

2018 ЕВРОПЕЙСКОЕ (ЮСТИ/ВОЗ)

РУКОВОДСТВО ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ВАГИНАЛЬНЫМИ ВЫДЕЛЕНИЯМИ

Авторы: Jackie Sherrard¹, Janet Wilson², Gilbert Donders³, Werner Mendling⁴

Ведущий редактор: Jørgen Skov Jensen⁵.

1. Department of Genitourinary Medicine, Sexual Health Dept, Buckinghamshire Healthcare NHS Trust, UK.
2. Department of Genitourinary Medicine, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK,
3. Department of Obstetrics and Gynecology, Regional Hospital H Hart Tienen, University Hospital Antwerp, and Femicare, Clinical Research for Women, Tienen, Belgium
4. Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe, Wuppertal, Germany,
5. Research Unit for Reproductive Microbiology, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark.

2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge

Это руководство является обновленным Европейским ЮСТИ руководством по ведению пациентов с вагинальными выделениями 2011.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее часто выделения из влагалища обусловлены следующими патологическими состояниями: бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, кандидоз и трихомониаз (инфекция, передающаяся половым путем). Хламидийная или гонококковая инфекция шейки матки также может привести к выделениям из влагалища. Данным симптомом может быть вызван и рядом других физиологических и патологических состояний, включая атрофический вагинит, десквамативный воспалительный вагинит, цервицит и эктопию слизистой. Повторяющиеся эпизоды выделений из влагалища и жжения могут возникать на фоне психосексуальных проблем. Это необходимо учитывать, если тесты на конкретные инфекции являются отрицательными. Многие из симптомов и признаков неспецифичны, и у некоторых женщин могут быть другие состояния, такие как влагалищные дерматозы или аллергические реакции.

ЭТИОЛОГИЯ И ПЕРЕДАЧА

Бактериальный вагиноз

Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее частой причиной аномальных выделений из влагалища у женщин детородного возраста, но также может встречаться у женщин в перименопаузе [1,2]. У белокожих женщин распространенность его составляет 5-15%, у темнокожих - выше на 45-55%. Женщины, имеющие половые контакты с женщинами, имеют сходные лактобациллярные типы, чаще имеют конкордантный состав влагалищной микробиоты и подвержены повышенному риску развития БВ [3]. БВ - это дисбактериоз

влагалищной микробиоты. Он характеризуется избыточным ростом преимущественно анаэробных организмов (например, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.*) влагалища, что приводит к вытеснению лактобацилл и увеличению pH влагалища. Детекция бактерий с использованием ПЦР показала, что у женщин с БВ существует много различных, ранее не культивированных бактерий, включая бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом (БАБВ) 1, 2 и 3, и виды *Sneathia* [4]. Поскольку эти бактерии трудны для культивирования, восприимчивость их к антибиотикам не известна. БВ может возникать и передаваться спонтанно, и хотя это заболевание не считается инфекцией, передаваемой половым путем, оно связано с сексуальной активностью. Точная этиология БВ до сих пор неясна, но современные данные свидетельствуют о том, что формирование биопленки с *Gardnerella vaginalis* важно для перехода от нормальной микрофлоры влагалища к БВ [5,6].

Аэробный вагинит/десквамативный воспалительный вагинит

Аэробный вагинит (АВ) сопровождается гнойными выделениями, некоторой степенью атрофии и воспалительного процесса. Количество лактобацилл уменьшается, а pH повышается, преобладают аэробные микроорганизмы, такие как *Escherichia coli*, стрептококки группы В и золотистый стафилококк [7]. Часто встречаются смешанные инфекции. Неизвестно, имеет ли АВ инфекционное происхождение или это воспалительный процесс с последующим дисбактериозом. Он может вызывать долговременные симптомы с перемежающимися обострениями и частыми рецидивами после лечения [8]. Атрофический вагинит у кормящих женщин, вероятно, является вариантом АВ. Более тяжелые формы АВ и десквамативный воспалительный вагинит (ДВВ), вероятно, являются одним и тем же состоянием.

Кандидоз

Более 60% здоровых женщин в пременопаузе колонизированы грибами рода *Candida* с более высокими показателями во время беременности и более низкими показателями у детей и женщин в постменопаузе без гормональной заместительной терапии [9,10]. По оценкам, 75% женщин будут иметь, по крайней мере, один эпизод вульвовагинального кандидоза (ВВК) в течение своей жизни, а от 6 до 9% будут испытывать хронический рецидивирующий ВВК (не менее 4 эпизодов в год). ВВК является результатом чрезмерного роста *Candida albicans* у 90% женщин (у остальных определяются другие виды, например, *C. glabrata*) [11,12]. Провоцирующими факторами являются антибиотикотерапия, беременность, эндогенная или экзогенная иммуносупрессия (включая сахарный диабет и иммунодепрессанты). У некоторых женщин симптомы могут возникать при низкой концентрации *Candida*, и считается, что это может быть связано с аллергической или воспалительной реакцией на дрожжи.

