

# Аэробный вагинит: терминологические новости и выбор эмпирической терапии

И.В. Кузнецова<sup>1</sup>, Е.В. Ших<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт профессионального образования

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Медицинские аспекты здоровья женщины № 5 (110), 2017.

Источник – Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак, 2016, №4 (33). Печатается с сокращениями.

Вульвовагинальная инфекция, сопровождаемая патологическими выделениями из половых путей и жалобами на чувство дискомфорта, – наиболее частый повод для обращения к гинекологу женщин всех возрастных категорий (и тема публикаций, не теряющая актуальности). Принимая решение о тактике лечения, клиницист помнит, что один из главных принципов рациональной антимикробной терапии – использование препаратов, обладающих таргетным воздействием на возбудителей. Однако на практике определение конкретных патогенов означает необходимость повторных визитов к врачу, потерю времени, а иногда (если пациентка не испытывает значительных неудобств) и вовсе отказ от лечения. Именно поэтому так распространена эмпирическая терапия, основанная на субъективной трактовке симптомов и предположениях о чувствительности микробных агентов.

Вместе с тем реальность часто бывает совсем не такой, какой кажется на первый взгляд даже самому опытному специалисту: вместо вагиноза – неспецифическое воспаление влагалища, симптомы кандидоза маскируют микст-инфекцию, а аэробный вагинит обусловлен смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой.

Известно, что среди вульвовагинальных инфекций преобладают бактериальный вагиноз (40–50%), кандидозный вульвовагинит (17–39%) и трихомонадный вагинит (15–20%). Однако воспалительные изменения влагалища и вульвы вызывают не только трихомонады и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, но и ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов.

При определенных условиях снижение численности лактобактерий и повышение pH вагинального секрета приводят к росту аэробной микрофлоры, а не анаэробной, как при бактериальном вагинозе. Наиболее частые представители аэробных вагинальных микроорганизмов – грамположительные *Streptococcus spp.* (58,7–86,4%), *Enterococcus spp.* (78,3%), *Staphylococcus aureus* (41,7%) и коагулазонегативные стафилококки (37,4%); из числа грамотрицательных преобладает *Escherichia coli* (23%). Ассоциированное с ними воспалительное заболевание влагалища носит название аэробного вагинита.

В русскоязычной литературе для обозначения инфекционного воспаления влагалища, обусловленного действием условно-патогенных микробов, применяют термин «неспецифический вагинит».

Хотя при этом выявляют не только аэробную, но и анаэробную микрофлору, диагнозы «аэробный вагинит» и «неспецифический вагинит» считают эквивалентными. Следует понимать, что основа для идентификации того или иного патологического состояния влагалища – наличие или отсутствие воспаления, а характер дисбиотических изменений принимают во внимание только во вторую очередь. Соответственно при наличии воспаления в присутствии как чисто аэробной, так и смешанной аэробно-анаэробной микрофлоры все равно уместен диагноз аэробного или неспецифического вагинита, а при отсутствии воспаления – бактериального вагиноза.

Причины разного воспалительного ответа слизистой оболочки влагалища на аномальную микрофлору – предмет для отдельного изучения, точный ответ на этот вопрос пока не найден. Есть основания полагать, что сценарий, по которому разовьются патологические изменения, зависит от того, кто из условных патогенов первым успеет биохимически «пометить территорию».

Известно, что даже при минимальных отклонениях от нормального состава вагинальной микробиоты возникают изменения уровней цитокинов.

Эпителиальные клетки влагалища экспрессируют рецепторы (toll-like, TLR; MD-2; главного комплекса гистосовместимости, МНС), инициирующие клеточные иммунные реакции. При распознавании патогенов рецепторами в норме происходит активация иммунных клеток, которые начинают продуцировать множество различных цитокинов и хемокинов, замедляющих или останавливающих репликацию микробов (запускается «цитокиновый каскад»: выработка одного цитокина стимулирует продукцию клеткой-мишенью другого цитокина).

Именно так и выглядит воспалительный ответ при аэробном вагините – в отличие от бактериального вагиноза (уровень интерлейкинов [ИЛ] 6 и 8 в первом случае значительно выше). По всей видимости, причиной различий может быть способность анаэробов (преобладающих при бактериальном вагинозе) к продукции короткоцепочечных жирных кислот, ингибирующих выработку провоспалительных цитокинов, что влияет на миграцию иммунных клеток и фагоцитоз, индуцирует апоптоз нейтрофилов.

