

IUSTI-2018: новые подходы к диагностике и лечению бактериального вагиноза

Современная стратегия ведения пациента ориентирована на индивидуализированный подход и основана на данных доказательной медицины. Особую актуальность данная стратегия приобретает при ведении пациенток с аномальными вагинальными выделениями. Согласно новым рекомендациям Международного союза по борьбе с заболеваниями, передающимися половым путем (International Union Against Sexually Transmitted Infection, IUSTI), синдром вагинальных выделений включает такие патологические состояния: бактериальный вагиноз (БВ), трихомониаз, кандидоз, аэробный вагинит, хламидийная и гонорейная инфекция, цервицит, атрофический вагинит, эктопия слизистой оболочки.

Несмотря на то что результаты разных исследований достаточно противоречивы, систематический обзор и метаанализ подтверждают связь между БВ и цервикальной внутриэпителиальной неоплазией (E. Gillet, J.F. Meys et al., 2012). Биохимические изменения вагинальных выделений у пациенток с БВ включают также продукцию побочных продуктов метаболизма, которые способны разрушать эпителиальные клетки. Анаэробы, которые ассоциированы с БВ, выделяют летучие амины (преимущественно путресцин, триметиламин и кадаверин), что сопровождается появлением неприятного «рыбного» запаха. Амины, синтезируемые анаэробными бактериями, взаимодействуют с нитратами, которые продуцируют восстанавливающие бактерии, образуя нитрозамины — канцерогенные соединения, способные образовывать аддукты ДНК. В ряде исследований, которые были включены в систематический обзор, было высказано предположение о том, что локальное накопление нитрозаминов во время частых эпизодов БВ может индуцировать клеточную трансформацию эпителия шейки матки в сочетании с другими онкогенными агентами, такими как вирус папилломы человека.

При уменьшении количества лактобацилл во влагалище возможны два клинических варианта развития патологического процесса: в анаэробной среде развивается бактериальный вагиноз (БВ), в аэробной среде — аэробный вагинит (АВ).

БВ — наиболее частая причина аномальных вагинальных выделений. Следует отметить, что в 25% случаев заболевания женщины не предъявляют никаких жалоб, и это должен учитывать врач при обследовании пациентки. БВ можно диагностировать на этапе визита к врачу без проведения микроскопии или использования микробиологической лаборатории. Согласно рекомендациям IUSTI-2018, для верификации диагноза БВ необходимо наличие 3 критериев из 4, три из которых являются клиническими: однородные серо-белые выделения, pH вагинальной жидкости >4,5, «рыбный» запах (если не определяется, используется несколько капель КОН) и наличие ключевых клеток в мазке из влагалища при микроскопии (>20% всех эпителиальных клеток). Уже на этапе первичного обследования при наличии 3 диагностических критериев БВ возможно назначение лечения (санация влагалища). В случае недостаточности клинических данных для верификации диагноза необходимо провести дополнительные исследования.

Лабораторная диагностика БВ включает только прямые методы: микроскопию, бактериологическое исследование и метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) / полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалом для исследования может быть соскоб из влагалища, выделения, первая порция утренней мочи. При БВ по данным микробиологического исследования отмечается существенное уменьшение количества лактобацилл с одновременным увеличением числа анаэробов (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp., *Atopobium species*). Несомненным преимуществом бактериологического метода исследования является возможность определения чувствительности микроорганизмов к лекарственным средствам. Этот момент особенно важно учитывать в случаях частых рецидивов заболевания или при реинфекции, которые требуют индивидуализированного подхода для восстановления нормальной микрофлоры влагалища.

Современным методом лабораторной диагностики является МАНК, который обеспечивает высокую стабильность флоры биологического материала после взятия, в сравнении с микроскопией и бактериологическим исследованием. Кроме этого, МАНК позволяет выявить как живые, так и погибшие микроорганизмы, что существенно повышает диагностическую ценность данного метода.

В новых рекомендациях IUSTI-2018 указано, что в настоящее время лучшим методом диагностики БВ является микроскопия с использованием критериев Ней/Исон, которые основаны на данных окрашенного по Граму вагинального мазка. Диагностические критерии также включают определение бактерий, которые не связаны с БВ. Выделяют 5 типов мазка: тип 0 — не относится к БВ, присутствуют эпителиальные клетки, нет лактобацилл, что указывает на недавно проведенную антибиотикотерапию; тип 1 (нормальный) — преобладают морфотипы *Lactobacillus*, тип 2 (промежуточный) — смешанная флора с наличием как лактобактерий, так и морфотипов *Gardnerella* и *Mobiluncus*, тип 3 (БВ) — определяются преимущественно морфотипы *Gardnerella* и/или *Mobiluncus*, ключевые клетки, количество *Lactobacillus* незначительно или они отсутствуют, тип 4 — не относится к БВ, имеет место преимущественно аэробная флора, грамположительные кокки.

Рекомендации IUSTI-2018 интересны тем, что существенные дополнения были внесены в терапевтическую стратегию при БВ, что обусловлено появившимися за последние несколько лет новыми данными, полученными в ходе авторитетных европейских исследований. Снижение чувствительности возбудителей заболевания, особенно *Atopobium vaginae*, к метронидазолу, а также высокая частота развития рецидивов (через 1-3 мес — у 15-30% женщин, через 6-12 мес — у 50-70%) обусловили необходимость наличия в арсенале современного врача-гинеколога альтернативного лекарственного средства [1-3]. Первым этапом модификации схем лечения БВ стало включение в рекомендации IUSTI клиндамицина. Доказано, что клиндамицин эффективен в отношении *Atopobium vaginae*, однако при лечении БВ клиндамицином возможно развитие вульвовагинального кандидоза (в 12-24% случаев). Клиндамицин является антибактериальным препаратом, в литературе имеются данные о возникновении как первичной резистентности к клиндамицину (17%), так и о развитии резистентности при повторном применении этого антибактериального средства (53%) [4].

