же время информативными являются критерии Хей–Айсона, так же, как и критерии Ньюджента, оценивающие результаты микроскопии мазков, окрашенных по Граму.

- 0-я степень – в мазках обнаруживают только эпителиальные клетки, лактобациллы отсутствуют (обычно в результате проведенной антибактериальной терапии);
- 1-я степень (нормоценоз) – преобладают морфотипы лактобацилл;
- 2-я степень (промежуточный тип) – смешанная микрофлора, лактобациллы в небольшом количестве, обнаруживаются морфотипы *Gardnerella* spp. или *Mobiluncus*;
- 3-я степень (БВ) – в микрофлоре преобладают морфотипы *Gardnerella* spp. или *Mobiluncus*, ключевые клетки, лактобацилл немного или они отсутствуют;
- 4-я степень (аэробный вагинит) – лактобацилл нет, присутствует аэробная микрофлора.

Характерным для БВ является отсутствие реакций иммунного ответа с развитием воспалительного процесса.

Критерии диагностики БВ по Ньюдженту (R. Nugent и соавт., 1991)

Баллы	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	Нет морфотипов	Нет морфотипов
1	5–30	1	1–4
2	1–4	1–4	5–30 и более
3	1	5–30	
4	Нет морфотипов	Более 30	

Число баллов в диапазоне 0–3 соответствует нормоценозу, 4–6 баллов – промежуточному состоянию микрофлоры, 7 баллов и более – БВ.

Это отражается на отсутствии микроскопических признаков воспаления и отличает БВ от других видов ВВИ, которые в симптомной форме всегда сопровождаются вагинитом, в том числе от второго по распространенности инфекционного заболевания влагалища – вульвовагинального кандидоза (ВВК).

Кандидоз представляет обширную группу поражений покровных тканей организма, связанных с избыточным ростом грибов рода *Candida*. Варианты кандидоза классифицируют по локализации, а также степени поражения – ВВК относится к поверхностным кандидозам, отличающимся более благоприятным течением по сравнению с инвазивной кандидозной инфекцией [30, 31]. Выделяют неосложненный ВВК – эпизоды легкого или умеренной тяжести вагинита, вызванные *C. albicans*, повторяющиеся не чаще, чем 3 раза в год, у лиц с нормальным иммунным статусом. Тяжелые вагиниты, наличие не-*albicans* инфекции, рецидивирующий ВВК (РВВК) и возникновение заболевания у лиц с нарушенным иммунитетом объединяют в понятие «осложненный ВВК».

В большинстве случаев при ВВК идентифицируется один вид грибов, и только у 2–5% женщин как с осложненным, так и неосложненным типом заболевания в вагинальной культуре обнаруживаются 2 вида кандид и более [32]. В США, Европе, Австралии и России наиболее часто определяется *C. albicans* (76–89%), далее следует *Candida glabrata* (7–16%) [32], а общая доля не-*albicans* видов, связанных с ВВК, колеблется в пределах от 11 до 24%. Более высокая доля не-*albicans* видов характеризует женщин с РВВК – от 32 до 40% [32]. Однако колонии одного и того же вида грибов неоднородны: фенотипические переключения способствуют формированию множества разновидностей, отличающихся по свойствам, в том числе имеющих разную вирулентность [33], которая может определять частоту клинических рецидивов инфекции.

Факторами высокого риска ВВК и РВВК становятся состояния, при которых создаются условия, благоприятствующие жизнедеятельности и размножению *Candida*. К ним относятся: 1) применение антибиотиков; 2) неконтролируемый диабет; 3) изменения гормонального гомеостаза; 4) генетическая предрасположенность (J.Sobel, 2007) [34].

Антибиотики нарушают равновесие бактериальной микрофлоры во влагалище и желудочно-кишечном тракте, способствуя тем самым избыточному росту *Candida*. После применения антибиотиков повышение вагинальной колонизации грибами рода *Candida*, особенно *C. albicans*, увеличивается на 10–30%, и ВВК возникает в 28–33% случаев [34].

Чувствительность к *Candida*-инфекции тесно взаимосвязана с эстрогенной чувствительностью, и ВВК часто ассоциирован с теми периодами жизни, которые проходят под знаком эстрогенных влияний, т.е. репродуктивными годами и беременностью [34]. Вероятно, именно этот факт мешает экстраполировать данные, полученные *in vitro* на модели реконструированной эпителиальной ткани влагалища, в реальную клиническую практику [35, 36]. Обилие питательных субстратов на фоне гиперэстрогенных состояний, обуславливающих активную пролиферацию влагалищного эпителия с накоплением гликогена, становится хорошей платформой для развития грибковой инфекции, и аналогичная ситуация возникает на фоне гипергликемии как при нарушениях углеводного обмена, так и высокоуглеводной диете. Вместе с тем разные заболевания и состояния, связанные с нарушением обмена веществ или изменением гормонального статуса, всегда сопровождаются перестройкой иммунной системы. Иммунный ответ макроорганизма – ключевой элемент патогенеза ВВК [37], поэтому измененный иммунный статус даже при физиологических состояниях, таких как беременность, дает основание считать возникший ВВК осложненным.