Если анатомия наружных половых органов сохранена и доступ воздуха к слизистой оболочке половых органов минимален (как и должно быть в репродуктивный период), при дисбиозе чаще формируется бактериальный вагиноз, поскольку пресловутые короткоцепочечные жирные кислоты, помимо наличия специфического неприятного запаха, прерывают формирование иммунновоспалительной реакции. Однако так бывает далеко не всегда.

Врачи нередко акцентируют внимание на трех наиболее часто встречающихся состояниях: бактериальном вагинозе, вульвовагинальном кандидозе и трихомонадном вагините, – воспринимаемые при этом неспецифический вагинит как редкое заболевание.

Это несправедливое и опасное пренебрежение – аэробный вагинит диагностируют у 4,3–10,5% небеременных пациенток репродуктивного возраста, у 13,1% беременных и у 23,7% женщин с патологическими вагинальными выделениями. Ему подвержены пациентки всех возрастных групп – от препубертата до постменопаузы, а пик заболеваемости приходится на возраст от 21 до 30 лет. У девочек в препубертате и у женщин в постменопаузе именно атрофический вагинит с частым присоединением аэробной инфекции занимает первое место в структуре инфекционных болезней влагалища.

Не представляя, на первый взгляд, серьезной угрозы здоровью, аэробный вагинит не только снижает качество жизни

(иногда значительно, например при тяжелом десквамирующем воспалении), но и отягощает репродуктивный прогноз, а также повышает риск гинекологических заболеваний. Ему часто сопутствует цервицит, а по сравнению с нормальным состоянием влагалища, бактериальным вагинозом, кандидозом или трихомонозом при рецидивирующей аэробной инфекции достоверно повышена частота тяжелых интраэпителиальных поражений шейки матки. При десквамирующих вагинитах растет риск заражения ВИЧ и урогенитальными инфекциями.

У женщин репродуктивного возраста возможно последующее инфицирование эндометрия и формирование хронического эндометрита, более чем в 70% случаев обусловленного патогенами смешанного состава. Те или иные нарушения влагалищной микробиоты, в т.ч. и аэробный дисбиоз, ухудшают результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Особого внимания заслуживает неспецифический вагинит в связи с риском акушерских осложнений. Так, наличие в I триместре беременности вагинального воспаления, обусловленного аэробной микрофлорой, повышает риск преждевременных родов и неблагоприятных перинатальных исходов. В этом случае причины более высокой вероятности преждевременных родов, по-видимому, аналогичны таковым при бактериальном вагинозе и отчасти объяснимы высоким уровнем сиалидазной (нейраминидазной) активности клеток, характерной как для вагиноза, так и для аэробного вагинита. Кроме того, в вагинальном отделяемом у родильниц с септическими послеродовыми осложнениями определяют различные ассоциации грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Аэробный вагинит может быть диагностирован как изолированно, так и в сочетании с вульвовагинальным кандидозом (в 38,1% наблюдений), анаэробной микрофлорой (в 36,9%) или трихомонадным вагинитом (в 25%).

У 15–40% пациенток с вульвовагинальным кандидозом определяют бактериальную суперинфекцию (хотя, как правило, в клинической картине преобладают симптомы именно кандидоза). Для таких ситуаций характерно более упорное, рецидивирующее течение: у 20–34% женщин при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе биопленки, образованные грибами рода *Candida*, содержат *S. agalactiae* или *Gardnerella vaginalis*.

Повышенную частоту микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста определяет гормонально обусловленная чувствительность к *Candida spp.* Это создает дополнительные проблемы в акушерской практике, так как и бактериальный вагиноз, и вульвовагинальный кандидоз вносят свой негативный вклад в осложненное течение беременности, повышая риск преждевременных родов, плацентитов, хориоамнионитов, ante- и интранатального инфицирования плода. Учитывая, что вульвовагиниты часто вызываются ассоциациями разных микробов, для терапии необходимо применять комбинированные лекарственные средства, компоненты которых активны в отношении всех причинных агентов.