Трихомониаз

Trichomonas vaginalis (ТВ) - это жгутиковый простейший, являющийся паразитом половых путей. У взрослых он почти исключительно передается половым путем. Из-за специфичности микроорганизма инфекция возникает только после внутривлагалищной или внутриуретральной инокуляции ТВ. У женщин инфекция уретры присутствует в

90% случаев, хотя мочевой тракт является единственным местом инфекции в <5% случаев. Наиболее очевидным ответом макроорганизма на инфекцию является локальное увеличение количества полиморфноядерных лейкоцитов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Наиболее частые симптомы и признаки перечислены в Таблице 1. Диагноз БВ и кандидоза является синдромным, то есть основан на клинических симптомах и признаках, подтвержденных результатами лабораторных исследований, которые сами по себе различаются по специфичности и чувствительности. Классические особенности TV часто отсутствуют или неспецифичны [13,14].

Таблица 1. Симптомы и признаки

Бактериальный вагиноз	Аэробный вагинит	Кандидоз	Трихомониаз
Около 50% асимптомны	10-20% асимптомны	Около 60% женщин колонизированы. Симптомы имеют немногие из них	10-50% асимптомны, 10-15% не имеют патологических признаков
Выделения в виде тонкого белого налета на стенках влагалища и преддверия	Гнойные выделения	Творожистые выделения, м.б. необильные без запаха	Выделения с неприятным запахом у 70%, пенистые выделения желтого цвета у 10-30%
Неприятный рыбный запах	Жжение и покалывание	Боль/зуд во влагалище и эритема	Зуд/раздражение во влагалище и эритема
Вагинит отсутствует	Легкая диспареуния	Трещины на слизистой влагалища	Дизурия
	Эритема и отек слизистой влагалища	Легкая диспареуния	Изредка дискомфорт в низу живота
	Язвы во влагалище	Поражение кожи паховой области	Вагинит
		Отек слизистой влагалища	В 2% случаев – «клубничный цервикс» невооруженным глазом

ОСЛОЖНЕНИЯ

Женщины с БВ имеют повышенный риск заражения инфекциями, передающимися половым путем. У них в 2 раза повышен риск заражения ВИЧ [15], в 1,5-2 раза выше риск хламидийной инфекции [16] и гонореи [16], в 9 раз выше риск трихомониаза [17] и в 2 раза выше риск ВПГ-2 [18] по сравнению с женщинами без БВ. ВИЧ-положительные женщины с БВ имеют в 3 раза больше риск передачи ВИЧ [19]. Ежемесячная

профилактика метронидазолом снижает заболеваемость ИППП почти на 50% [20]. БАБВ, вероятно, также вовлечены в этиологию воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Проспективное исследование женщин с клиническим диагнозом ВЗОМТ показало значительную корреляцию между присутствием БАБВ, и наличием эндометрита и рецидивирующим ВЗОМТ [21].

Существует связь с БВ и инфекцией культи влагалища после гистерэктомии [22,23], эндометритом после аборта [24,25] и повышенным риском самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов [26,27]. Беременных женщин с симптомами БВ следует лечить обычными препаратами, но в последнем Кокрановском обзоре делается вывод о том, что нет достаточных данных, чтобы рекомендовать рутинный скрининг и лечение всех беременных женщин с бессимптомным БВ для предотвращения преждевременных родов [28].

Многочисленные сообщения подтверждают эпидемиологическую связь между ВИЧ и трихомониазом. Появляется все больше доказательств того, что трихомонадная инфекция усиливает передачу ВИЧ [29-32], и наоборот: наличие ВИЧ повышает риск трихомонадной инфекции [33]. Трихомониаз связан с неблагоприятными исходами беременности [34,35].

Литературные данные по лечению метронидазолом во время беременности и преждевременных родов несколько противоречивы. Свежий Кокрановский обзор показал, что метронидазол эффективен против трихомониаза, когда его принимают женщины и их партнеры во время беременности, но он может нанести вред ребенку из-за раннего рождения [36]. Поэтому скрининг бессимптомных лиц на наличие трихомонадной инфекции в настоящее время не рекомендуется.

Недавно описанный аэробный вагинит умеренного или тяжелого течения связан с увеличением числа сопутствующих инфекций и осложнений [37]. Показан повышенный риск преждевременных родов и хориоамнионита у женщин с АВ в первом триместре [38].

В исследовании Holzer et al. женщины, которые были колонизированы *Candida spp.* во втором триместре беременности частота преждевременных родов и рождения с низким весом была выше, чем у тех, кто был колонизирован в первом триместре беременности [40]. Согласно старым исследованиям, вагинальное лечение бессимптомной колонизации *Candida* в течение последних 6 недель беременности уменьшает грибковую колонизацию новорожденного во время влагалищного родоразрешения и, таким образом, уменьшает частоту оральной инфекции, пеленочного дерматита у ребенка в течение первых 4 недель жизни [41]. Необходимы новые исследования, чтобы подтвердить эти выводы.

ДИАГНОЗ

Женщинам с аномальными влагалищными симптомами для назначения соответствующего лечения необходимо пройти лабораторное тестирование [42-45]. Если это невозможно, то обследование и тестирование обязательно должны проводиться в следующих ситуациях:

- Тяжелые или рецидивирующие симптомы
- Выделения из влагалища не реагируют на эмпирическое лечение
- Симптомы при беременности

- Обнаружение трихомонад при выполнении цитологического исследования материала из шейки матки
- Выявление трихомонад у сексуального партнера

Бессимптомные женщины не требуют лабораторного тестирования на БВ, АВ или грибки *Candida*. Тестирование бессимптомных женщин на трихомонады должно основываться на данных об их региональной распространенности. Окончательный диагноз основывается на клинических симптомах, осмотре, рН и микроскопических данных влагалищного отделяемого, а в случае трихомонадной инфекции могут быть дополнительные лабораторные тесты. Влагалищную пробу забирает врач или сама пациентка с помощью специального тампона [46]. Тип тампона не важен. Повышенный рН (> 4,5) наводит на мысль о БВ или трихомониазе, а нормальный рН – о кандидозной инфекции. Если это возможно, необходимо немедленно провести микроскопию нативного препарата.