Беременные женщины представляют особо уязвимый контингент по развитию ВВИ, а распространенность ВВК у беременных превышает таковую у небеременных в 2–4 раза [38].

Генетическая предрасположенность к кандидозу рассматривается с разных позиций, в том числе с точки зрения адгезивных способностей инфекта. Подобно другим микроорганизмам, *Candida* 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, влагалищных контрацептивов длительного применения (в том числе гормональных) и защищает изоляты *Candida* от действия антимикотиков. Длительное нахождение этих, по сути, «инородных тел» способствует их быстрой колонизации патогенами и превращает их в резервуар возбудителей генитальной инфекции. В дополнение к этому эстрогены, содержащиеся в контрацептивном кольце, способствуют трансформации *Candida* в гифы и определяют более частое возникновение ВВК даже по сравнению с частотой заболевания при приеме оральных форм гормональных контрацептивов [39]. Однако для формирования биопленки наличие инородного тела не обязательно – они легко образуются и на поверхностях слизистых оболочек, создавая условия для сохранения грибковой инфекции [40]. Примерно в 20–34% случаев РВВК биопленки являются полимикробными и кроме *Candida* содержат такие патогенные микроорганизмы, как *Streptococcus agalactiae* или *G. vaginalis* [41], что требует изменения клинического диагноза (варианты микстинфекции) и подбора многоцелевой терапии.

Диагностика ВВК базируется на микроскопии влагалищного мазка, причем при обработке его 10% гидроксидом калия идентификация дрожжевых клеток облегчается [34]. Измерение pH рекомендуется для исключения других инфекций, таких как БВ и трихомониаз, характеризующихся pH > 4,5 (высоким), тогда как при ВВК pH сохраняется в нормальных пределах от 4,0 до 4,5. Культуральный метод считается наиболее точным и назначается при негативных результатах микроскопии у пациенток с типичными жалобами или при подозрении на не-*albicans* ВВК. Существенной разницы между средами для выращивания культуры ВВК нет [34]. Определение антигена, серологические тесты и диагностика при помощи полимеразной цепной реакции в клинической практике не применяются [34].

Третья по частоте инфекция, связанная с патологическими выделениями из половых путей, – трихомониаз, вызываемая облигатным уrogenитальным патогеном *T. vaginalis*, – в нашей стране выявляется значительно реже, чем в странах Европы и Северной Америки, которые характеризуются сходным профилем распространенности других ВВИ. Одной из причин этого феномена следует признать недостатки диагностики: в нашей рутинной клинической практике чаще всего отсутствует возможность немедленной микроскопии влажного влагалищного мазка. Другой причиной серьезных проблем лабораторной диагностики трихомониаза становится выраженный полиморфизм трихомонад. Клиницист сталкивается с трудностями постановки диагноза, когда врач-лаборант обнаруживает в исследуемом материале атипичные формы трихомонад либо при хроническом воспалительном процессе и частых рецидивах вагинита трихомонады не устанавливаются, поскольку находятся в измененной форме. Разрешить эту проблему помогает оптимизация диагностики. Так, просматривание не 3–5, а 10 полей зрения и более увеличивает процент выявления трихомонад с 22,5 до 62,5%, а культуральный метод исследования с применением обогащенной среды Тераса позволяет повысить качество диагностики до 91,8% [42]. В случаях, когда адекватная диагно-

стика недоступна, подозрение на трихомониаз у пациентки с вагинитом может стать достаточным основанием для проведения эмпирической терапии метронидазолом.

### Лекарственная терапия

Современная этиотропная лекарственная терапия нарушений вагинального микробиома в зависимости от типа инфекционного процесса включает следующие антимикробные и антисептические средства:

- БВ: метронидазол, клиндамицин, повидон-йод, деквалиния хлорид, хлоргексидин.
- Кандидозный вульвовагинит: местные препараты – клотримазол, миконазол, бутоконазол, тиоконазол, терконазол, итраконазол, нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В, борная кислота и пероральное применение – флуконазол.
- Трихомониаз – метронидазол, тинидазол.