В последующие годы внимание ведущих мировых ученых было сконцентрировано на разработке новых подходов в лечении БВ, которые позволили бы нивелировать возможную резистентность микроорганизмов, вызывающих заболевание, к антибактериальным средствам, а также предупредить развитие рецидивов и минимизировать побочные эффекты от лечения. В этом плане значительный интерес представляют антисептики как класс антимикробных препаратов и в частности атисептик деквалиния хлорид. Особого внимания заслуживает крупномасштабное рандомизированное слепое контролируемое сравнительное исследование эффективности терапии БВ на базе 15 клинических центров в 5 странах Европы. На основании полученных результатов было установлено, что **эффективность 6-дневного курса лечения вагинальными таблетками, содержащими 10 мг деквалиния хлорида, сопоставима с эффективностью 7-дневного курса применения вагинального крема клиндамицина 2% (E.R. Weissenbacher et al., 2012).**

В клиническом исследовании, которое проводилось на базе Лаборатории бактериологических исследований факультета медицины и здравоохранения Университета Гента (Бельгия) и продолжалось в течение 7 лет, было достоверно доказано, что деквалиния хлорид ингибирует и убивает *Atopobium vaginae* в концентрациях, аналогичных клиндамицину (G.L.d.S. Santiago et al., 2012).

Представленные выше результаты исследований аргументируют **включение в схемы терапии БВ деквалиния хлорида в форме вагинальных таблеток 10 мг (1 р/сут в течение 6 дней), рекомендованные IUSTI-2018.**

На украинском фармацевтическом рынке эта лекарственная форма доступна в виде оригинального препарата Флуомизин (Medinova, Швейцария).

Применение Флуомизина позволяет полностью соблюсти терапевтический режим лечения БВ, рекомендованный IUSTI-2018.

Деквалиния хлорид — это четвертичное соединение аммония с широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и простейших (*Trichomonas vaginalis*). Для деквалиния хлорида была определена противомикробная активность *in vitro* в отношении микроорганизмов, которые могут содержаться во влагалище: *Streptococci* группы В, *Staphylococcus aureus*, *Streptococci* группы А, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Bacteroides* spp./*Prevotella* spp., *Trichomonas vaginalis*, *Atopobium vaginae*.

После растворения вагинальной таблетки препарата Флуомизин (10 мг деквалиния хлорида) приблизительно в 2,5-5 мл вагинальной жидкости концентрация деквалиния хлорида в ней составляет 4000-2000 мг/л, что в 2-4 раза выше, чем МИК₉₀ для всех исследованных патогенных микроорганизмов.

Показаниями к назначению препарата Флуомизин являются вагинальные инфекции бактериального и грибкового происхождения (например, БВ и кандидоз), трихомониаз. Флуомизин рекомендован для санации перед гинекологическими операциями и родами.

Таким образом, эффективное лечение синдрома вагинальных выделений, в том числе БВ, должно основываться на индивидуализированном подходе, быть комплексным, учитывать данные доказательной медицины, а также включать контроль эффективности терапии. БВ следует рассматривать как фактор риска развития цервикальной неоплазии, что обуславливает необходимость тщательного подбора лекарственных средств и мониторинга эффективности лечения.

Применение Флуомизина (деквалиния хлорид, 10 мг, вагинальные таблетки № 6) для лечения бактериального вагиноза позволяет полностью соблюсти терапевтический режим (деквалиния хлорид 10 мг на протяжении 6 дней вагинально), рекомендованный IUSTI-2018. Флуомизин разрешен к применению во всех триместрах беременности. Препарат имеет убедительную доказательную базу, которая обосновывает его включение в рекомендованную схему лечения БВ (IUSTI, 2018).

Литература

1. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. N Engl J Med. 2005; 353: 1899-1911. doi: 10.1056/NEJMoa043802.
2. Verhelst R., Verstraeten H., Claeys G., Verschraegen G., Delanghe J., Van Simaey L., De Ganck C., Temmerman M., Vanechoutte M. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. BMC Microbiol. 2004; 4: 16. doi: 10.1186/1471-2180-4-16.
3. Verhelst R., Verstraeten H., De Backer E., Claeys G., Verschraegen G., Van Simaey L., De Ganck C., Temmerman M., Vanechoutte M. Characterization of vaginal microflora at three time points in pregnancy by Gram stain, culture and T-RFLP identifies *L. gasseri* as the *Lactobacillus* species most present in bacterial vaginosis. Submitted to BMC infectious diseases.
4. Verstraeten H., Verhelst R., Claeys G., Temmerman M., Vanechoutte M. Culture-independent analysis of vaginal microflora: the unrecognized association of *Atopobium vaginae* with bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191: 1130-1132. doi: 10.1016/j.ajog.2004.04.013.

Підготувела **Ілона Цюпа**



Деквалінію хлорид 10 мг,
вагінальні таблетки
протягом 6 днів
рекомендовано IUSTI - 2018
для лікування
бактеріального вагінозу¹

Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atopobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності**



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосування ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

¹2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge.

Journal of STD & AIDS 0(0) 4–15. The Author(s) 2018. Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/0956462418785451 journals.sagepub.com/home/std

*Susceptibility testing of *Atopobium vaginae* for dequalinium chloride Guido Lopes dos Santos Santiago, Philipp Gröb, Hans Verstraelen, Florian Waser, Mario Vaneechoutte. BMC Research Notes 2012, 5:151

**Інструкція до лікарського засобу Флуомізин.

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я