Бактериальный вагиноз

Микроскопия окрашенного по Граму препарата является эталонным методом диагностики БВ.

- А. Оценка по шкале Ньюджента [47]. Она используется в качестве золотого стандарта для исследований и основана на оценке содержания бактериальных морфотипов в окрашенном по Граму влагалищном мазке. Оценка варьирует от 0 до 10. Оценка <4 является нормальной, 4-6 -промежуточной, а > 6 - БВ. Принимают во внимание бактериальные морфотипы, которые связаны с БВ. Клиническое значение «промежуточных типов флоры» не вполне ясно, есть данные, что они связаны с осложнениями [48].
- В. Критерии Хей-Айсон [49]. Они также основаны на результатах мазка, окрашенного по Граму, их легче и быстрее использовать в клинической практике, и они включают бактерии, не связанные с БВ.
 - Степень 0: не относится к БВ, при микроскопии выявляют одни лишь эпителиальные клетки, без лактобацилл, что указывает на недавнюю антибиотикотерапию.
 - Степень 1: (нормальная): преобладают морфотипы *Lactobacillus*.
 - Степень 2: (промежуточная): смешанная флора с некоторым количеством лактобацилл, но морфотипы *Gardnerella* или *Mobiluncus* также присутствуют.
 - Степень 3 (БВ): преимущественно морфотипы *Gardnerella* и/или *Mobiluncus*, ключевые клетки. Лактобацилл скудно или они отсутствуют.
 - Степень 4: не относится к БВ, выявляют только Грам+ кокки, без лактобацилл (флора соответствует аэробному вагиниту).
- С. Клинические критерии Амсел для диагностики БВ [50]. Наличие трех из четырех критериев обязательно; поскольку три критерия являются клиническими, возможно диагностировать БВ без микроскопии или использования микробиологической лаборатории. По сравнению с окрашенной по Граму микроскопией, наличие трех

из четырех клинических критериев имеет чувствительность 60-72% в диагностике БВ [51,52].

1. Гомогенные серо-белые выделения
2. pH вагинальной жидкости > 4,5 (измерено с помощью pH-бумажной полоски)
3. Рыбный запах (если не определяется, нужно добавить несколько капель 10% КОН к вагинальной пробе)
4. При нативной микроскопии присутствуют ключевые клетки (> 20% всех эпителиальных клеток)

Экспертный совет рекомендует микроскопию с использованием критериев Хей-Айсон в качестве лучшего теста для диагностики БВ в настоящее время.

Сила рекомендации: класс 1, качество доказательств: класс А.

Аэробный вагинит

Микроскопия

Микроскопия нативного влажного отделяемого - золотой стандарт диагностики АВ [55]. Оценка АВ учитывает информацию о бактериальной флоре, нарушении эпителия и содержании лейкоцитов. Оценка АВ варьирует от 0-10 баллов: 0-2 (без АВ), 3-4 (легкий АВ), 5-6 (умеренный АВ) или 7-10 (тяжелый АВ) (Таблица 2).

Таб 2. Шкала оценки аэробного вагинита

		Внесите балл
Фоновая бактериальная флора:		
Незначительная	0	
Небольшое количество колиформных бактерий	1	
Кокки и цепочки кокков	2	
Лактобациллы		
Преобладают	0	
Снижение содержания	1	
Отсутствие	2	
Все лейкоциты		
<10 в поле зрения	0	
≤10 на эпителиальную клетку	1	
>10 на эпителиальную клетку	2	
Токсические лейкоциты		

Нет или редкие	0	
≤50% от всех лейкоцитов	1	
>50% от всех лейкоцитов	2	
Парабазальные клетки		
Нет	0	
≤10% всех эпителиальных клеток	1	
>10% всех эпителиальных клеток	2	

Бактериологическое исследование

Несмотря на то, что у большинства женщин с АВ выделяют аэробные бактерии, такие как *S. agalactiae*, *S. aureus*, *E. coli*, положительная вагинальная культура не указывает на то, что у женщины АВ, поэтому она не рекомендуется для диагностики. Тем не менее, бактериологическое исследование с определением чувствительности к антимикробным препаратам может помочь в лечении.

Молекулярная детекция

Разрабатываются тесты, основанные на молекулярной биологии, результаты которых хорошо коррелируют с умеренным и тяжелым АВ по сравнению с микроскопией, но нуждаются в подтверждении с помощью более крупных исследований, оценивающих чувствительность и специфичность [56].

Экспертный совет рекомендует микроскопию, в качестве наилучшего теста для диагностики АВ у женщин в настоящее время.

Сила рекомендации: класс 2, качество доказательств: класс Б.