Выявление нескольких потенциальных возбудителей вагинита создает сложности не только в терапии, но и в диагностике. Из-за мнения, что это не самое распространенное состояние, диагноз аэробного вагинита устанавливают далеко не так часто, как следовало бы. Нацеленность врачей на бактериальный вагиноз нередко способствует неверным обозначениям аэробного вагинита как «бактериального вагиноза с воспалительной реакцией» (что выглядит, по меньшей мере, странно) или промежуточного состояния влагалищного биотопа, согласно критериям Ньюджента. Конечно, есть и объективные трудности диагностики, однако их вполне можно преодолеть, если не считать аэробный вагинит экзотикой.

Неспецифический вагинит диагностируют на основании микроскопии влагалищного отделяемого при наличии следующих признаков:

- вагинальный эпителий представлен поверхностными и промежуточными клетками, могут быть обнаружены парабазальные клетки;
- присутствует лейкоцитарная реакция разной степени выраженности (>10 лейкоцитов в поле зрения);
- общее количество микроорганизмов умеренное;
- лактобациллы отсутствуют или их количество резко снижено;
- преобладают морфотипы условно-патогенной микрофлоры – кокиформные палочки или грамположительные кокки.

Микроскопию влагалищного мазка можно считать основным методом диагностики аэробного вагинита. Культуральный метод применяют редко, главным образом с исследовательской целью или для подтверждения либо исключения кандидоза. Кроме того, можно установить наличие аэробного дисбиоза с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (при лейкоцитарной реакции это состояние трактуют как аэробный вагинит).

В рутинной клинической практике для диагностики вагинального дисбиоза и оценки необходимости лечебных вмешательств наиболее целесообразно измерять pH влагалищной среды. Тест, первоначально предложенный для диагностики бактериального вагиноза, имеет не меньшую ценность в выявлении аэробного вагинита: уровень pH превышает 4,5 у 87,5% больных с этим диагнозом.

Так, в одном из исследований у беременных с вагинальным pH 4,4–4,7 бактериальный вагиноз был подтвержден у 27% пациенток, а аэробный вагинит – у 11%, а при pH >4,7 соответствующие диагнозы были установлены у 39 и 25% женщин. Такие результаты подтверждают необходимость поиска у пациенток с повышенным pH как бактериального вагиноза, так и аэробного вагинита – этот критерий не может быть использован для дифференциальной диагностики указанных состояний.

Терапия аэробного вагинита предполагает назначение антибиотиков широкого спектра действия, к которым чувствительны потенциальные возбудители. Антисептические средства также приносят облегчение, однако не позволяют добиться долговременной элиминации патогенной микрофлоры.

Тяжелый вульвовагинит с глубоким поражением кожи вульвы, вызванный стрептококками группы В или метициллинрезистентными штаммами *S. aureus*, может потребовать системной терапии амоксициллином с клавулановой кислотой или моксифлоксацином.

В целом же при лечении локального воспаления, доступного для местной терапии, не следует назначать препараты системного действия, а лучше применять топические средства, например комплексный препарат для местной терапии Полижинакс. В его состав входят полимиксин В сульфат, неомицин сульфат и нистатин, благодаря чему препарат подходит для элиминации большинства микроорганизмов, вызывающих аэробный вагинит, кандидозный вульвовагинит и смешанные инфекции.

При любом варианте терапии необходимо предусмотреть сохранение популяции микроорганизмов, которые обеспечивают вагинальный нормоценоз, – *Lactobacillus spp.*, составляющих около 95% микробного сообщества у здоровых женщин фертильного возраста. Биопленка, формируемая лактобактериями (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus*, *L. acidophilus sensu stricto*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. gasseri*, *L. amylovorus*, *L. gallinarum* и др.), обеспечивает защиту от инфекций: в результате синтеза молочной, уксусной и пироглутаминовой кислот pH влагалищного секрета снижается до 3,7–4,5, что неблагоприятно для роста патогенной микрофлоры.

Лактобактерии продуцируют пероксид водорода, известный своими биоцидными свойствами, короткоцепочечные жирные кислоты, короткие пептиды и белки, аналогичные бактериоцинам (трансферрин, опсонины, лизоцим, лизин). Эти молекулы, связываясь с поверхностными рецепторами чувствительных бактерий, обеспечивают их лизис и гибель, стимулируют иммуногенез и индуцируют иммунный ответ.