При наличии широких возможностей антибиотической терапии одной из масштабных мировых проблем современной медицины в последние годы стала проблема микробной резистентности к имеющемуся арсеналу лекарственных препаратов. Одной из ключевых причин возникновения антибиотикорезистентных суперштаммов микроорганизмов признана нерациональная антибиотикотерапия [43, 44]. Последствием бесконтрольного и часто необоснованного применения антибиотиков становится подавление индигенной микрофлоры с развитием нарушений микробиоценоза в разных биотопах организма, в том числе и влагалищном. В рамках гинекологической патологии это отражается во все более частом рецидивировании ВВИ и повышении в структуре доли вульвовагинитов, обусловленных условно-патогенными микроорганизмами.

Так, высокая частота рецидивов кандидозной инфекции также отчасти объясняется постепенной потерей чувствительности *Candida* ко многим современным противогрибковым средствам. Крупное исследование 593 дрожжевых изолятов показало, что резистентность к флуконазолу и флуцитозину в целом развивается нечасто (3,7% и 3% соответственно), но она значительно больше характерна для изолятов, взятых у женщин с РВВК [32]. Среди разных видов наибольшей устойчивостью к флуконазолу отличаются *C. glabrata* (15,2% резистентность и 51,8% дозозависимая чувствительность) и *Candida krusei* (41,7% резистентность и 50% дозозависимая чувствительность). Резистентность к итраконазолу наблюда-

лась у *C. glabrata* (74,1%), *C. krusei* (58,3%), *Saccharomyces cerevisiae* (55,6%), *Candida parapsilosis* (3,4%). Эти результаты позволяют рекомендовать применение эмпирической терапии азоловыми антимикотиками при неосложненном РВВК, а при РВВК – устанавливать вид *Candida*, вызвавшей вагинит [32].

Значительной является и частота рецидивов БВ: через 1 мес после лечения рецидив наблюдается у 11–29%, через 3 мес – у 30% и через год – более чем у 50% пациенток. Такая высокая частота рецидивов БВ отчасти объясняется тем, что лишь в 48% случаев после антимикробной терапии влагалище колонизируется штаммами лактобактерий, продуцирующими  $H_2O_2$ , которые создают неблагоприятные условия для существования анаэробной флоры [45]. Значит, если после те-

рапии доминируют *L. crispatus* и/или *L. jensenii*, рецидивы БВ не наблюдаются, а колонизация влагалища *L. iners* или другими штаммами лактобацилл ассоциирована с высокой частотой рецидивов БВ [46]. Поскольку состав лактобацилл у каждой женщины сугубо индивидуален, а пришельцы извне могут только помочь собственным бактериям, но не создать новую биопленку, оптимальный способ лечения БВ не должен по крайней мере наносить ущерба этим микроорганизмам.

Разумеется, в мире не прекращаются исследования новых путей лечения ВВИ. Например, создана анти-*albicans* вакцина, применение которой в эксперименте уменьшает число колоний и улучшает выживаемость как у иммунокомпетентных мышей, так и животных с ослабленным иммунным отве-

том [47, 48]. Однако клинические исследования применения новых препаратов еще не проведены, и сегодня мы используем в клинической практике все те же хорошо знакомые лекарственные средства, а вопрос рационального применения заключается в правильном выборе антимикробного препарата.

Необходимость дифференцированного подхода к лечению вагинальных инфекций нашла свое отражение в международных рекомендациях. Согласно современным международным и отечественным рекомендациям по лечению ВВИ терапия антимикробными препаратами назначается лишь при наличии клинических проявлений инфекционного воспалительного процесса во влагалище. Лабораторное обнаружение признаков вагинита и БВ в отсутствие симптомов не может считаться показанием для медикаментозного лечения. Исключение составляют пациентки с отягощенным акушерским анамнезом (невынашивание беременности, преждевременные роды) и необходимостью санации влагалища перед хирургической терапией. В этих ситуациях лечение назначается на основании результатов микроскопического исследования вагинального отделяемого [49, 50].

### Препараты комбинированного действия

Поскольку БВ и ВВК сосуществуют в 55,4–59,6% случаев [51], комплексные средства терапии ВВИ представляют особый интерес в клинической практике. К таким препаратам относятся Нео-Пенотран® и Нео-Пенотран® Форте, в состав которых входят микронизированный метронидазол, включенный в стандарты терапии БВ и трихомониаза [49], и микронизированный миконазола нитрат, обладающий антимикотической активностью. Эффективность обоих компонентов и их комплекса имеет хорошую доказательную базу [52]. Нео-Пенотран® и Нео-Пенотран® Форте отличаются дозой и режимом приема. Доза активных компонентов препарата Нео-Пенотран® в одном суппозитории меньше, чем в суппозитории Нео-Пенотран® Форте, но он применяется 2 раза 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 между двумя формами Нео-Пенотран® зависит от выраженности инфекции и ее склонности к рецидивам.