Кандидоз

Микроскопия

- Почкующиеся клетки (и положительная культура на *Candida*) могут существовать как у бессимптомных, колонизированных грибами женщин или при кандидозе. Диагноз должен основываться на сочетании клинических признаков и результатов микроскопических исследований. Псевдогифы/мицелий являются свидетельством кандидоза [56-59].
- Дрожжи или псевдогифы в нативном препарате с физиологическим раствором или 10-20% раствором КОН (чувствительность 40 - 60%).
- Дрожжи или псевдогифы при окраске по Граму мазка влагалищных выделений (чувствительность до 65%)

Бактериологическое исследование

- Влагалищная культура выявляет виды *Candida*. Если возможно, следует провести типирование на *C. albicans* или *non-albicans*. При прямой инокуляции в среду Сабуро результаты должны быть представлены как скудный, умеренный или обильный рост, поскольку это коррелирует со специфичностью.
- Поскольку большое количество женщин являются бессимптомными носителями кандид, результаты «скудный» и «умеренный рост» следует интерпретировать с осторожностью.
- Повторное выделение одного и того же вида *Candida non-albicans* (обычно *C. glabrata*) свидетельствует о снижении противогрибковой восприимчивости к азолам.

Экспертный совет рекомендует использование микроскопии в качестве лучшего теста для выявления *Candida* у женщин в настоящее время.

Сила рекомендации: 1 класс, качество доказательств: 4 класс.

Трихомоиаз

Микроскопия

Прямое выявление микроорганизмов в нативном (с добавлением физиологического раствора) или окрашенном акридин-оранжевым влагалищном мазке из заднего свода влагалища. Нативный препарат нужно исследовать в течение 10 минут после сбора, так как трихомонады быстро теряют подвижность и их будет труднее идентифицировать [60]. Чувствительность микроскопии нативного материала самая высокая у женщин с выделениями из влагалища. Однако известно, что чувствительность составляет всего 45-60% [61-63], поэтому отрицательный результат следует интерпретировать с осторожностью. Специфичность исследования высока при условии наличия обученного персонала.

Быстрые диагностические тесты

Существуют ряд быстрых диагностических тестов, которые имеют преимущества перед микроскопией. OSOM Trichomonas Rapid Test (Genzyme Diagnostics, США) продемонстрировал чувствительность 80-94% и специфичность более 95% [64,65]. Этот тест не требует лабораторного оборудования, дает результат в течение 30 минут и является приемлемой альтернативой культурному или молекулярному исследованиям. Хотя эти тесты более чувствительны, чем микроскопия нативного влагалищного материала, возможны ложноположительные результаты, особенно в популяциях с низкой распространенностью трихомоиаза. Поэтому следует рассмотреть возможность подтверждения положительных результатов в этой ситуации.

Культуральное исследование

Обладает более высокой чувствительностью по сравнению с микроскопией, но имеет ограниченную доступность. Наиболее распространена культуральная система (InPouch TV; BioMed Diagnostics, США), которая имеет много преимуществ по сравнению с классическими культуральными средами, такими как Diamond [66-68]. После инокуляции мешочки можно перенести в лабораторию для инкубации, а затем ежедневно в течение пяти дней проводить микроскопию. Исключается необходимость готовить каждый день нативные препараты, которые отбирают только из части культуральной среды.

Молекулярная детекция.

Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) обеспечивают наивысшую чувствительность при обнаружении *T.vaginalis* по сравнению с микроскопией и культурой [69,70]. Если позволяют ресурсы этим методам нужно отдать предпочтение. МАНК могут обнаруживать *T.vaginalis* в вагинальных или эндоцервикальных мазках и в образцах мочи женщин с чувствительностью 88% -97% и специфичностью 98% -99%, в зависимости от образца и эталонного стандарта [71-74].

Группа руководящих принципов рекомендует, чтобы текущие лучшие тесты для диагностики ТВ у женщин были НААТ. Сила рекомендации: класс 1, качество доказательств: класс А.

Экспертный совет рекомендует использовать МАНК в качестве лучших тестов для выявления *T.vaginalis* у женщин в настоящее время.

Сила рекомендации: 1 класс, качество доказательств: 4 класс.

ЛЕЧЕНИЕ

Бактериальный вагиноз

Следует объяснять пациентам, что причина заболевания неясна. Хотя все больше доказательств зависимости от сексуальной активности, все еще не доказано, что БВ это - инфекция, передаваемая половым путем.

Показания к лечению БВ:

- наличие симптомов;
- положительная прямая микроскопия с / без симптомов у некоторых беременных женщин (у которых в анамнезе были идиопатические преждевременные роды или выкидыш во втором триместре)
- БВ у женщин у которых предстоят гинекологические хирургические или инвазивные диагностические процедуры

Возможно: положительная прямая микроскопия у женщин без симптомов. Их следует уведомить о прекращении выделений после лечения.

Рекомендуемые схемы лечения БВ

- Метронидазол 400 - 500 мг перорально два раза в день в течение 5-7 дней
- или
- Метронидазол интравагинальный гель (0,75%) один раз в день в течение 5 дней
- или
- Клиндамицин интравагинальный крем (2%) один раз в день в течение 7 дней