Кроме того, *Lactobacillus* препятствуют адгезии любых патогенов к эпителию влагалища, конкурируют с ними за вагинальные рецепторы и питательные вещества, модифицируют токсины и рецепторы токсинов. Отметим, что лактобактерии сохраняют высокую резистентность к полимиксину В и неомидину. В отличие от местных препаратов, содержащих глюкокортикоиды, Полижинакс не оказывает иммуносупрессивного действия на местный иммунитет, и на фоне его применения происходит быстрое восстановление лактофлоры и функциональной активности вагинального эпителия.

Еще один клинически значимый аспект – необходимость быстрого облегчения симптомов заболевания. Полижинакс благодаря оптимальной комбинации активных и вспомогательных веществ оказывает выраженное противовоспалительное действие и способствует уменьшению симптомов вагинита с первых дней лечения. Например, диметикон из-за своей гомогенной жидкой консистенции обеспечивает быстрое и равномерное распределение содержимого капсулы по слизистой оболочке влагалища и улучшает взаимодействие активных компонентов с воспаленной слизистой оболочкой. Активные компоненты масла сои (витамины-антиоксиданты А и Е, соевый лецитин, аминокислоты, фосфолипиды) активируют репаративные процессы в слизистой оболочке влагалища и способствуют восстановлению ее функциональной активности. В совокупности диметикон и масло сои быстро облегчают дискомфорт и умеренные болевые ощущения, свойственные аэробному вагиниту.

При местном лечении антибиотиками купирование симптомов вагинита в большинстве случаев происходит за 2–3 дня, а эрадикация возбудителей – за 4–7 дней. Тем не менее при аэробном вагините, тяжелом кандидозном вагините и микст-инфекции длительность курса следует увеличить до 10–14 дней. Так, в одном из недавних исследований (Bonbot J.-M. et al., 2014) была продемонстрирована высокая эффективность 12-дневного курса терапии Полижинаксом (в 97,8% наблюдений по мнению исследователей, и в 95,7% – по мне-

нию пациенток). В случаях аэробного дисбиоза без клинико-лабораторных симптомов воспаления с целью подготовки к внутриматочным вмешательствам и гинекологическим операциям, к беременности и родам рекомендовано назначить 6-дневный профилактический курс.

Азолы (клотримазол) признаны средствами второй линии для местного лечения кандидоза при беременности (как по показателям безопасности, так и в связи со снижением чувствительности микроорганизмов). Устойчивость к азоловым антимикотикам растет довольно медленно, поэтому им принадлежит звание средств первого выбора при вульвовагинальном кандидозе, обусловленном *C. albicans*, у небеременных (штаммы *C. krusei* всегда резистентны к азолам, а *C. glabrata* отличает дозозависимая чувствительность или полная резистентность). Между тем биопленки, содержащие *C. non-albicans*, часто создают условия для сохранения грибковой инфекции и ее рецидивов и с трудом поддаются терапии. Учитывая, что по некоторым данным за последние 20 лет этиологическая значимость *C. non-albicans* возросла в 2–4,5 раза (с 8 до 35%), имеет смысл комбинировать лечение азолами с местным назначением полиеновых антимикотиков.

Спектр действия нистатина включает не только *C. albicans*, но и *C. non-albicans*-популяции. При выявлении *C. non-albicans* рекомендуемая суточная доза нистатина составляет 100 000 ЕД, а длительность применения может быть увеличена до 21 дня в случаях рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (частота эпизодов не менее четырех в течение года). Повышенная распространенность вульвовагинального кандидоза, вызванного *C. non-albicans*, у беременных (во время гестации *C. albicans* выявляют в 52,2% наблюдений) – еще один аргумент в пользу назначения им полиеновых антимикотиков.

Итак, неспецифический вагинит – не редкость, а его возбудителями могут быть ассоциации различных аэробных и анаэробных микроорганизмов, а также грибов рода *Candida*. Для лечения предпочтительны местные средства с антибиотиками широкого спектра действия, активные в отношении патогенетически значимых возбудителей, но не оказывающие негативного влияния на лактобактерии влагалища.

Комплексная терапия хорошо известна практикующим врачам, становясь стартовым препаратом не только для эмпирической, но и для этиотропной терапии вагинитов, вызванных чувствительной микрофлорой.

## ПОЛІЖИНАКС

**Склад:** 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

**Показання.** Лікування вагітиту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.** Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 днів, профілактичний курс – 6 днів. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.