В случаях вагинитов, возникающих при участии *C. albicans*, целесообразно использование Нео-Пенотран® Форте Л, в состав которого входит лидокаин. Обезболивание при симптомных вагинитах, особенно ВВК, очень актуально, но средств, содержащих анальгетические компоненты, практически нет. Введение глюкокортикостероидов заметно облегчает тяжесть симптомов, но супрессивное воздействие их на местный иммунитет [53] чревато неблагоприятными последствиями, в частности повышением риска вирусной инфекции со всеми возможными ее исходами. Выбор иммуносупрессивных средств не показан и при БВ, поскольку это заболевание и без того сопровождается снижением воспалительной реакции. Именно поэтому Нео-Пенотран® Форте Л становится практически безальтернативным методом терапии сочетания БВ и ВВК.

Новое средство в арсенале практикующих врачей представляет собой Гайномакс, компонентами которого являются тинидазол, активный в отношении анаэробов и простейших, и антигрибковый компонент тиоконазол. Два режима применения Гайномакса – в течение недели при использовании препарата 1 раз в сутки и в течение 3 дней при двукратном приеме – имеют одинаковую клиническую и микробиологическую эффективность, а также, что очень важно, в несколько раз снижают частоту рецидивов дисбиотического процесса [54]. Еще один значимый фактор успеха терапии препаратами семейства Нео-Пенотран® и лекарственным средством Гайномакс –

устойчивость к их компонентам лактобацилл, что позволяет надеяться на восстановление нормальной влагалищной микрофлоры после элиминации возбудителей ВВИ.

### Заключение

Несмотря на определенные сложности в проведении антимикробной терапии, в настоящее время топическое лечение ВВИ становится вполне преодолимой проблемой. 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/References

- Ley RE, Lozupone C, Hamady M et al. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nature Rev Microbiol* 2008; 6: 776–88.
- Lamont R, Sobel J, Akins R, Hassan S et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011; 118 (5): 533–49.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM et al. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449 (7164): 804–10.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (Suppl. 1): 4680–7.
- 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.
- Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ et al. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22: 11–8.
- 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.
- Azad MB, Konya T, Maughan H et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013; 185: 385–94.
- Ronnqvist PD, Forsgren-Brusk UB, Grahn-Hakansson EE. Lactobacilli in the female genital tract in relation to other genital microbes and vaginal pH. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 726–35.
- Zakaria Goma E. Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability. *J Gen Appl Microbiol* 2013; 59: 425–36.
- Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ et al. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22: 11–8.
- Castro J, Henriques A, Machado A et al. Reciprocal interference between *Lactobacillus* spp. and *Gardnerella vaginalis* on initial adherence to epithelial cells. *Int J Med Sci* 2013; 10 (9): 1193–8.
- 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): 4688–95.
- 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: 1812–9.
- Lamont R, Sobel J, Akins R, Hassan S et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011; 118 (5): 533–49.
- Fredricks DN. Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota. *Anaerobe* 2011; 17 (4): 191–5.
- Анкирская А.Е. Бактериальный вагиноз. *Акушерство и гинекология*. 2005; 6: 13–6. / Ankiirskaja A.E. Bakterial'nyi vaginoz. *Akusherstvo i ginekologija*. 2005; 6: 13–6. [in Russian]
- Gelber SE, Aquilar JL, Lewis KLT, Ratner AJ. Functional and phylogenetic characterization of vaginalysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *J Bacteriol* 2008; 190: 3896–903.
- 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): 141–3.
- 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: 190–5.
- Rampersaud R, Planet PJ, Randis TM et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by *Lactobacillus iners*. *J Bacteriol* 2010; 193: 1034–41.