Альтернативные схемы лечения БВ

- Метронидазол 2 г перорально в однократной дозе

или

- Тинидазол 2 г перорально в однократной дозе

или

- Тинидазол 1 г перорально в течение 5 дней

или

- Клиндамицин 300 мг перорально два раза в день в течение 7 дней

или

- Деквалиний хлорид 10 мг вагинальная таблетка один раз в день в течение 6 дней

Терапия однократным приемом имеет более низкие показатели излечения, чем продолжительное лечение. Пероральный прием метронидазола в течение 7 дней имеет значительно более высокий уровень излечения, чем однократное лечение (88% против 54% [75] и 82% против 62% [76] через 3-4 недели после завершения терапии). Четырнадцать дней перорального приема метронидазола по сравнению с 7 днями показали улучшение излечения вначале, но не было различий в показателях эффективности лечения через 21 день после завершения терапии [77]. Систематический обзор исследований, сравнивающих клиндамицин и метронидазол, показал, что они имеют одинаковую эффективность, будь то пероральные или вагинальные препараты, как через одну неделю (ОШ 1,01, 95% ДИ от 0,69 до 1,46), так и через месяц (ОШ 0,91, 95% ДИ 0,70 до 1,18). Примерно от 58 до 88% будут излечены через 5 дней лечения метронидазолом или клиндамицином. Тем не менее, с точки зрения безопасности, в большинстве исследований клиндамицин имел менее выраженные побочные эффекты, чем метронидазол (ОР 0,75, 95% ДИ от 0,56 до 1,02). Комбинация 7-дневного перорального метронидазола с вагинальным кремом клиндамицин не улучшало частоту излечения по сравнению с 7-дневным пероральным метронидазолом с плацебо [78]. Влагалищный деквалиний, по-видимому, имеет показатели излечения, аналогичные вагинальному крему клиндамицину [79]. Эффективность метронидазола и клиндамицина одинакова, но стоимость перорального метронидазола значительно ниже, чем вагинального метронидазола, который в свою очередь дешевле, чем вагинальный крем клиндамицин, а наиболее дорогим является деквалиний. Пероральный метронидазол имеет больше побочных эффектов, чем другие виды лечения, но после лечения симптоматический кандидоз чаще встречается при интравагинальном лечении.

Крем клиндамицин, а также гель метронидазол содержат минеральные масла, которые, как известно, уменьшают прочность презервативов. Поэтому использование барьерной контрацепции не является безопасным во время лечения любым из этих вагинальных препаратов.

Экспертный совет рекомендует 5–7 дневный курс местного или перорального метронидазола или 7 дней курс интравагинального клиндамицина в качестве первой линии неосложненного БВ у женщин в зависимости от личного выбора и

обстоятельств. Необходимо учитывать экономическую эффективность рекомендуемых схем лечения при адаптации руководства к применению на местах.

Сила рекомендации: класс 1, качество доказательств: класс А.

Рецидивирующий бактериальный вагиноз.

Продолжительное наблюдение женщин после лечения БВ пероральным метронидазолом в течение 7 дней показало, что частота рецидивов составляет 23% через 1 месяц, 43% через 3 месяца и 58% через 12 месяцев [80]. БВ связан с курением и спринцеванием влагалища [81], но нет никаких доказательств того, что их прекращение снижает частоту рецидивов. Постоянное использование презервативов снижает заболеваемость БВ на 50%, комбинированные пероральные противозачаточные таблетки - на 16%, а инъекции / имплантаты депо гестагена - на 19% [82]. В небольших исследованиях сообщалось о повышении частоты БВ при использовании внутриматочного контрацептива с медью. Нет данных о том какое влияние оказывает прогестоген-содержащая внутриматочная система левоноргестрел на возникновение БВ. Рецидив БВ связан с новым или несколькими партнерами-мужчинами и наличием партнера-женщины.

В ряде исследований оценивалась интравагинальная и пероральная терапия для снижения рецидивов БВ.

Внутривагинальный метронидазол

В плацебо-контролируемом исследовании с использованием вагинального геля метронидазол два раза в неделю или плацебо в течение 16 недель показано достоверное снижение рецидивов БВ. Относительный риск через 16 и 28 недель составил 0,43 (95% ДИ 0,25–0,73) и 0,68 (95% ДИ 0,49–0,93). При этом 70% и 39% женщин в 16 недель и 34% и 18% - в 28 недель соответственно не имели БВ. Эпизоды кандидоза чаще встречались после применения метронидазол геля [83]. В другом плацебо-контролируемом исследовании оценивали вагинальные пессарии, содержащие метронидазол 750 мг плюс миконазол 200 мг с соответствующим плацебо в течение 5 ночей в месяц в течение 12 месяцев. Женщин оценивали каждые два месяца, и доля посещений с БВ по сравнению с плацебо составляла 21,2% и 32,5%; ОШ 0,65 (95% ДИ 0,48-0,87). Увеличения частоты кандидоза при этом не наблюдали [84].

Пероральный метронидазол

В плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффект перорального приема метронидазол 2 г плюс флуконазол 150 мг один раз в месяц по сравнению с плацебо в течение 12 месяцев: вмешательство снизило частоту возникновения БВ (ОШ 0,55 (95% ДИ 0,49–0,63) [85].

Влагалищный лактат гель

В небольшом плацебо-контролируемом исследовании женщины использовали интравагинально лактат гель в течение 3 дней после менструации на протяжении 6 месяцев. В результате 88% женщин, использующих лактат гель, не болели БВ по сравнению с 10%, принимавшими плацебо [86].

Пробиотики

В систематическом обзоре по использованию пробиотиков для лечения бактериального вагиноза авторы пришли к выводу, что они не имеют достаточных

доказательств как в пользу так и против этого вмешательства [87]. Соответствующий метаанализ показал, что пробиотики были эффективны для лечения и профилактики БВ, но качество исследований было разным [88]. Необходимы более качественные исследования для того чтобы давать рекомендации клиницистам.

Экспертный совет рекомендует использование интравагинального метронидазола в качестве наилучшего метода лечения персистирующего и рецидивного БВ у женщин в настоящее время.

Сила рекомендации: класс 2, качество доказательств: класс Б.

Аэробный вагинит (АВ) / десквамативный воспалительный вагинит (ДВВ)

Показания к лечению АВ/ДВВ

В одном исследовании 5% женщин с выделениями из влагалища имели 5 и более баллов АВ [8]. Тем не менее, это была очень разнородная группа, в которой следует выделять и лечить соответствующим образом такие специфические состояния, как атрофия, красный плоский лишай и склероатрофический лишай.

Рекомендуемые схемы для лечения АВ:

- 2% крем клиндамицин 5 г интравагинально в течение 7 - 21 дня [8, 89]
- Комбинированное применение интравагинального клиндамицина и интравагинальных стероидов [89], например, гидрокортизон 300–500 мг интравагинально в течение 7–21 дня или клизма Предфоам*, применяемая интравагинально (не по назначению) для более тяжелых случаев.
- В случаях с выраженной атрофией возможно применение топических эстрогенов

Клиндамицин активен в отношении стафилококков и стрептококков, а также анаэробов. Другие противомикробные препараты, которые с успехом используются при АВ, включают канамицин в виде овулей или моксифлоксацин.

Экспертный совет рекомендует крем клиндамицин, в качестве лучшего препарата для лечения АВ у женщин в настоящее время.

Сила рекомендации: класс 2, качество доказательств: класс С.

Вагинальный кандидоз

Показания к лечению кандидоза

- женщины с симптомами вульвовагинального кандидоза у которых обнаружены кандиды при микроскопии или посевах.

Бессимптомные женщины не требуют лечения.

Бессимптомные мужчины-партнеры не требуют лечения.

*Примечание редактора: Predfoam – ректальная клизма, содержащая 20 мг преднизолона (в виде натрия метасульфобензоата). В РФ препарат не зарегистрирован.

Рекомендуемые схемы лечения вагинального кандидоза [9,90,91]

Пероральные препараты включают:

- флуконазол 150 мг в виде разовой дозы
- итраконазол 200 мг два раза в день в течение одного дня

Интравагинальные препараты включают:

- клотримазол вагинальные таблетки 500 мг в виде разовой дозы или 200 мг один раз в день в течение 3 дней;
- миконазол вагинальные овули 1200 мг в виде разовой дозы или 400 мг один раз в день в течение 3 дней.
- эконазол вагинальный pessaries 150 мг в виде разовой дозы

Лечение пероральными или интравагинальными азолами приводит к разрешению симптомов и негативации культуральных исследований у 80-90% пациентов после завершения лечения. Только топические препараты должны использоваться во время беременности. В целом стандартные однократные дозы так же эффективны, как и длительные курсы. Доказано, что при выраженном кандидозе результаты лечения улучшаются, если повторить прием флуконазола 150 мг через 3 дня [92]. Однако, эта схема не снижает на частоту рецидивов. Существует ряд других интравагинальных препаратов с ограниченной доступностью, например нистатин. Имеются ограниченные данные, позволяющие предположить, что топическое лечение вульвы в дополнение к интравагинальной терапии может иметь дополнительную пользу [93]. Там, где зуд является значительным симптомом, препарат, содержащий гидрокортизон, может обеспечить более быстрое разрешение симптомов. Эмоленты также приводят к положительному эффекту. Если назначены пероральные противогрибковые препараты, целесообразно применение увлажняющего крема, который с меньшей вероятностью может вызвать раздражение.

Экспертный совет рекомендует однократную дозу азолов (пероральных или вагинальных) в качестве наилучшего метода лечения неосложненного кандидоза у женщин в настоящее время является.

Сила рекомендации: класс 1, качество доказательств: класс А.

Рецидивирующий кандидоз

Определяется как четыре или более симптоматических эпизода в год [94-95]

- Следует документировать частоту рецидивов, устанавливать диагноз и подтверждать его культуральным исследованием: у всех таких женщин должна быть хотя бы одно культуральное исследование на грибы
- Исключить факторы риска (например, диабет, иммунодефицит, применение кортикостероидов, частое использование антибиотиков).
- Рассмотреть другие часто встречающиеся заболевания – дерматит вульвы / экзема / вестибулодиния, в качестве дифференциального диагноза.

Поддерживающая терапия должна проводиться достаточно часто, чтобы предотвратить новые рецидивы, при этом оптимальный интервал дозирования неясен. Существуют различные мнения о том, насколько агрессивной должна быть поддерживающая терапия - еженедельное или ежемесячное лечение [94,96], однако сравнительные исследования не проводились. Долгосрочная противогрибковая схема нацелена на предотвращение двух существенных патогенетических механизмов: повышенного риска реколонизации *Candida* и повышенный риск трансформации в симптоматическое состояние, прежде всего в результате непереносимости макроорганизма кандид [97].

Текущие рекомендации заключаются в первоначальном ежедневном приеме флуконазола 150 мг - 200 мг в течение 3 дней для того, чтобы добиться микологической ремиссии до начала поддерживающей терапии. Схемы поддерживающей терапии включают пероральный прием флуконазола (т.е. дозы 100 мг, 150 мг или 200 мг) еженедельно в течение 6 месяцев [94] или 200 мг флуконазола еженедельно в течение 2 месяцев, затем 200 мг раз в две недели в течение 4 месяцев и 200 мг ежемесячно в течение 6 месяцев, в соответствии с индивидуальной реакцией на терапию [96]. Если эти схемы неосуществимы, можно рассмотреть топическое лечение, используемое периодически.

Лечение персистирующей дрожжевой вагинальной инфекции, вызванной видами, отличными от *Candida albicans*, является особенно сложной задачей [98]. Общие рекомендации включают использование увлажняющего средства вместо мыла на сухую вульву. Препараты прогестерона, подавляющие овуляцию, например медроксипрогестерона ацетат (Депо-провера), номегестрол или дезогестрел могут дать дополнительный эффект у некоторых женщин, но доказательства этого скудны [99].

Экспертный совет рекомендует трехдневный начальный курс лечения азолами с последующей длительной супрессивной терапией в течение не менее 6 месяцев в качестве наилучшего метода лечения персистирующего и рецидивирующего кандидоза у женщин в настоящее время.

Сила рекомендации: класс 2, качество доказательств: класс C.

Трихомониаз

Так как *Trichomonas vaginalis* является инфекцией, передаваемой половым путем, необходимо провести скрининг на наличие сопутствующих инфекций. До завершения лечения всех партнеров следует рекомендовать половое воздержание.

Показания к терапии трихомониаза:

- положительный тест на *T. vaginalis* независимо от наличия симптомов

- эпидемиологическое лечение половых партнеров

Рекомендуемые схемы приема ТВ [100-102]

1-я линия:

- метронидазол 400 - 500 мг перорально два раза в день в течение 5-7 дней

или

- метронидазол 2 г перорально однократно

или

- тинидазол 2 г перорально однократно

Нитроимидазолы являются единственным классом лекарств, используемых для пероральной или парентеральной терапии трихомониаза, и большинство штаммов являются высоко чувствительными. У женщин имеются высокая частота инфицирования мочеиспускательного канала и парауретральных желез, в связи с чем для излечения должна проводиться системная химиотерапия. Использование метронидазол геля не рекомендуется. Пероральное однократное лечение связано с более частыми побочными эффектами, чем более длительное лечение, и недавний метаанализ [100] показал более высокую неудачу лечения однократной дозой по сравнению с курсом лечения 5-7 дней. У пациентов с истинной аллергией на метронидазол применяется десенсибилизация. [103,104].

Пациентам следует рекомендовать не употреблять алкоголь на время лечения и в течение не менее 48 часов (72 часа для тинидазола) после окончания приема препарата из-за возможной дисульфирамоподобной реакции.

Экспертный совет рекомендует нитроимидазолы (метронидазол или тинидазол) в качестве лучших препаратов для лечения неосложненного трихомониаза у женщин в настоящее время.

Сила рекомендации: класс 1, качество доказательств: класс А.

Персистирующая инфекция *T. vaginalis*

Персистирующая или рецидивирующая трихомонадная инфекция обусловлена неадекватной терапией [105], повторным заражением или резистентностью *T. vaginalis*. Необходимо исключить нарушение режима приема препарата, рвоту, возможность повторного заражения у новых или нелеченных партнеров.

Протокол лечения при неэффективности стандартной терапии *T. vaginalis* (исключая повторную инфекцию и несоблюдение режима приема препарата)

1. Повторный 7-дневный курс стандартными дозами:

- Метронидазол 400-500 мг два раза в день в течение 7 дней - у тех, кто не ответил на первый курс лечения, 40% ответили на повторный курс стандартного лечения [105].

2. Курс лечения высокими дозами нитроимидазолов

- Метронидазол или тинидазол по 2 г ежедневно в течение 5-7 дней [106]
- Метронидазол 800 мг три раза в день в течение 7 дней. Те, кто не ответил на второй курс лечения, 70% излечились более высокими дозами метронидазола [105].

Те, кто не излечился с помощью этой схемы необходимо проводить определение чувствительности, если это возможно. Лучшие результаты основаны на протоколе лечения с определением чувствительности [105]. Если определение чувствительности препаратов недоступно, рекомендуются схемы с высокой дозой тинидазола, так как в вышеприведенном исследовании 65% женщин, прошедших лечение, не имели изолятов, устойчивых к тинидазолу. К тому же 83% из тех, кто получал лечение высокими дозами, были излечены, в сравнении с 57% женщин, получавших лечение стандартными дозами [106]. Тинидазол имеет более длительный период полувыведения из сыворотки, хорошее проникновение в ткани, лучший профиль побочных эффектов и более низкие уровни резистентности, чем метронидазол, поэтому его следует использовать, когда инфекция не реагирует на метронидазол.

3. Курс лечения очень высокими дозами тинидазола

- Тинидазол 1 г два или три раза в день или 2 г два раза в день в течение 14 дней +/- интравагинальный тинидазол 500 мг два раза в день в течение 14 дней [106-108]. Те, кто не проходил другие курсы лечения в 92% и 90% случаев ответили на очень высокую дозу тинидазола.

Если такой курс лечения оказался безуспешным дальнейшие рекомендации дать затруднительно. Имеются отдельные сообщения об успешном лечении другими курсами. Отчеты основаны на успехе у одной или двух женщин, которые получили широкий спектр предшествующего лечения. Следовательно, для каждого успешного случая есть ряд сообщений о неудачах лечения.

Экспертный совет рекомендует повторный курс нитроимидазола более высокими дозами в качестве наилучшего лечения женщин с персистирующим или рецидивирующим трихомониазом.

Сила рекомендации: класс В, качество доказательств: класс В.

ЛЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ ГРУДЬЮ

Недавнее ретроспективное исследование «случай-контроль» обнаружило связь между использованием ряда антибиотиков, назначенных в первом триместре беременности, и самопроизвольным абортom. Статистически значимая ассоциация была обнаружена с метронидазолом. Клиндамицин не проверяли в этом исследовании. Инфекции, передаваемые половым путем, сами по себе могут привести к патологии беременности, поэтому неэффективное лечение может также закончиться самопроизвольным абортom. Обнаруженные ассоциации могут быть следствием воздействия инфекций, а не антибиотиков [109].

Мета-анализы свидетельствуют об отсутствии доказательств тератогенности от применения метронидазола у женщин в первом триместре беременности [110-113]. Метронидазол можно применять на всех стадиях беременности и при кормлении грудью.

Симптоматических женщин с трихомонадной инфекцией и БВ следует лечить сразу же после верификации диагноза, хотя некоторые клиницисты предпочитают отложить лечение до второго триместра. Британский национальный формуляр выступает против схем с высокими дозами при беременности. Метронидазол попадает в грудное молоко и может влиять на его вкус. Производители рекомендуют избегать высоких доз метронидазола при грудном вскармливании или прекратить грудное вскармливание на 12-24 часов при однократной дозе метронидазола, чтобы уменьшить воздействие на ребенка.

Тинидазол относится к категории беременности С (исследования на животных показали неблагоприятные явления, и адекватных контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось). Производитель заявляет, что применение тинидазола в первом триместре противопоказано.

Топические азолы могут быть использованы на любой стадии беременности для лечения симптоматического кандидоза. Пероральный флуконазол ассоциируется с ранними абортами и тетрадой Фалло, если их вводить в первые недели беременности [114, 115]. Похоже, что после первого триместра приема пероральных препаратов риск меньше.

Экспертный совет рекомендует метронидазол в качестве лучшего препарата для лечения трихомониаза у беременных женщин в настоящее время.

Сила рекомендации: класс 1, качество доказательств: класс А.

Экспертный совет рекомендует клиндамицин в качестве лучшего препарата для лечения БВ у беременных в настоящее время.

Сила рекомендации: класс 2, качество доказательств: класс С.

Экспертный совет рекомендует топические азолы в качестве лучших препаратов для лечения кандидоза у беременных женщин.

Сила рекомендации: 1 класс, качество доказательств: 4 класс.

ВЕДЕНИЕ СЕКСУАЛЬНЫХ ПАРТНЕРОВ

Бактериальный вагиноз

Систематический обзор, оценивающий эффективность лечения антибиотиками мужчин - партнеров женщин, получавших лечение БВ, пришел к выводу, что такая стратегия не приводит к снижению частоты рецидивов у женщин [116]. Поэтому рутинный скрининг и лечение партнеров-мужчин не показан.

У женщин, имеющих половые контакты с женщинами (ЖСЖ), регулярные женщины-партнеры часто имеют идентичную микробиоту влагалища, поэтому, если у кого-то есть БВ, у партнера, скорее всего, также будет БВ. Считается, что это происходит из-за сексуального поведения, при котором передаются вагинальные выделения между ними [3]. Если обнаружено, что у ЖСЖ имеется БВ, и у нее есть постоянная партнерша, было бы разумно предложить проверить ее на наличие БВ и после подтверждения диагноза пройти лечение, хотя нет никаких доказательств того, что это уменьшит рецидивы БВ.

Экспертный совет не рекомендует проведение лечения мужчинам – партнерам женщин с диагнозом БВ.

Сила рекомендации: класс 2, качество доказательств: класс Б.

Кандидоз и аэробный вагинит

Рутинный скрининг и лечение партнера (-ов) мужчин не показано [117,118].

Экспертный совет не рекомендует проведение лечения мужчинам – партнерам женщин с диагнозом кандидоз или АВ.

Сила рекомендации: 1 класс, качество доказательств: 4 класс.

Трихомониаз.

Текущие половые партнеры должны проходить скрининг на ИППП и пройти лечение от трихомониаза независимо от результатов их тестов [119, 120]. Пациенты должны быть проинструктированы воздерживаться от секса до тех пор, пока они и их половые партнеры не будут излечены (то есть, когда терапия завершена и пациент и партнер (ы) не имеют симптомов).

Экспертный совет рекомендует, чтобы нынешние рекомендации для женщин с диагнозом «телевизор» и для их сексуальных партнеров заключались в том, чтобы их лечили от телевидения. Сила рекомендации: класс 1, качество доказательств: класс А.

ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз

Наблюдению подлежат только женщины с персистирующими симптомами. Если лечение назначается во время беременности для снижения риска преждевременных родов, повторный тест необходимо сделать через один месяц и предложить дальнейшее лечение, если БВ рецидивировал.

Аэробный вагинит

Наблюдению подлежат женщины с персистирующими или рецидивирующими симптомами.

Кандидоз

Наблюдению подлежат только женщины с персистирующими или рецидивирующими симптомами. Необходимо исключить другие диагнозы, например дерматит вульвы.

Трихомониаз

Наблюдение не требуется, если у мужчин или женщин в результате лечения симптомы проходят или у них изначально не было никаких проявлений. Контрольные исследования рекомендуются только в тех случаях, если у пациента остаются или рецидивируют симптомы после лечения.