22. Усова М.А. Клинико-диагностические аспекты дисбиоза влагалища и терапия бактериального вагиноза у женщин в ранние сроки беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2010. / Usova M.A. Kliniko-diagnosticheskie aspekty disbioza vlagalishcha i terapiia bakterial'nogo vaginoza u zhenshchin v rannii sroki beremennosti. Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. Samara, 2010. [in Russian]
23. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22 (2): 120.
24. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (2): 120.
25. Devillard E, Burton JP, Reid G. Complexity of vaginal microflora as analyzed by PCR denaturing gradient gel electrophoresis in a patient with recurrent bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005; 13: 25–31.
26. Marrazzo JM, Thomas KK, Fiedler TL et al. Relationship of specific vaginal bacteria and bacterial vaginosis treatment failure in women who have sex with women. *Ann Intern Med* 2008; 149: 20–8.
27. 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; 198: 97–106.
28. 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; 116 (10): 1315–24.
29. Bilardi JE, 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; 8 (9): e74378.
30. 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; 470: 327–45.
31. Schaller M, Zakikhany K, Naglik JR et al. Models of oral and vaginal candidiasis based on in vitro reconstituted human epithelia. *Nat Protoc* 2006; 1: 2767–73.
32. Richter SS, Galask RP, Messer SA et al. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2155–62.
33. Srikantha T, Daniels KJ, Wu W et al. Dark brown is the more virulent of the switch phenotypes of *Candida glabrata*. *Microbiology* 2008; 154: 3309–18.
34. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007; 369: 1961–71.
35. Schaller M, Borelli C, Korting HC, Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. *Mycoses* 2005; 48: 365–77.
36. Schaller M, Korting HC, Borelli C et al. *Candida albicans*-secreted aspartic proteinases modify the epithelial cytokine response in an in vitro model of vaginal candidiasis. *Infect Immun* 2005; 73: 2758–65.
37. Richardson M, Rautema R. How the host fights against *Candida* infections. *Front Biosci* 2009; 14: 4363–75.
38. Soong D, Einarson A. Vaginal yeast infections during pregnancy. *Can Fam Physician* 2009; 55 (3): 255–6.
39. Oddsson K, Leifels-Fischer B, De Melo NR et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005; 71 (3): 176–82.
40. Sivasubramanian G, Sobel JD. Refractory urinary tract and vulvovaginal infection caused by *Candida krusei*. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 1379–81.
41. Esim Buyukbayrak E, Kars B, Karsidag AY et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282 (5): 515–9.
42. Морева Ж.Г., Щащенко В.П., Васильев М.М. К вопросу о значении атипичных форм трихомонад, выделенных у женщин с гинекологической патологией. Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты»: 229–30. / Moreva Zh.G., Sashchenko V.P., Vasil'ev M.M. K voprosu o znachenii atipichnykh form trikhomonad, vydelennykh u zhenshchin s ginekologicheskoi patologiei. Sbornik tezisov Vserossiiskogo kongressa «Ambulatorno-poliklinicheskaia praktika – novye gorizonty»: 229–30. [in Russian]
43. Turner PJ. Extended-spectrum b-lactamases. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl. 4): S273–S275.
44. Wax RG, Lewis K, Salyers AA, Taber H. *Bacterial Resistance to Antimicrobials* (2nd ed.). NW. Taylor & Francis Group: CRC Press, 2008.
45. Nyirjesy P, McIntosh MJ, Steinmetz JI et al. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal mobiluncus morphotypes in patients with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 197–202.
46. Wertz J, Isaacs-Cosgrove N, Holzman C, Marsh TL. Temporal Shifts in Microbial Communities in Nonpregnant African-American Women with and without Bacterial Vaginosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2008; 2008: 181–253.
47. Spellberg BJ, Ibrahim AS, Avenasian V et al. Efficacy of the anti-*Candida* rAls3p-N or rAls1p-N vaccines against disseminated and mucosal candidiasis. *J Infect Dis* 2006; 194: 256–60.
48. Spellberg BJ, Ibrahim AS, Avenissian V et al. The anti-*Candida albicans* vaccine composed of the recombinant N terminus of Als1p reduces fungal burden and improves survival in both immunocompetent and immunocompromised mice. *Infect Immun* 2005; 73: 6191–3.
49. Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS. European IUSTI. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge 2011. *Int J STD AIDS* 2011; 22 (8): 421–9.
50. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59 (RR-12): 1–110.
51. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS* 2008; 22: 1493–501.
52. Brown JM, Hess KL, 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; 121 (4): 773–80.
53. Kirjavainen P, Pautler S, Baroja ML et al. Aberrant vaginal microbiota and IL-12 skewed cytokine production by antigen-presenting cells are characteristic of women prone to urinary tract infections. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 16 (1): 29–36.
54. Cagayan S, Bravo SL, Fallarme A. Randomized, single-blind, one center trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3 day versus 7 day treatment of Gynomax in vaginitis treatment. Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology & Infertility. Beijing, China, 2009. p. 12–5.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кузнецова Ирина Всеволодовна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НОЦ женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ms\_smith@list.ru

**Успенская Юлия Борисовна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НОЦ женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

**Капильный Виталий Александрович** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НОЦ женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова