



Российское общество акушеров-гинекологов

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ВЫДЕЛЕНИЯМИ ИЗ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ ЖЕНЩИН

МОСКВА

2019



Российское общество акушеров-гинекологов

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ
ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ВЫДЕЛЕНИЯМИ
ИЗ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ ЖЕНЩИН**

(Издание 2-е, исправленное и дополненное)

Москва
2019

Состав экспертного совета Российского общества акушеров-гинекологов

Сопредседатели:

Прилепская В.Н. — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, член президиума Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), Москва

Кира Е.Ф. — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член президиума Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), председатель комитета по этике, защите прав врача и пациента РОАГ, Москва, Россия

Члены экспертного совета:

Аполихина И.А. — д.м.н., проф., руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, проф. кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, член РОАГ, президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ), Москва, Россия

Байрамова Г.Р. — д.м.н., заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, член РОАГ, Москва, Россия

Гомберг М.А. — д.м.н., проф., главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ), президент Гильдии специалистов по ИППП ЮСТИ РУ, член РОАГ, Москва, Россия

Минкина Г.Н. — д.м.н., проф., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член РОАГ, Москва, Россия

Молчанов О.Л. — д.м.н., проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова, член РОАГ, Санкт-Петербург, Россия

Роговская С.И. — д.м.н., проф. ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии РАГИН, член РОАГ, Москва, Россия

Савичева А.М. — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., заведующая лабораторией микробиологии ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ «Санкт-Петербургский ГПМУ» Минздрава России, член РОАГ, Санкт-Петербург, Россия

Тапильская Н.И. — д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения ВРТ ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской гинекологии ФГБОУ «Санкт-Петербургский ГПМУ» Минздрава России, член РОАГ, Санкт-Петербург, Россия

СОДЕРЖАНИЕ

Определение терминов и понятий	4
Список аббревиатур и терминологических сокращений	5
Введение	6
Бактериальный вагиноз	10
Вульвовагинальный кандидоз	24
Аэробный вагинит.....	34
Трихомоноз	40
Литература.....	47

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ И ПОНЯТИЙ

Микроэкосистема (микроекосм) влагалища — уникальная многовидовая полу-закрытая система, соответствующая микробиоценозу, ограниченному эпителиальной покровом влагалища и вагинальной поверхностью шейки матки. Сообщается с одной стороны посредством цервикального канала с полостью матки, с противоположной стороны через интроитус с внешней средой. Состоит из эпителиальной оболочки влагалища и шейки матки, влагалищной жидкости, разнообразного сообщества микроорганизмов. Характеризуется определенными биологическими, биофизическими и биохимическими параметрами.

Микроценоз (микробиоценоз, синузия) влагалища — экологически и пространственно обособленная часть микробиоценоза человека, состоящая из микроорганизмов нескольких генетически близких типов, связанных между собой общими требованиями к среде обитания, нередко в значительной степени создаваемой самой совокупностью микроорганизмов, составляющих микробиоценоз. Обладает сбалансированной средой обитания и способностью к саморегулированию — влагалище с наличием пищевых ресурсов. Микробиоценоз влагалища — это динамическая система, компоненты которой взаимосвязаны.

Влагалищная жидкость (ВЖ) — жидкая часть вагинального биотопа, представляющая собой определенную нестерильную биологическую жидкость, которая состоит из трансудата, жидкости из фаллопиевых труб и полости матки, цервикальной слизи. ВЖ содержит слущенные клетки вагинального эпителия, некоторые форменные элементы крови, микроорганизмы. В некоторых случаях во влагалищную жидкость могут попадать капли мочи, секрет скиновых и бартолиновых желез.

Микробиота влагалища — эволюционно сформированная совокупность микроорганизмов, обитающих во влагалище в нормальных физиологических условиях у здоровой женщины, примерно постоянная для женщин одного возраста. На протяжении жизни от рождения до постменопаузы микробиота влагалища несколько раз меняется.

В состав нормальной микрофлоры влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста входит большое количество *Lactobacillus* spp., из которых главную роль играют протективные виды, продуцирующие перекись водорода: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*, а также *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. celiobiosus* и др., количество которых в вагинальной жидкости достигает 10^7 — 10^9 КОЕ/мл.

Микробиота влагалища также включает большое число условно-патогенных микроорганизмов, способных вызвать инфекционно-воспалительное заболевание женских половых органов.

Микробиом — это совокупность микроорганизмов и их генов, которые формируют «второй геном» у людей, обеспечивают экологическое взаимодействие между собой и с окружающей средой, расширяют генетические и функциональные способности генома человека.

Биопленки — это физические структуры с уникальными характеристиками, образуемые связанными с поверхностями микробными сообществами. Способность бактерий формировать биопленки является существенным фактором патогенности. Образование биопленок — это одна из основных стратегий, повышающих выживаемость бактерий в окружающей среде. Образование биопленок повышает устойчивость бактерий к антибактериальным средствам, pH среды, действию иммунитета.

СПИСОК АББРЕВИАТУР И ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

АВ — аэробный вагинит
БВ — бактериальный вагиноз
ВВК — вульвовагинальный кандидоз
ВЖ — влагалищная жидкость
ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ИППП — инфекции, передаваемые половым путем
КИ — клинические исследования
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КР — клинические рекомендации
ПЦР — полимеразная цепная реакция
МКБ — Международная классификация болезней
РВВК — рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз
РКИ — рандомизированные клинические исследования
СД — сахарный диабет
СТИ — сексуально-трансмиссионные инфекции
ФР — фактор риска
УПМ — условно-патогенные микроорганизмы
C. albicans — *Candida albicans*
C. — *Candida*
Th — Т-хелперы

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время врачи сталкиваются с увеличением объема медицинской информации, что предположительно должно привести к большей осведомленности врачей и улучшению качества медицинской помощи. Чтобы принять решение о выборе терапии у конкретных больных, полученную информацию надо тщательно проанализировать, критически оценить, обобщить, сделать выводы, но это требует времени, которым врачи не всегда обладают. Систематизация имеющейся научной информации (данных клинических исследований с различной степенью доказательности) в виде клинических протоколов и рекомендаций может быть очень полезной для улучшения качества медицинской помощи.

Ключевыми документами, призванными оптимизировать работу врачей, являются клинические рекомендации (КР) по диагностике и лечению тех или иных состояний и заболеваний. Клинические рекомендации — это положения, составленные коллективами экспертов с учетом новейших научных достижений в помощь практическим врачам и пациентам для принятия адекватных решений в диагностической и лечебной тактике. Подобные документы носят рекомендательный характер и не могут заменить профессиональное мышление врача, при этом ответственность за целесообразность применения рекомендаций в условиях конкретной клинической ситуации всегда лежит на лечащем враче. Однако в конфликтных ситуациях (в случае судебных разбирательств) врач всегда может прибегнуть к клиническим рекомендациям и рассчитывать на поддержку авторского коллектива последних, что может влиять на исход судебного процесса.

Данный документ основан на систематических обзорах литературы и метаанализах, доступных в интернет-ресурсах PubMed, Medline, Cochrane Library, а также в списках литературы, цитированных в научных статьях и обзорах. Основные рекомендации по диагностике и лечению сопровождаются высоким уровнем доказательности данных. При подготовке рекомендаций применяли классификацию категорий надежности доказательств [1, 2], используемую Формулярным комитетом Российской академии медицинских наук и в российской системе стандартизации в здравоохранении (табл. 1, 2).

Таким образом, то, что доказано в хорошо спланированных клинических исследованиях, т.е. отмечено высокой степенью доказательности (А), должно рассматриваться как обязательное для исполнения. При отсутствии данных с высоким уровнем доказательности учитывали согласованное мнение экспертов. В таких случаях рекомендацию обозначали степенью доказательности (С).

Клинические рекомендации отличаются от стандартов медицинской помощи. Последние представляют собой перечисление видов помощи, которую должны получать пациенты. В идеале стандарты медицинской помощи и протоколы ведения больных, т.е. документы, на основании которых планируются основные требования к объему и качеству медицинской помощи в рамках государственных гарантий, должны разрабатываться на основании клинических рекомендаций [3].

Таким образом, КР являются ключом к повышению эффективности лечения и созданию государственных программ по улучшению качества оказания медицинской помощи. Их можно рассматривать как связующее звено между научными исследованиями и повседневной практикой.

Таблица 1. Классификация доказательности научных исследований

Шкала	Уровень убедительности доказательств	Соответствующие виды исследований
А	Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемо-му утверждению	Высококачественный систематический обзор, метаанализ. Большие рандомизированные клинические исследования (РКИ) с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами
В	Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение	Небольшие РКИ с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок. Большие проспективные сравнительные, но нерандомизированные исследования. Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения
С	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	Ретроспективные сравнительные исследования. Исследования на ограниченном числе больных или отдельных больных без контрольной группы. Личный неформализованный опыт экспертов

Данный документ представляет собой краткую квинтэссенцию знаний о проблеме патологических белей на настоящий момент, но, безусловно, рекомендации могут быть дополненными, пересмотренными и измененными по мере накопления научных знаний. Как правило, пересмотр рекомендаций происходит 1 раз в 2—3 года. Предыдущее издание датировано 2014 г. За прошедший период не только появились новые препараты для лечения вагинальных инфекций, но значительно обновилась доказательная база по ряду вопросов, что нашло отражение во втором издании клинических рекомендаций.

Основные опубликованные руководства, документы и монографии, которые были использованы при подготовке Российских рекомендаций:

- Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)¹ [4];
- Руководство по лечению инфекций, передаваемых половым путем, Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США, 2015 (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015) [6];
- Европейское руководство по ведению пациенток с выделениями из влагалища, Международный союз по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI), Всемирная организация здравоохранения (WHO), 2018 [7];
- Клинические рекомендации по лечению заболеваний, передаваемых половым путем, Центр по контагиозным заболеваниям и инфекционному контролю министерства здравоохранения Канады, 2016 (Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections, 2016) [8];

¹В настоящее время ВОЗ разрабатывается новая МКБ-11, которая будет принята ориентировочно через 3 года (<https://icd.who.int/>) [5].

Таблица 2. Оценка степени достоверности клинических рекомендаций, разработанных на основе систематических обзоров

Степень достоверности клинических рекомендаций	Соотношение преимуществ и недостатков	Структура оригинальных КИ и их методологическое качество	Комментарий
1A	Очевидное	РКИ без существенных недостатков	Достоверные КР; безоговорочно применимы у большинства больных в большинстве клинических ситуаций
1B	Очевидное	РКИ с существенными недостатками (неоднородность результатов, методологические ограничения)	Достоверные КР; вероятнее всего, применимы у большинства больных
1C+	Очевидное	РКИ, тематика которых строго соответствует клиническому вопросу, отсутствуют, но можно быть уверенным в применимости результатов РКИ по сходной тематике либо обсервационных КИ	Достоверные КР; применимы у большинства больных в большинстве клинических ситуаций
1C	Очевидное	Обсервационные КИ	Достоверность КР промежуточная, она может измениться при более обоснованных данных
2A	Неочевидное	РКИ без существенных недостатков	Достоверность КР промежуточная, выбор наилучшей тактики решения может измениться в зависимости от клинической ситуации, предпочтений больного или ценностной ориентации общества
2B	Неочевидное	РКИ с существенными недостатками (неоднородность результатов, методологические ограничения)	Достоверность КР низкая; у некоторых больных в некоторых ситуациях более эффективными могут оказаться другие подходы к лечению
2C	Неочевидное	Обсервационные КИ	Недостоверные КР; другие подходы могут быть не менее эффективными

- Кира Е.Ф. *Бактериальный вагиноз*. М.: МИА, 2012; 472 [9];
- Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. *Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища*. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2009; 544. [10];
- Гинекология: Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 1008 [11];
- Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016; 768 [12].
- Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. *Клинические рекомендации*. М. 2014; Б.и. 50 с. [13].

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Определение

Бактериальный вагиноз (БВ) — клинический полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены нормальной микробиоты влагалища (виды *Lactobacillus* spp., продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода) на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов, например *Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *G. vaginalis* и др. Существует мнение, что БВ — самостоятельная нозологическая форма заболевания [9].

Синонимы²: анаэробный вагиноз, неспецифический вагиноз, лактобациллез, аминокольпит, вагинальный дисмикробизм, дисбактериоз влагалища, гарднереллез.

Код по МКБ-10³

Международная классификация болезней 10-го пересмотра не выделяет БВ в самостоятельное заболевание, поэтому статистически его относят к N89 Другие невоспалительные заболевания влагалища.

Эпидемиология

БВ — наиболее частая причина патологических вагинальных выделений у женщин репродуктивного возраста, однако нечасто он может наблюдаться у девочек до менархе и женщин в период менопаузы [9—11].

БВ встречается в различных популяциях женщин от 16 до 65%, у 15—37% беременных, а при патологических белях до 87%. Считается, что в современном мире каждая женщина хотя бы 1 раз в жизни имела БВ [9, 12—14].

Этиология и патогенез

БВ — полимикробное заболевание. При нем происходит замещение протективных лактобацилл анаэробными микроорганизмами, такими как *Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp., *Lepotrichia* spp. и др. Выделяют три уровня БВ-ассоциированных микроорганизмов. Одного конкретного возбудителя БВ не существует. Этиологическим фактором является совокупность условно-патогенных микроорганизмов из состава вагинальной микробиоты, редко микробиоты ЖКТ, и их большое количество. Патогенез БВ изучается до настоящего времени. Рассматриваются иммунологические и эндокринологические механизмы, а также негативная роль антибиотикотерапии. Большое значение имеет формирование микробных биопленок.

²В настоящее время в клинической практике не употребляются.

³В МКБ-11 БВ упоминается в связи с вагинальными выделениями без присвоения кода: MF3A Vaginal discharge (Bacterial vaginosis).

Причины возникновения и развития БВ до настоящего времени непонятны, однако доказано, что БВ связан с наличием большого числа половых партнеров (не только мужчин, но и женщин) и их частой сменой. БВ нередко возникает после смены полового партнера, при частых влагалищных душах и спринцеваниях, при применении антибиотиков, локальных спермицидов, некоторых гормональных препаратов, вагинальных колец. К факторам риска, ассоциированным с развитием БВ, также относят перенесенные СТИ (хламидиоз, гонорея, трихомоноз); гипоэстрогенные состояния. Есть данные о том, что гормональная контрацепция (КОК либо прогестины) имеет положительный эффект в отношении профилактики рецидивов БВ [15—17].

Пути передачи

У взрослых: БВ не относится к ИППП, однако есть связь между возникновением заболевания и наличием большого числа половых партнеров (не только мужчин, но и женщин) и их частой сменой [9, 15, 16], различными способами сексуальных отношений (оральные, анальные контакты).

Контактно-бытовое инфицирование (через предметы быта, туалетные сиденья, полотенца, постельные принадлежности, медицинский инструментарий, в бассейне и т.п.) исключено.

Факторы риска, ассоциированные с развитием БВ:

— характер половой жизни (частая смена половых партнеров, их большое количество);

— перенесенные СТИ (хламидиоз, гонорея, трихомоноз);

— частые влагалищные души, спринцевания;

— ятрогенные факторы: антибиотикотерапия, использование внутриматочных средств для контрацепции, вагинальных колец и пессариев, применение спермицидов;

— гипоэстрогенные состояния. Есть данные о том, что гормональная контрацепция (КОК либо прогестины) имеет положительный эффект в отношении профилактики рецидивов БВ.

Клиника БВ

Клинические признаки БВ

Жалобы (субъективные симптомы): обильные выделения с запахом несвежей рыбы, который может усиливаться после попадания спермы или мыльного раствора во влагалище; дискомфорт в области интроитуса; редко встречаются диспареуния, жжение, зуд, раздражение вульвы.

Объективные признаки: БВ проявляется обильными гомогенными жидкими неприятно пахнущими выделениями белого или светло-серого оттенка, нередко с пузырьками газа, сплошным слоем покрывающими стенки влагалища. Признаки воспаления слизистой оболочки влагалища (гиперемия, отек), как правило, отсутствуют. Для БВ характерны спонтанные обострения и ремиссии.

При измерении рН влагалищной жидкости с помощью индикаторных полосок Кольпо-тест рН — показатель кислотности сдвигается в щелочную сторону от 4,5 до 7,5.

Положительный аминовый тест — появление или усиление неприятного запаха несвежей рыбы при смешивании 10% раствора гидроксида калия (10% раствор КОН) с ВЖ.

Осложнения БВ

Наличие БВ сопряжено с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями в акушерско-гинекологической практике.

В гинекологии БВ ассоциирован с инфекционными осложнениями после гистерэктомии и некоторых других гинекологических операций, аборт, возникновением воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), тазовых абсцессов при установке внутриматочных контрацептивов, перитонита, цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. У женщин с ВЗОМТ БВ-ассоциированная флора может попадать в эндометрий и маточные трубы. Возникновение эндометрита, ВЗОМТ, параметрита после инвазивных манипуляций и хирургических вмешательств (гистеросальпингография, биопсия эндометрия, введение внутриматочного контрацептива, выскабливание стенок полости матки, гистерэктомия, кесарево сечение), а также повышенная восприимчивость к ИППП, в особенности ВИЧ и генитальному герпесу, могут ассоциироваться с БВ [9, 18—21].

В акушерской практике БВ способствует развитию самопроизвольного аборта [22—24], внутриамниотической инфекции, преждевременному отхождению околоплодных вод, преждевременным родам, рождению маловесных детей, эндометриту и сепсису после кесарева сечения [9, 25].

Диагностика БВ [26—31]

Так как жалобы и данные гинекологического осмотра являются характерными, но не являются специфичными для БВ, верификация диагноза должна базироваться на сопоставлении клинических симптомов и лабораторных признаков.

Критерии постановки диагноза

Общепринятым методом диагностики БВ является использование критериев R. Amsel и соавт. [26—28]. Сочетание 3 из перечисленных ниже 4 признаков свидетельствует о наличии БВ. Критерии постановки диагноза БВ:

- 1) наличие гомогенных беловато-серых выделений, равномерно распределяющихся по стенкам влагалища;
- 2) повышение уровня влагалищного pH $>4,5$;

Важно:

pH-метрия — обязательный метод диагностики!!!

3) положительный тест с 10% раствором гидроксида калия (присутствие специфического запаха несвежей, гнилой рыбы) — определение летучих аминов;

4) обнаружение в нативных препаратах или грам-мазках «ключевых клеток».

В 1991 г. для диагностики БВ R. Nugent и соавт. [32] предложили полуколичественную оценку (в баллах от 0 до 10) мазков ВЖ, окрашенных по методу Грама

(табл. 3). Количество крупных грамположительных палочек (морфотип *Lactobacillus* spp. и снижение их количества) оценивается в интервале от 0 до 4 баллов. Количество мелких грамвариабельных палочек (морфотип *G. vaginalis* и *Bacteroides* spp.) также оценивается от 0 до 4 баллов. Наличие изогнутых грамвариабельных мелких палочек (морфотип *Mobiluncus* spp.) оценивается от 0 до 2 баллов. Таким образом, микрофлора вагинальных выделений может быть оценена в интервале от 0 до 10 баллов. Количество баллов в пределах 7—10 считается картиной, характерной для БВ.

Лабораторные методы

1) Микроскопия нативных и/или окрашенных по Граму биологических материалов (ВЖ, соскоб эпителия влагалища, шейки матки), полученных из верхней трети боковых сводов влагалища, в которых обнаруживаются «ключевые клетки», представляющие собой эпителиоциты влагалища с плотно прикрепленными (адгезированными) по их поверхности грамвариабельными микроорганизмами.

2) Культуральное исследование не рекомендуется ввиду низкой специфичности (возможно бессимптомное носительство *G. vaginalis*) [28]. В настоящее время исследование микробиоты естественных полостей организма человека, в норме содержащих многочисленные виды микроорганизмов (например, влагалище, ЖКТ, кожа), все еще малоинформативно.

3) Среди молекулярно-биологических методов исследования ПЦР в реальном времени (Фемофлор-17, «ДНК-Технологии», Россия) имеет важное диагностическое значение для выявления высоких концентраций БВ-ассоциированных микроорганизмов. Качественное обнаружение *G. vaginalis*, *A. vaginae* и/или *Mobiluncus* spp. методом молекулярно-генетического анализа не дает оснований для подтверждения диагноза БВ.

Таблица 3. Полуколичественная оценка морфотипов бактерий вагинальных выделений при микроскопическом исследовании мазков, окрашенных по Граму (R. Nugent и соавт., 1991)*

Баллы**	Морфотип <i>Lactobacillus</i> spp.	Морфотипы <i>G. vaginalis</i> , <i>Bacteroides</i> spp.	Морфотип <i>Mobiluncus</i> spp.
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ или 2+
2	2+	2+	3+ или 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Примечание. * — морфотипы определяются как среднее число бактерий, обнаруженное при масляной иммерсионной микроскопии. Ув. светового микроскопа ×1000 клинических материалов из влагалища, помещенных на предметное стекло и окрашенных по Граму, при просмотре не менее 5 полей зрения. Меньше баллов дается изогнутым грамвариабельным палочкам. Сумма баллов = *Lactobacillus* spp. + *G. vaginalis* и *Bacteroides* spp. + изогнутые палочки. ** (0) — отсутствие каких-либо морфотипов (бактериальных клеток) в поле зрения; (1+) — присутствует <1 морфотипа; (2+) — присутствует от 1 до 4 морфотипов; (3+) — присутствует от 5 до 30 морфотипов; (4+) — присутствует 30 морфотипов и более.

Классификация

В 1995 г. была предложена классификация микроскопических характеристик 4 типов вагинального биотопа (**табл. 4**) [33]. Данная классификация была разработана с учетом существующих на конец XX века достижений клинической микробиологии и заменила классификации А. Neurelein (1910) о 4 степенях чистоты влагалища и О. Jigoves и соавт. (1948) о 6 картинах влагалищного микробиоценоза. Эти классификации в настоящее время малоинформативны и имеют лишь историческое значение⁴.

1. *Нормоценоз* характеризуется доминированием лактобацилл, отсутствием грамотрицательной микрофлоры, бластоспор, псевдогрибов, наличием единичных лейкоцитов и «чистых» эпителиальных клеток. Подобная картина отражает типичное состояние нормального биотопа влагалища.

2. *Промежуточный тип* биоценоза влагалища характеризуется умеренным или незначительным количеством лактобацилл, наличием грамположительных кокков, грамотрицательных палочек; обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Является пограничным типом, часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями.

3. *Дисбиоз влагалища* выражается в незначительном количестве или полном отсутствии лактобацилл, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлоре, наличии «ключевых клеток», переменном количестве лейкоцитов, отсутствии или незавершенности фагоцитоза — соответствует микробиологической картине бактериального вагиноза.

4. *Вагинит* — полимикробная картина мазка, большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, наличие выраженного фагоцитоза соответствует неспецифическому (аэробному) вагиниту.

При обнаружении возбудителей «специфических» инфекций (гонококков, хламидий, трихомонад, *Mycoplasma genitalium*), а также псевдогрибов и бластоспор, характерных для грибковой инфекции, устанавливается соответствующий этиологический диагноз. При наличии воспалительной реакции в отсутствие этих микроорганизмов, полимикробной картине мазка вагинит считают «неспецифическим».

Предложенная классификация сочетает микробиологическую интерпретацию влагалищного мазка, характеристику клинической картины и соответствующую конкретную нозологическую форму, а потому является определяющим заключением к принятию врачом решения о необходимости лечения.

В то же время представляется, что эта классификация отражает современный уровень знаний и интерпретацию как микробиологических (бактериоскопических), так и клинических данных. Возможно, что через какой-то отрезок времени при

⁴Предлагаются и другие варианты классификации микробиоценоза влагалища, например его оценка по степени количества лактобактерий и их морфотипов [34, 35]. При этом используется термин «лактобациллярная степень» (Lactobacillary grading — LBG), подразделяющаяся на LBG I (нормальная микрофлора), LBG II а и б (промежуточная микрофлора) и LBG III (ненормальная микрофлора). LBG III соответствует БВ или аэробному вагиниту (АВ). Однако эти классификации не учитывают большого разнообразия микроорганизмов во влагалище, количества лейкоцитов, эпителиальных клеток, что является трудным в интерпретации получаемых результатов и сложным в практическом применении.

Таблица 4. Микроскопическая характеристика микробиоценоза влагалища (по Е.Ф. Кира, 2019⁵)

Состояние микробиоценоза (тип мазка)	Характеристика признаков	Нозологическая форма
1. Нормоценоз	Доминирование лактобацилл, отсутствие грамотрицательной микрофлоры, бластоспор, псевдомонелии, лейкоцитов; единичные эпителиальные клетки, соответствующие фазе менструального цикла	Типичное состояние нормального биотопа влагалища
2. Промежуточный тип	Умеренное или сниженное количество лактобацилл, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек. Обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки	Часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями
3. Дисбиоз влагалища	Незначительное количество или полное отсутствие лактобацилл, обильная полиморфная грамотрицательная и грамположительная палочковая и кокковая микрофлора; наличие «ключевых клеток». Количество лейкоцитов варьируемо, отсутствие или незавершенность фагоцитоза. Полимикробная картина мазка	Бактериальный вагиноз
4. Вагинит (воспалительный тип мазка)	Большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз. При обнаружении: гонококков, хламидий, <i>M. genitalium</i> , трихомонад, псевдомонелии, бластоспор	Неспецифический (аэробный) вагинит, вызванный увеличенным количеством аэробных УПМ Гонорея Хламидийная инфекция Микоплазменная инфекция, вызванная <i>M. genitalium</i> Трихомоноз Микотический вагинит (ВВК)

получении новых данных будут внесены коррективы или предложены новые подходы в трактовке микробиоценоза влагалища.

Необходимость скрининга: при отсутствии жалоб и симптомов БВ обязательно следует выявлять беременных, имеющих в анамнезе два эпизода и более замершей или несостоявшейся беременности (самопроизвольный выкидыш), преждевременные роды либо поздние выкидыши; перед оперативным вмешательством на органах малого таза, в том числе медицинским абортom, а также перед введением внутриматочных средств или другими внутриматочными манипуляциями.

⁵С дополнением М.А. Гомберга, 2019

Примеры формулировки диагноза

Бактериальный вагиноз.

Рецидивирующий бактериальный вагиноз.

Терапия.

Показания к лечению бактериального вагиноза

Нуждаются в лечении:

1. Все женщины с симптомами БВ при наличии лабораторно подтвержденного диагноза.

2. Женщины без симптомов в следующих случаях:

— *риск невынашивания беременности (анамнез преждевременных родов либо поздних выкидышей);*

— *перед введением внутриматочных средств;*

— *перед оперативным вмешательством на органах малого таза, в том числе медицинским абортom;*

— *все беременные, имеющие в анамнезе самопроизвольные выкидыши, замершие беременности, преждевременные роды либо поздние выкидыши с рН >4,5, положительным аминотестом и положительным результатом микроскопии («ключевые клетки», биопленки) независимо от наличия симптомов.*

Лечение не показано мужчинам, являющимся половыми партнерами женщин с БВ в отсутствие у них симптомов.

Комментарий

Целью лечения является устранение симптомов заболевания и проявления инфекции, а также профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний после гинекологических операций (манипуляций) и родов. Потенциальным преимуществом лечения БВ является снижение риска осложнений аборта, гистерэктомии, послеродового эндометрита, а также уменьшение риска развития ИППП, включая ВИЧ. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что лечение БВ снижает повышенный риск преждевременных родов у беременных, особенно с преждевременными родами в анамнезе. Именно поэтому врачам следует активно выявлять и лечить беременных с высоким риском бессимптомного течения БВ.

Итоги рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют, что лечение БВ существенно снижает количество ВЗОМТ после абортов. Результаты 3 исследований, спланированных для оценки эффективности применения противоанаэробной антибиотикотерапии как общей профилактики перед проведением абортов, и 7 исследований по профилактике у женщин перед гистерэктомией свидетельствуют о существенном уменьшении числа послеоперационных осложнений. Таким образом, исходя из повышенного риска развития послеоперационных инфекционных осложнений, ассоциированных с БВ, перед хирургическими вмешательствами необходимо проводить скрининговое обследование женщин для выявления БВ и его общую профилактику.

Учитывая многолетний клинический опыт отечественных и зарубежных врачей-исследователей, в России за основу принимается двухэтапный способ лечения БВ, разработанный и внедренный в клиническую практику с 1987 г.: 1-й этап —

эрадикация БВ-ассоциированных микроорганизмов из влагалища и восстановление оптимальной биохимической среды вагинального биотопа с достижением уровня рН <4,5; 2-й этап — восстановление достаточного количества лактобактерий путем использования пробиотиков (табл. 5) [33, 36].

Общие замечания по фармакотерапии

Пациенты должны избегать употребления алкоголя в течение 24 ч после приема метронидазола и в течение 72 ч после приема тинидазола из-за риска антабусных реакций. При непереносимости перорального метронидазола его интравагинальное применение также противопоказано [37].

В соответствии с рекомендациями CDC (2015) лечение БВ проводится одноэтапно метронидазолом внутрь или интравагинально или клиндамицином интравагинально (см. табл. 5). Альтернативные схемы лечения БВ включают несколько режимов применения тинидазола внутрь, а также клиндамицина внутрь или интравагинально [6]. Следует учесть, что клиндамицин-крем имеет масляную основу, поэтому может снижать эффективность латексных презервативов и диафрагм.

Таблица 5. Рекомендованные и альтернативные схемы лечения БВ у небеременных женщин репродуктивного возраста

Источник	Рекомендуемые схемы	Альтернативные схемы
CDC*	<i>Метронидазол</i> по 500 мг <i>per os</i> 2 раза в день в течение 7 дней или <i>Метронидазол</i> 0,75% гель один полный аппликатор (5 г) <i>per vaginam</i> однократно в течение 5 дней или <i>Клиндамицин</i> 2% вагинальный крем один полный аппликатор (5 г) однократно на ночь в течение 7 дней	<i>Тинидазол</i> 2 г <i>per os</i> 1 раз в день в течение 2 дней или <i>Тинидазол</i> 1 г <i>per os</i> 1 раз в день в течение 5 дней или <i>Клиндамицин</i> 300 мг <i>per os</i> 2 раза в день в течение 7 дней или <i>Клиндамицин</i> овули 100 мг вагинально 1 раз на ночь в течение 3 дней
1-й этап	<i>Хлоргексидин</i> 16 мг <i>per vaginam</i> по 1 суппозиторию 2 раза в день 10 дней и/или <i>Молочная кислота</i> 100 мг <i>per vaginam</i> по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней	<i>Орнидазол</i> 500 мг + <i>Неомицин</i> 65000 МЕ + <i>Эконазол</i> 100 мг + <i>Преднизолон</i> 3 мг (комбинированный препарат) <i>per vaginam</i> по 1 вагинальной таблетке в течение 6–9 дней
2-й этап	<i>Лактобактерии</i> (<i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini</i> Lcr-35) <i>per vaginam</i> по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней	<i>Лактобактерии</i> <i>ацидофильные</i> (<i>Lactobacillus acidophilus</i>) <i>per vaginam</i> по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день в течение 5–10 дней

Примечание. * — в рекомендациях CDC (2015) предусмотрена одноэтапная терапия. Однако частота рецидивов БВ после применения метронидазола сразу после лечения составляет 30%. Еще у 50% женщин рецидив наступает в течение 1 года [37].

Клиндамицин не должен использоваться во второй половине беременности. Рецидивы БВ сразу после одноэтапного лечения возникают у 30% больных и еще у 50% — в течение 1 года [38].

Антисептики и кислоты в лечении БВ

Антисептики и кислоты не входят в зарубежные клинические рекомендации из-за небольшого клинического опыта и малочисленности научных публикаций. Напротив, в нашей стране имеется достаточная доказательная база по применению хлоргексидина и некоторых других антисептиков в качестве альтернативной антибиотикам терапии БВ на первом этапе. Согласно данным метаанализа [39], два РКИ подтвердили сопоставимую эффективность хлоргексидина по сравнению с метронидазолом. В России также имеются данные об эффективности хлоргексидина 16 мг в виде вагинальных суппозиториях, сравнимой с вагинальным применением метронидазола [40]. Недавние исследования [41, 42] показали высокую эффективность и безопасность применения вагинальных суппозиториях с молочной кислотой (100 мг), особенно их одновременное сочетание с хлоргексидином (16 мг) или метронидазолом. Клиндамицин, метронидазол и хлоргексидин имеют сопоставимую эффективность в терапии БВ, однако, по результатам большинства исследований, хлоргексидин продемонстрировал меньше побочных эффектов, чем метронидазол и клиндамицин.

Недавними многоцентровыми РКИ было показано эффективное лечение БВ вагинальными суппозиториями, содержащими 100 мг молочной кислоты, в качестве монотерапии или в комбинации с хлоргексидином или метронидазолом [41—44]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было доказано, что комбинация молочной кислоты (100 мг) и *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35* способствует устранению биопленок условно-патогенных микроорганизмов и усиливает образование биопленок лактобактериями [45].

Контролируемых исследований других антисептиков (деквалияния хлорида, повидон-йода) для сравнения их эффективности и безопасности с плацебо или стандартной терапией (метронидазолом или клиндамицином) не приводилось. Поэтому они не могут рекомендоваться для лечения и профилактики БВ.

Комбинированные препараты в лечении БВ

В настоящее время на первом этапе лечения БВ также могут использоваться топические комбинированные препараты, назначение которых врачами увеличилось с 23% в 2013 г. до 27% в 2017 г. (по данным IMS). Имеются сведения о высокой эффективности 7-дневного курса применения комплексного препарата, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола [46].

Второй этап терапии БВ

Второй этап лечения БВ предусматривает вагинальное применение пробиотиков. В настоящее время в нашей стране накоплен более чем 30-летний опыт их применения для лечения БВ [9, 36, 47]. Доказаны целесообразность и эффективность применения живых лактобактерий для терапии БВ с целью восстановления микробиоценоза влагалища. Используют различные штаммы лактобактерий в виде вагиналь-

ных капсул, суппозиторий, растворов, таблеток, содержащих не менее 10^6 живых микроорганизмов [48, 49]. В нескольких зарубежных исследованиях [50—52] также оценили клиническую и микробиологическую эффективность вагинального применения лактобактерий для восстановления нормальной микрофлоры. Перспективным представляется применение комбинированного пробиотика, содержащего лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* ($>2 \cdot 10^7$ КОЕ/мл жизнеспособных лактобактерий), эстриол 0,2 мг и прогестерон 2 мг, особенно в случаях возникновения БВ на фоне нарушения гормонального статуса [53]. В одном плацебо-контролируемом РКИ орального применения пробиотика с лактобактериями (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14) для монотерапии БВ микробиологическая эффективность после окончания лечения составила 43 и 73% через 30 дней. Не было доказано, что именно пероральное применение пробиотика способствовало восстановлению микрофлоры влагалища [54]. Пероральное применение пробиотиков для лечения БВ неэффективно.

Лечение и профилактика рецидивов БВ

Лечение хронического рецидивирующего БВ

При одноэтапной монотерапии БВ у большей части пациенток (30—50%) развивается рецидив заболевания через 3—12 мес после лечения вне зависимости от выбора препаратов [37, 55—58]. В случае частых рецидивов БВ в настоящее время нет оптимального режима терапии. Во время лечения рецидивов симптомов БВ необходимо назначать схему терапии, отличающуюся от ранее проведенной. В качестве профилактики рецидивов может быть предложен метронидазол 0,75% гель (5 г) интравагинально 2 раза в неделю в течение 4—6 мес (В) или клиндамицин [59, 60]. В одном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании эффективности приема метронидазола интравагинально 1 раз в неделю было показано, что такая схема эффективно снижает вероятность развития повторного эпизода БВ (отсутствие рецидивов у 70% пациенток в исследуемой группе; у 30% — в контрольной группе). Однако после прекращения поддерживающей терапии метронидазолом только у 35% женщин не наблюдалось развития рецидивов в течение последующих 3 мес (у 20% в контрольной группе). Кроме того, у пациенток, принимавших метронидазол интравагинально, чаще, чем в контрольной группе, обнаруживали ВВК ($p=0,02$) [56, 59].

Профилактика рецидивов при хроническом течении БВ позволяет снизить их частоту, но не может гарантировать отсутствие эпизодов БВ при отмене лечения. Рецидивирующее течение БВ может быть также связано с присутствием во влагалище некультивируемых или труднокультивируемых, устойчивых к метронидазолу и/или другим антибактериальным препаратам микроорганизмов, например *Atopobium vaginae*, которые не были идентифицированы до назначения терапии [61, 62]. *A. vaginae* методом ПЦП обнаруживается у 70% больных БВ [63].

A. vaginae может встречаться в составе нормальной микрофлоры влагалища в небольшом количестве, однако при увеличении $>10^5$ ГЭ/мл эти микроорганизмы служат маркером неблагоприятного вагинального биотопа, а также диагностическим критерием БВ, особенно при обнаружении вместе с *G. vaginalis* [63, 64]. Так, у пациенток с рецидивирующим БВ *A. vaginae* обнаруживали в 100% случаев, при этом ни у одной из женщин контрольной группы эти микроорганизмы не обнаружива-

лись [64]. Имеются данные об эффективности нифуратела в комбинации с метронидазолом в терапии БВ, ассоциированного с *A. vaginae* [65].

При выявлении *A. vaginae* у больных с БВ более выраженный клинический эффект наблюдали после назначения клиндамицина вагинально в сравнении с вагинальным применением метронидазола [6, 60].

В ряде исследований [9, 66] показана эффективность применения вагинальных пробиотиков для предотвращения развития рецидивов в течение 6 мес. Имеются данные об эффективности интравагинальных препаратов, содержащих лактобактерии, для снижения частоты рецидивов БВ <6—9%. В одной работе проводилось сравнение эффективности метронидазола внутрь 2 раза в сутки и лактобактерий (интравагинально) 1 раз в сутки. Эффективность оценивалась через 4 нед после терапии и была одинаковой в 2 группах, при этом через 3 мес в группе, принимавшей лактобактерии, выявлялось меньшее количество рецидивов.

Существует несколько исследований [67, 68], оценивающих эффективность вагинального геля с молочной кислотой. В одном нерандомизированном неконтролируемом исследовании, проведенном на 49 женщинах со средним количеством обострений БВ за 1 год 4,4, было показано, что такой гель снижал количество обострений до 0,6. Кроме того, в одном рандомизированном исследовании гель с молочной кислотой обладал такой же эффективностью, как и 0,75% гель с метронидазолом.

Беременность

Лечение рекомендуется проводить всем беременным с симптомами БВ. В настоящее время является доказанным факт уменьшения частоты преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, внутриамниотической инфекции, послеродового эндометрита при лечении БВ у беременных. Два исследования [69, 70] показали эффективность лечения БВ метронидазолом во время беременности в режиме по 250 мг 3 раза в день. Также может использоваться метронидазол по 500 мг 2 раза в день. Одно исследование, включающее ограниченное число участников, показало эквивалентность лечения как перорально метронидазолом по 500 мг 2 раза в день, так и вагинально гелем метронидазола с показателями эффективности 70% по критериям Amsel [71]. Другое исследование продемонстрировало 85% эффективности лечения оральным клиндамицином по критерию микроскопии мазков по Граму [72]. Многочисленные исследования и метаанализ не установили взаимосвязь между использованием метронидазола во время беременности и тератогенными или мутагенными осложнениями у новорожденных [73, 74]. Более ранние исследования указывали на возможную связь между использованием вагинального клиндамицина во время беременности и неблагоприятными результатами для новорожденного. Современные данные демонстрируют, что это лечение безопасно для беременных [75]. Для беременных могут быть рекомендованы такие же препараты и их режимы, как и для небеременных.

Важно:

В России метронидазол и клиндамицин разрешены только со II триместра беременности!!!

Лечение БВ во время беременности может уменьшить частоту неблагоприятных исходов беременности: преждевременного разрыва плодных оболочек, прежде-

временных родов, внутриамниотической инфекции, послеродового эндометрита. Однако в одном метаанализе указывается, что никакая антибиотикотерапия не предотвращала ранние или поздние преждевременные роды у женщин с симптомным или бессимптомным БВ. В то же время в 1 исследовании оральная терапия БВ снижала риск системной ошибки, а в 2 других исследованиях такая терапия уменьшила неблагоприятные результаты у новорожденных [76].

Лечение бессимптомного БВ у беременных с высоким риском преждевременных родов (предыдущие преждевременные роды в анамнезе) было оценено несколькими исследованиями, которые по своим результатам оказались разноречивыми. В 7 исследованиях были оценены результаты лечения БВ у женщин с высоким акушерским риском. Во всех работах указывается, что БВ во время беременности вредит здоровью [77], в 2 исследованиях [78, 79] не обнаружили положительного эффекта при лечении БВ и в 4 [69, 70, 80, 81] — напротив, обнаружили эффективность лечения БВ у беременных.

Точно так же нет убедительных данных относительно того, уменьшает ли лечение бессимптомного БВ среди беременных женщин с низким риском преждевременных родов неблагоприятные результаты исхода беременности. Исследование [81] продемонстрировало 40% сокращение непосредственно преждевременных родов среди женщин, использующих орально клиндамицин в сроки 13—22 нед беременности. В то же время несколько дополнительных исследований [75, 79, 82, 83] показали, что вагинальное применение клиндамицина в середине беременности (>20 нед) не уменьшало вероятность преждевременных родов. В 3 из этих исследований отмечено, что применяемый вагинально клиндамицин в период 16—32 нед беременности был связан с увеличением неблагоприятных событий, таких как низкая масса тела при рождении и инфекции новорожденных. Врачи должны быть осведомлены, что внутривлагалищное применение крема клиндамицина во второй половине беременности может быть связано с неблагоприятными результатами. Поэтому доказательств недостаточно, чтобы рекомендовать стандартное лечение БВ у бессимптомных беременных с высоким или низким риском преждевременных родов для их профилактики [84].

Клинические испытания по применению метронидазола во время беременности относятся к категории В (исследования на животных не показали тератогенного влияния на плод, но контролируемых исследований на беременных женщинах не проводилось). Несмотря на трансплацентарный переход метронидазола, нет никаких доказательств тератогенных или мутагенных эффектов у младенцев, установленных многочисленными исследованиями когорт беременных [85]. Современные данные свидетельствуют о низком риске терапии метронидазолом во время беременности [86].

Метронидазол проникает в грудное молоко. При оральном назначении метронидазола матери в молоке концентрация препарата меньше, чем в плазме крови (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>). При лечении кормящих женщин метронидазолом однократной дозой 2 г [87] не следует прикладывать ребенка к груди во время всего курса лечения и в течение 12—24 ч после окончания терапии. Более низкие дозы создают более низкую концентрацию в грудном молоке и считаются совместимыми с кормлением грудью [88, 89]. В связи с этим препарат может использоваться на любых сроках беременности и во время лактации, но при этом стоит избегать высоких доз метронидазола. Такой подход снижает воздействие метронидазола на ребенка [90, 91].

Клинические исследования по применению тинидазола во время беременности относятся к категории С (исследования на животных показали наличие тератогенного влияния на плод, но контролируемых исследований на беременных женщинах не проводилось). Таким образом, безопасность применения тинидазола у беременных не доказана и его не рекомендуется назначать [86].

В России и за рубежом были опубликованы результаты эффективного лечения БВ молочной кислотой у беременных во II и III триместрах беременности [9]. В настоящее время в нашей стране для лечения БВ с I триместра разрешено использование суппозиторий вагинально с молочной кислотой (100 мг). Также допустимо с I триместра назначение пробиотиков — вагинальных капсул, содержащих лактобактерии, которые разрешены к применению во время беременности и лактации, однако доказательные данные о безопасности их применения в I триместре беременности малочисленны. В отношении интравагинального применения комбинации ацидофильных лактобактерий с эстриолом в инструкции по применению указано, что его использование в I триместре нежелательно. Долгосрочных клинических исследований о влиянии эстриола на плод не проводилось.

Дополнительные потенциальные преимущества лечения БВ у беременных заключаются в снижении частоты ИППП, включая ВИЧ [83].

Несмотря на международную практику использования системных средств во время беременности (что обосновано риском субклинического течения инфекций верхних отделов урогенитального тракта, а также данными исследований об отсутствии тератогенных и мутагенных эффектов системного назначения метронидазола и клиндамицина), в настоящее время, согласно существующей практике и накопленному опыту, в нашей стране в I триместре беременности проводят местную терапию и, на основании совещания российских экспертов (2018), рекомендованы следующие схемы лечения БВ (табл. 6).

Данные о применении хлоргексидина (16 мг) и деквалиния хлорида (10 мг) во время беременности малочисленны, однако в России они разрешены к применению у беременных с I триместра и во время грудного вскармливания. В то же время для подтверждения их эффективности и безопасности требуются дополнительные исследования.

Имеются данные о благоприятных результатах применения вагинальных капсул пробиотиков, содержащих *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35*, позволяющих снизить частоту преждевременных родов и рождение маловесных детей [84]. Многие пробиотики для вагинального применения разрешены к использованию во время беременности и лактации, однако доказательных данных о безопасности их использования в I триместре нет. В отношении препарата, содержащего лакто-

Таблица 6. Рекомендованные варианты лечения БВ у беременных в I триместре

1-й этап	<i>Хлоргексидин</i> 16 мг <i>per vaginam</i> по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней и/или <i>Молочная кислота</i> 100 мг <i>per vaginam</i> по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней
2-й этап	<i>Лактобактерии (Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35) per vaginam</i> по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней

бактерии ацидофильные (лиофилизат) 50 мг и эстриол 0,03 мг, в инструкции по применению сказано, что его использование в I триместре нежелательно. Долгосрочных клинических исследований о влиянии эстриола на плод не проводилось.

Наблюдение за беременными: лечение БВ у бессимптомных беременных с высоким риском преждевременных родов может предупреждать развитие осложнений беременности, поэтому после завершения курса лечения необходим повторный визит для определения эффективности проведенной терапии.

У ВИЧ-инфицированных

БВ чаще встречается у ВИЧ-положительных женщин. У ВИЧ-позитивных пациенток чаще наблюдается осложненный, в том числе рецидивирующий, БВ. Пациенты с БВ и сопутствующей ВИЧ-инфекцией должны получать такую же терапию, как и пациенты, не инфицированные ВИЧ [83].

Половой путь передачи и ведение половых партнеров

Считается, что БВ не передается половым путем, хотя ассоциация этого заболевания с сексуальными контактами очевидна. Проведение скрининга, а также лечение партнера(ов) мужского пола в отсутствие симптомов не требуется [20, 28]. Согласно результатам клинических исследований, ответ женщин на лечение и возможность рецидива БВ не зависят от лечения половых партнеров.

На настоящий момент нет точных данных о необходимости лечения партнеров в отсутствие у них симптомов в случае наличия рецидивирующего БВ у женщины.

Контроль излеченности и наблюдение

При устранении симптомов контроль излеченности следует провести через 14 дней — 1 мес после окончания лечения [13]. В отсутствие рецидивов наблюдение не рекомендовано.

Обучение женщин:

- предупреждать о необходимости обращения к врачу в случаях повторного появления симптомов;
- рекомендовать прекратить спринцевания и принятие пенных ванн;
- рекомендовать использование гипоаллергенного мыла либо вообще не использовать мыло;
- рекомендовать исключить сексуальные контакты или использовать барьерную контрацепцию презервативом на период лечения;
- рекомендовать обследование на ИППП из-за большей подверженности этих пациенток инфицированию;
- предупреждать, что терапия БВ может провоцировать развитие/обострение ВВК.

Аллергия, нечувствительность и побочные эффекты терапии

Интравагинальное применение крема клиндамицина предпочтительно в случаях аллергии или непереносимости метронидазола или тинидазола. Больным с аллергией на принятый внутрь метронидазол не следует назначать этот препарат и вагинально.

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

Определение

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК)⁶ — инфекционная болезнь с поражением кожи вульвы и слизистой оболочки влагалища, вызванная заражением грибами рода *Candida*. У женщин эта болезнь характеризуется генитальным зудом, жжением или выделениями из влагалища. У мужчин данное заболевание характеризуется зудящими высыпаниями на половом члене. Передача происходит эндогенным распространением или половым путем.

Синонимы: вульвовагинальный кандидоз, кандидозный вульвовагинит, генитальный кандидоз, кандидоз вульвы и влагалища.

Код по МКБ-10

В37 Кандидоз

В37.3 Кандидоз вульвы и вагины

В37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций

Кандидозный:

— баланит (N51.2*)

В37.9 Кандидоз неуточненный

N77.1 Вагинит, вульвит и вульвовагинит при инфекционных и паразитарных болезнях

N76.0 Острый вагинит

N73.3 Подострый и хронический вагинит

Эпидемиология

75% женщин репродуктивного возраста переносят один эпизод неосложненного (острого) ВВК, 40—45% — отмечают 2 эпизода заболевания и более, у 10—20% — кандидоз имеет осложненное, часто рецидивирующее течение, требующее специальных диагностических и терапевтических мероприятий. Частота ВВК у больных с эндокринопатиями составляет 30%, у беременных — 30—35%, у ВИЧ-инфицированных — до 40%. На долю неосложненного (острого) ВВК приходится до 90% случаев, на долю рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВВК) — 10—20% [92].

Грибы рода *Candida* чаще всего локализуются на слизистой оболочке влагалища и коже вульвы. Клинические проявления инфекции отсутствуют при количественных значениях грибов $<10^5$ КОЕ/мл.

Этиология

Кандидоз — это инфекционно-воспалительный процесс, протекающий с участием грибов *Candida* spp.

⁶Определение адаптировано из МКБ-11.

Виды грибов рода *Candida*, вызывающие ВВК:

1. Доминирующий возбудитель — *Candida albicans*. На его долю приходится до 90% случаев ВВК.

Другие виды *Candida* spp. встречаются в 8—20% случаев при следующих ситуациях: рецидивирующем течении кандидоза-инфекции, у пациенток с сахарным диабетом (СД), у ВИЧ-инфицированных и женщин в постменопаузе.

2. *Candida non-albicans*: наиболее часто *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* (реже другие виды: *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*, *C. famata*).

Морфология грибов-возбудителей

Candida spp. — одноклеточные эукариоты размером 8—20 мкм в длину и 6—10 мкм в ширину. Клетки гриба могут иметь различные формы: круглую, овальную, цилиндрическую, эллипсоидную. Многие *Candida* spp. полиморфны, т.е. могут существовать в дрожжевой, псевдогифальной (псевдомицелиарной) и гифальной (мицелиарной) формах. Образуют бластомицеты (клетки-почки), псевдомицелий (цепочки почкующихся дрожжевых клеток) и/или мицелий. В отличие от мицелия псевдомицелий не имеет общей оболочки и перегородок. *C. non-albicans*-возбудители, в частности *C. glabrata*, не формируют псевдомицелий. Гифы обнаруживают в образцах влажной ткани женщин с клиническими проявлениями ВВК.

Candida spp. — условные патогены, факультативные анаэробы, им свойствен тропизм к тканям, богатым гликогеном (слизистая оболочка влагалища).

Пути передачи ВВК

У взрослых: согласно современным данным, ВВК не передается половым путем и не относится к ИППП, что не исключает возможности возникновения кандидозного баланопостита у мужчин — половых партнеров женщин с ВВК. В рабочей версии МКБ-11 сообщается, что ВВК распространяется эндогенно, но также может передаваться половым путем.

У детей: у доношенных новорожденных инвазивный кандидоз возникает очень редко, в зависимости от времени инфицирования выделяют врожденный и приобретенный. Врожденный кандидоз — результат трансплацентарного или вертикального инфицирования плода, его диагностируют с первых часов до 6 сут. Клинически врожденный и приобретенный кандидозы могут проявляться как поражение кожи и слизистых оболочек и как инвазивный кандидоз, кандидемия и острый диссеминированный кандидоз. Кандидоз кожи и слизистых обычно диагностируют от 6-го до 14-го дня с частотой 6—8%. Интранатальное инфицирование особенно опасно для новорожденных с низкой массой тела при рождении и сроком гестации менее 32 нед. Возможно экзогенное инфицирование новорожденных (от рук матери, персонала в роддоме, с объектов окружающей среды).

Факторы риска ВВК

К эндогенным предрасполагающим факторам относятся:

— нарушения местного иммунитета, недостаточность факторов местной резистентности, обусловленной врожденными качествами эпителиоцитов влагалища;

— эндокринные заболевания (декомпенсированный и субкомпенсированный СД, ожирение, патология щитовидной железы и др.) [92];

— фоновые гинекологические заболевания.

К экзогенным предрасполагающим факторам относятся:

— медикаментозные факторы: антибиотики широкого спектра (системного или местного применения), глюкокортикоиды, цитостатики, иммунодепрессанты, лучевая терапия;

— микроклимат с повышенной температурой и влажностью;

— ношение тесной одежды, белья из синтетических тканей, применение гигиенических прокладок [93];

— длительное использование внутриматочных средств (особенно медьсодержащих), влагалищных диафрагм, спринцевание с антисептиками, использование спермицидов.

Вопрос о причинах формирования рецидивирующего ВВК не решен окончательно, так как рецидивирующие формы встречаются также у женщин, не имеющих вышеперечисленных факторов риска. Ведущее значение придают локальным иммунным нарушениям, обусловленным врожденными качествами эпителиоцитов влагалища.

Клиника ВВК

Несмотря на типичную клинику ВВК, ни один из симптомов и признаков не является патогномичным.

Субъективные признаки:

— зуд, жжение в области вульвы и влагалища;

— болезненность во влагалище;

— выделения творожистого характера;

— диспареуния;

— дизурия.

Объективные признаки:

— отечность, гиперемия слизистой оболочки;

— наличие беловатых налетов, легко снимаемых тампоном;

— при тяжелом ВВК трещины кожных покровов и слизистых в области вульвы, задней спайки и периаанальной области [16];

— при РВВК могут наблюдаться сухость, атрофия, лихенификация в области поражения, скудные беловатые выделения из влагалища [13].

Осложнения ВВК

Возможно вовлечение в патологический процесс мочевыделительной системы (уретрит, цистит).

На фоне ВВК возрастает частота развития осложнений течения беременности, увеличивается риск ante- и интранатального инфицирования плода (плацентиты, хориоамниониты). Кандидоз плода может привести к его внутриутробной гибели и преждевременным родам. У новорожденных кандидоз может протекать в виде локализованной инфекции (конъюнктивит, омфалит, поражение ротовой полости, гортани, легких, кожи) и диссеминированного поражения, развившегося в результате кандидемии и острого диссеминированного кандидоза.

Диагностика ВВК

Женщинам без клинических симптомов не следует проводить обследование на *Candida* spp.

Во всех ситуациях верификация диагноза должна базироваться на сочетании клинической симптоматики и данных лабораторного обследования для выделения возбудителя инфекционного процесса.

Получение материала. Для исследования с целью обнаружения дрожжеподобных грибов получают материал путем забора отделяемого с верхнебоковой стенки влагалища. Для микроскопического исследования окрашенных вагинальных мазков материал берут с помощью универсального гинекологического зонда в объеме 10 мкл и тонким слоем распределяют на предметном стекле. Для получения материала с целью культурального и молекулярно-биологического исследования пользуются ватным/дакроновым тампоном. В случае культурального исследования его помещают в стерильную транспортную пробирку, а в случае молекулярно-биологического исследования — в пробирку типа Эппендорф, содержащую специальную транспортную среду. Время между отбором проб материала и лабораторным исследованием должно быть минимальным. При проведении прямой микроскопии нативного препарата необходимо доставить материал в лабораторию в течение нескольких минут, при необходимости хранения материала более 24 ч после высушивания каждый образец отдельно фиксируют 96° этиловым спиртом течение 3 мин. После взятия материала для культурального исследования его следует доставить в лабораторию в течение 2 ч, для молекулярно-биологического исследования материал можно хранить в течение 24 ч в холодильнике при 2 ± 6 °C [94].

Лабораторные методы:

— световая микроскопия нативных препаратов⁷ или микроскопия мазков, окрашенных по Граму (обнаружение дрожжевых почкующихся клеток, псевдоморфозов);

— культуральное исследование (посев материала на селективную питательную среду Сабуро);

— молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida* spp.

Комментарии

При неосложненном (остром) ВВК диагноз может быть подтвержден при положительной микроскопии и результате бактериологического исследования. Критерием диагностики в случае неосложненного (острого) ВВК является клиническая картина в сочетании с положительными результатами микроскопии или результатами бактериологического исследования.

Культуральный метод следует проводить при рецидивирующем течении ВВК для видовой идентификации возбудителя (*C. albicans* или *non-albicans*) с целью определения тактики лечения [6].

⁷Рекомендовано добавление КОН к нативному мазку, так как КОН лизирует эпителиальные клетки, что может сделать гифы более заметными.

Чувствительность грибов к антимикотикам *in vitro* не всегда является однозначным показателем терапевтической эффективности. Рутинное определение чувствительности к антимикотикам нецелесообразно. Определение чувствительности показано в случае рецидивирующего течения ВВК или рефрактерности к антимикотической терапии [91].

Выявление *Candida* spp. в культуре при отсутствии симптомов заболевания не является показанием для лечения, поскольку у 10–20% женщин имеет место носительство *Candida* spp. [95].

Молекулярно-биологические методы, направленные на количественное обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida* spp. в реальном времени, являются современными и высокоточными.

Дифференциальная диагностика: исключить бактериальные, протозойные, вирусные инфекции, дерматозы, аллергические реакции. Возможно сочетание ВВК с этими заболеваниями.

Классификация ВВК

В российской литературе принято выделять две клинические формы ВВК:

- острый вульвовагинальный кандидоз;
- рецидивирующий (хронический) вульвовагинальный кандидоз (не менее 4 обострений ВВК в течение 12 мес).

Такое деление учитывает фактор частоты эпизодов ВВК.

В классификации, предложенной D. Eschenbach, используемой в настоящее время в рекомендациях США (CDC 2015) [6] и других стран, выделяют неосложненный и осложненный ВВК (табл. 7).

Неосложненный ВВК предполагает впервые выявленный или спорадически (менее 4 раз в год) возникающий ВВК с умеренными проявлениями вагинита у женщины без сопутствующих факторов риска, сопровождающихся подавлением иммунитета (СД, цитостатики, глюкокортикоиды и др.), вызванный *C. albicans*.

Таблица 7. Классификация ВВК

Неосложненный ВВК
Спорадический или нечастый (редкий) ВВК
или
Легкий или средней тяжести ВВК
или
В основном вызван <i>Candida albicans</i>
или
У женщин с неослабленным иммунитетом
Осложненный ВВК
Рецидивирующий ВВК
или
Тяжело протекающий ВВК
или
Вызван <i>non-albicans</i> видами грибов
или
У женщин с СД, ослабленным иммунитетом (например, ВИЧ-инфекция), истощением или получающих иммуносупрессивную терапию (например, кортикостероидами)

Диагноз **осложненного ВВК** следует предполагать при наличии выраженных объективных симптомов кандидозного вульвовагинита (эритема, отек, изъязвления, трещины слизистых оболочек и кожи перианальной области); или эпизодов кандидоза 4 раза в год и более (рецидивирующий ВВК ⁸); или когда возбудитель инфекции *C. non-albicans*, или факторы риска, ассоциированные со снижением иммунитета (СД, терапия цитостатиками, глюкокортикоидами).

Примеры формулировки расширенного диагноза:

Неосложненный вульвовагинальный кандидоз.

Осложненный (*C. albicans*, рецидивирующий) вульвовагинальный кандидоз.

Осложненный (*C. glabrata*, рецидивирующий) вульвовагинальный кандидоз.

Осложненный (*C. albicans*) вульвовагинальный кандидоз на фоне сахарного диабета.

Терапия

Показания к лечению ВВК

Женщины с симптомами ВВК, у которых диагноз ВВК подтвержден обнаружением *Candida* spp. в ходе лабораторных исследований.

Лечение не показано

При обнаружении *Candida* spp. у женщин без симптомов (носительство).

Половым партнерам женщин с ВВК в отсутствие у этих партнеров симптомов кандидозного баланита и/или баланопостита.

Схемы лечения (табл. 8)

Общие замечания по фармакотерапии

Эффективность однократной дозы флуконазола 150 мг и местного (интравагинального) лечения азолами сопоставимы (А).

Полное купирование симптомов в большинстве случаев происходит через 2—3 дня, эрадикация возбудителей — через 4—7 дней [95, 96].

При тяжелых симптомах вульвовагинита следует увеличить длительность терапии, что позволяет улучшить клинический ответ (см. тяжелый ВВК) [29, 38].

Терапия топическими азолами может вызывать раздражение вульвы и влагалища, о чем следует помнить при ухудшении или персистенции симптомов на фоне терапии [97].

Следует учитывать, что кремы и суппозитории могут производиться на масляной основе и нарушать прочность латексных презервативов и диафрагм [38].

Осложненный ВВК (табл. 9, 10, 11)

В случае тяжелого (выраженного) вульвовагинита (выраженная эритема вульвы, отек, изъязвления, образование трещин слизистой вульвы и влагалища) следует

⁸Рецидивирующий ВВК — особая форма ВВК, которая встречается у 10—15% женщин репродуктивного возраста и характеризуется наличием 4 обострений инфекции и более в течение года.

Таблица 8. Неосложненный (острый) ВВК

Рекомендуемые режимы (CDC, 2015) [6]
Безрецептурные влагалищные препараты:

Клотримазол 1% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 7—14 дней
или
Клотримазол 2% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней
или
Миконазол 2% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 7 дней
или
Миконазол 4% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней
или
Миконазол 100 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий в день в течение 7 дней
или
Миконазол 200 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий в день в течение 3 дней
или
Миконазол 1200 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий в день в течение 1 дня
или
Тиоконазол 6,5% мазь 5 г интравагинально однократной аппликацией
Рецептурные влагалищные препараты:
Бутконазол 2% крем (однократная доза биоадгезивного лекарства), 5 г интравагинальной однократной аппликацией
или
Терконазол 0,4% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 7 дней
или
Терконазол 0,8% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней
или
Терконазол 80 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий ежедневно в течение 3 дней
Оральные препараты:
Флуконазол 150 мг перорально однократно

Таблица 9. Лечение тяжелого (осложненного) ВВК

Флуконазол 150 мг внутрь, 2 дозы с промежутком 72 ч (А)
или
местные азоловые антимикотики 10—14 дней (В)

Таблица 10. Лечение рецидивирующего ВВК (возбудители чувствительны к азолам)

Купирование рецидива:
Флуконазол 150 мг *per os* 3 дозы с интервалом 72 ч
(1, 4 и 7-й дни) (А)
или
топические азоловые антимикотики, 5—14 дней (В)
Поддерживающая терапия (профилактика рецидивов) в течение 6 мес:
Первая линия:
Флуконазол 150 мг *per os*, 1 раз в неделю в течение 6 мес (А)
Альтернатива:
Топические азоловые антимикотики в течение 6 мес ежедневно, 2 раза в неделю **или**
еженедельно в зависимости от дозы действующего вещества в препарате (В)

Таблица 11. Лечение *non-albicans* ВВК (купирование рецидива в случае *C. non-albicans* РВВК)

Натамицин 100 мг вагинальные суппозитории 1 раз в сутки, 6 дней и более (С)
или
Нистатин 100 000 ЕД вагинальные суппозитории 1 раз в сутки, 21 день [99, 100] (В)
или
Борная кислота 600 мг интравагинальные капсулы ⁹ 1 раз в сутки, 14 дней и более (В)
Поддерживающая терапия <i>C. non-albicans</i> РВВК (профилактика рецидивов) в течение 6 мес
Полиеновые антимикотики интравагинально, 1 раз в сутки, 3–6 мес (С)
или
Борная кислота 600 мг интравагинальные капсулы ⁹ 1 раз в сутки (С)

увеличить длительность терапии, что позволяет улучшить клинический ответ, но не влияет на частоту рецидивов заболевания.

В случае рецидивирующего ВВК (≥ 4 симптомных эпизодов ВВК в год), вызванного *Candida* spp., чувствительными к азоловым антимикотикам, рекомендована двухэтапная тактика лечения: вначале следует купировать симптомы обострения и добиться микологической эрадикации, затем продолжить курс терапии, предотвращающий избыточный рост *Candida* spp., с целью профилактики рецидивов ВВК в течение 6 мес.

Общие замечания по фармакотерапии

Диагноз РВВК устанавливают при частоте заболевания ≥ 4 симптомных эпизодов ВВК в год, меньшее число рецидивов за 12 мес следует расценивать и лечить как отдельный эпизод ВВК (без курса профилактики рецидивов).

При РТ ВВК следует исключить и минимизировать воздействие факторов риска (максимальная коррекция фоновой экстрагенитальной и генитальной патологии, оптимизация медикаментозного лечения) [29].

Наличие РВВК в подавляющем большинстве случаев не связано с резистентностью к антимикотическим препаратам. При РВВК целесообразно бактериологическое исследование для определения вида возбудителя (*C. albicans* или *C. non-albicans*) и чувствительности к антимикотикам для выбора тактики лечения. При обнаружении *C. non-albicans* (10% случаев) целесообразно местное лечение полиеновыми антимикотическими средствами (см. лечение *C. non-albicans* ВВК) [98, 99].

Профилактика рецидивов позволяет снизить их частоту, но не гарантирует полного отсутствия эпизодов ВВК в будущем. Это связано с отсутствием полного представления о патогенетических механизмах рецидивирования ВВК.

⁹В России не зарегистрированы интравагинальные капсулы борной кислоты. Применяют 20% раствор тетрабората натрия в глицерине.

Если не проводить поддерживающую терапию при РВБК, рецидив возникает у каждой 2-й женщины в течение первых 3 мес.

Длительность поддерживающей терапии для профилактики рецидивов при РВБК, по мнению большинства экспертов, на настоящий момент составляет 6 мес, оптимальная продолжительность неизвестна. Если после отмены поддерживающей терапии имело(и) место обострение(я) заболевания, но менее 4 раз в течение 12 мес, то лечение рецидива проводится как лечение отдельного эпизода; если обострение случилось более 4 раз за 12 мес, следует возобновить курс поддерживающей терапии [37].

Дерматит/экзема наружных половых органов часто либо является сопутствующим состоянием РВБК, либо требует дифференциальной диагностики как самостоятельного заболевания.

При сухости необходимо использовать увлажняющие средства для наружных половых органов и применять заменители мыла.

C. albicans, *tropicalis*, *parapsilosis* при ВВК всегда чувствительны к азоловым антимикотикам, штаммы *C. krusei* резистентны к азолам, *C. glabrata* отличается дозозависимой чувствительностью, 30% штаммов резистентны к флуконазолу.

В случае *C. non-albicans* ВВК (наиболее частые возбудители *C. glabrata*, *C. krusei*) оптимальное лечение на настоящий момент не разработано. Учитывая относительно низкую чувствительность или резистентность к азоловым антимикотикам этих видов, следует применять интравагинальные полиеновые препараты⁹.

Особые ситуации

В период беременности

Не следует использовать пероральные препараты [56, 100].

До 12 нед беременности и в период лактации при грудном вскармливании используется натамицин по 1 суппозиторию в течение 6 дней.

После 12 нед беременности с осторожностью возможно интравагинальное применение итраконазола, кетоконазола, клотримазола, сертаконазола, тиоконазола, циклопирокса, эконазола.

У ВИЧ-инфицированных [100—102]

У ВИЧ-позитивных пациенток чаще наблюдается осложненный, в том числе рецидивирующий, ВВК [56].

Тактика лечения ВВК для ВИЧ-инфицированных пациентов не отличается от лечения серонегативных пациентов [38, 96].

Обследование и лечение полового партнера

Проведение скрининга, а также лечение партнера(ов) мужского пола в отсутствие симптомов не требуется [29, 96].

При наличии баланита/баланопостита: применение партнером местных азоловых средств в виде крема или флуконазола 150 мг внутрь однократно.

Альтернативные способы профилактики рецидивов ВВК — мероприятия по санации кишечного резервуара грибов *Candida* spp. для предотвращения рецидивов ВВК являются до сих пор недоказанными и, следовательно, малообоснованными мерами профилактики рецидивов ВВК [101]. Санация целесообразна в случае избыточного роста грибов в кишечнике.

Таблица 12. Рекомендации по профилактике рецидивов ВВК

Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35 по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 21 дня

Применение препаратов, содержащих лактобактерии (табл. 12)

Недавними исследованиями *in vitro* [103, 104] было показано, что культивирование *C. albicans* в присутствии *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35* снижает активность и размножение грибов.

Дальнейшими многоцентровыми международными исследованиями [105, 106] было показано, что назначение вагинальных пробиотических капсул, содержащих *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35*, **вторым этапом** после интравагинального применения сертоконазола в случаях РВВК в 2 раза снижает частоту рецидивов.

Профилактика ВВК при назначении антибиотикотерапии

Первичная профилактика поверхностного кандидоза (в том числе ВВК) не рекомендована. Вторичная профилактика должна быть проведена женщинам с РВВК на период риска рецидивов заболевания (например, прием антибиотиков, глюкокортикоидов) с 1-го дня антибиотикотерапии: *Флуконазол* 150 мг 1 раз в неделю.

Контроль излеченности и наблюдение

При исчезновении клинических симптомов заболевания проведение микроскопического или бактериологического исследования не требуется. Инфекцию считают излеченной, если у пациентки нет клинических проявлений [11, 107].

У пациенток с рецидивирующим ВВК рекомендован гинекологический осмотр через 1 мес после окончания лечения.

В случае рецидивирующих форм ВВК и ВВК, резистентных к стандартной терапии, обязательно необходимы видовая идентификация, определение чувствительности к антифунгальным препаратам, исключение сопутствующих состояний и/или терапии, способствующей РВВК.

АЭРОБНЫЙ ВАГИНИТ¹⁰

Определение

Аэробный вагинит (АВ) — это воспалительное заболевание слизистой оболочки влагалища, возникающее при активации и воздействии на эпителиальные клетки условно-патогенных аэробных микроорганизмов. Термин «аэробный вагинит» является новым неклассифицированным понятием, впервые был предложен G. Donders [108] в 2002 г. для обозначения нарушения микробиоценоза во влагалище, сопровождающегося воспалением и отличным от специфического вагинита или БВ. Это заключение было сделано на основании клинических, бактериологических и иммунологических исследований [108].

Синонимы: аэробный кольпит, неспецифический вагинит, банальный вагинит.

Код по МКБ-10

Международная классификация болезней 10-го пересмотра не выделяет АВ в самостоятельное заболевание, поэтому статистически его относят к:

N73 Другие воспалительные болезни женских тазовых органов

N73.9 Воспалительные заболевания женских тазовых органов неуточненные

N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы

N76.0 Острый вагинит

N76.1 Подострый и хронический вагинит

N77* Изъязвление и воспаление вульвы и влагалища при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Эпидемиология

Точная распространенность АВ не установлена. По данным разных авторов [109], частота встречаемости АВ колеблется в пределах 5—25%. В акушерско-гинекологической клинике Пловдива (Болгария) АВ выявлен у 11,77% пациенток. Распространенность АВ среди беременных и небеременных женщин составила 13,08 и 4,34% соответственно. Самая высокая частота АВ находится в возрастной группе 21 год — 30 лет (32,3%) [111].

Этиология и патогенез

АВ — полимикробное заболевание с доминированием аэробной микрофлоры: грамотрицательной из семейства *Enterobacteriaceae* (главным образом *Escherichia coli*), грамположительных кокков — стрептококков группы В (*Streptococcus agalactiae*), энтерококков и *Staphylococcus aureus*. На микробиологическом уровне не наблюдается увеличения анаэробных микроорганизмов, но

¹⁰Рекомендации по ведению пациенток с АВ (2018) представлены на сайте www.iusti.org

выражено значительное уменьшение лактобактерий. Патогенез АВ окончательно не установлен, но основные его звенья аналогичны патогенезу острого вагинита другой этиологии.

Пути передачи

У взрослых: АВ не относится к инфекциям, передаваемым половым путем, однако есть связь между возникновением заболевания и наличием большого числа половых партнеров, их частой сменой [111], различными способами сексуальных отношений (оральные, анальные контакты).

Контактно-бытовое инфицирование (через предметы быта, туалетные сиденья, полотенца, постельные принадлежности, медицинский инструментарий, в бассейне и т.п.) маловероятно.

Факторы риска, ассоциированные с развитием АВ:

- характер половой жизни (частая смена половых партнеров, их большое количество);
- перенесенные генитальные инфекции (БВ, СТИ);
- частые влагалищные души, спринцевания;
- частое применение вагинальных тампонов;
- ятрогенные факторы: антибиотикотерапия, использование внутриматочных средств для контрацепции, вагинальных колец и пессариев, применение спермицидов.

Клиника АВ

Клинические признаки АВ

Жалобы (субъективные симптомы): обильные гнойные выделения с гнилостным запахом и признаками атрофии влагалищного эпителия; дискомфорт в области интроитуса и влагалища; встречаются диспареуния, жжение, зуд, раздражение вульвы, эрозия шейки матки [112].

Объективные признаки: АВ проявляется обильными гнойными жидкими неприятно пахнущими выделениями желтого или светло-серого оттенка, сплошным слоем покрывающими стенки влагалища. Признаки воспаления слизистой оболочки влагалища — гиперемия и отек ярко выражены. Считается, что десквамативный воспалительный вагинит — это тяжелое проявление АВ.

При измерении рН влагалищной жидкости с помощью индикаторных полосок Кольпо-тест рН-показатель кислотности сдвигается в щелочную сторону >6 до 7,5.

Аминовый тест отрицательный. Неприятный запах гнилостного характера.

Осложнения АВ

Наличие АВ сопряжено с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями в акушерско-гинекологической практике: воспалением тазовых органов, бесплодием, преждевременными родами и внутриутробными инфекциями. В некоторых случаях вульводиния связана с АВ [113].

В гинекологии АВ увеличивает риск ВИЧ и других СТИ; ассоциирован с инфекционными осложнениями после гистерэктомии и некоторых других гинекологических операций, аборт, возникновением ВЗОМТ, тазовых абсцессов при установке внутриматочных контрацептивов, перитонита, с неоплазиями шейки матки. У женщин с ВЗОМТ АВ-ассоциированная флора может попадать в эндометрий и маточные трубы. Возникновение эндометрита, ВЗОМТ, параметрита после инвазивных манипуляций и хирургических вмешательств (гистеросальпингография, биопсия эндометрия, введение внутриматочного контрацептива, выскабливание стенок полости матки, гистерэктомия, кесарево сечение), а также повышенная восприимчивость к ИППП, в особенности ВИЧ и генитальному герпесу, могут ассоциироваться с АВ.

В акушерской практике АВ способствует развитию самопроизвольного аборта, внутриамниотической инфекции, преждевременному отхождению околоплодных вод, преждевременным родам, рождению маловесных детей, эндометриту и сепсису после кесарева сечения.

Диагностика АВ

Верификация диагноза АВ базируется на сопоставлении клинических симптомов и лабораторных признаков.

Критерии постановки диагноза

Диагноз «аэробный вагинит» основан на микроскопических исследованиях нативной ВЖ при использовании фазово-контрастного микроскопа (увеличением от $\times 400$). Важным критерием является соотношение >10 лейкоцитов к 1 эпителиальной клетке в поле зрения (п.з.). Характерны в мазках токсические лейкоциты (гранулоциты) и парабазальные эпителиальные клетки. Предложена классификация вагинальных мазков при АВ по G. Donders (2002). Вариант I вагинального мазка: преимущественно морфотипы лактобактерий с очень немногими коккоподобными бактериями. Вариант IIa: преимущественно морфотипы лактобактерий, смешанные с другими бактериями; вариант IIb: сниженное количество лактобациллярной флоры, смешанное с другими бактериями. Вариант III: многочисленные морфотипы различных бактерий без лактобацилл. Такая микроскопическая картина связана с четырьмя переменными: а) пропорциональное количество лейкоцитов (≤ 10 /п.з., >10 /п.з. и ≤ 10 эпителиальных клеток, >10 /п.з. и >10 эпителиальных клеток); б) присутствие токсических лейкоцитов (ни одного или спорадические, $\leq 50\%$ лейкоцитов, $>50\%$ лейкоцитов); в) второстепенные типы бактерий (незначимые, мелкие колиформные палочки, кокки или их цепочки) и d) наличие парабазальных эпителиальных клеток (0 или $<1\%$, $\leq 10\%$, $>10\%$). Суммарный показатель при этом оценивают по 5 параметрам по 10-балльной шкале от 0—2 (нет АВ) до 7—10 (тяжелые формы АВ). Ранжир 1—4 балла соответствует нормальной микрофлоре (отсутствуют признаки АВ) влагища. 3—4 балла соответствуют легким признакам АВ, 5—6 баллов представляют умеренный АВ и от 6 до 10 баллов — тяжелый АВ [108, 109].

Культуральная диагностика

Влагалищные выделения для культурального изучения берут из заднего свода влагища и в течение 1 ч передают в лабораторию, в которой производится посев на разные селективные среды (агар MacConkey для грамтрицательных бактерий,

агар Сабуро для грибов *Candida*, кровяной агар как главная неселективная питательная среда). Выделенные микроорганизмы идентифицируют по биохимическим тестам.

У большинства женщин с АВ высевают аэробные бактерии (*S. agalactiae*, *S. aureus*, *E. coli*), но это еще не показатель наличия АВ.

Культуральная диагностика может помочь в выборе терапии, поскольку позволяет установить чувствительность к антибиотикам.

Молекулярная диагностика

Активно развивается и хорошо коррелирует с результатами микроскопии при тяжелых и среднетяжелых формах АВ [114].

Примеры формулировки диагноза

Аэробный вагинит (кольпит).

Рецидивирующий аэробный вагинит (кольпит).

Терапия

Показания к лечению АВ

Все женщины с симптомами АВ при наличии лабораторно подтвержденного диагноза нуждаются в лечении.

Лечение не показано мужчинам, являющимся половыми партнерами женщин с АВ, в отсутствие у них симптомов.

Комментарий

Целью лечения являются устранение симптомов заболевания и проявления инфекции, а также профилактика инфекционно-воспалительной патологии после гинекологических операций (манипуляций) и родов. Потенциальным преимуществом лечения АВ является снижение риска осложнений аборта, гистерэктомии, послеродового эндометрита, а также уменьшение риска развития СТИ, включая ВИЧ.

Лечение АВ

Терапевтический выбор при АВ предполагает применение антибиотиков широкого спектра действия, обладающих действием против большинства бактерий кишечного происхождения, бактерицидным эффектом и слабым или полным отсутствием влияния на нормальную вагинальную микробиоту. Также могут рассматриваться препараты с предполагаемым влиянием на анаэробную и аэробную, вагинальную и ректальную микробиоты. Предпочтительно применять влагалищную форму препаратов, чтобы гарантировать высокий уровень концентрации антибиотика локально и в достаточном временном интервале, максимально исключая системную спектральную поглотительную способность.

В 2009 г. Е.Ф. Кира и соавт. [110] были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности применения двух комбинированных препаратов, содержащих неомицин+нистатин+полимиксин В и неомицин+нистатин+тернидазол+преднизолон для лечения АВ. Установлена одинаковая эффективность и безопасность двух сравниваемых препаратов при лечении аэробного вагинита ($p>0,05$).

Из-за очень низкого воздействия на нормальную вагинальную микробиоту, в частности лактобактерии, канамицин или хинолоны [115] нужно считать хорошим выбором для терапии АВ [116]. Канамицин по сравнению с меклоциклином (группа тетрациклинов, активных против грамположительных бактерий, включая лактобактерии [117]) значительно лучше способствовал восстановлению влагалищного гомеостаза, не снижал активность лактобациллярной микробиоты. Бактерицидная активность канамицина против *Enterobacteriaceae* при местном применении имеет более низкую МИК, следовательно, снижается риск появления устойчивых штаммов. Кроме того, канамицин показал хорошую активность против *Gardnerella vaginalis* [Fadda, unpubl. obs.], что сформулировало предложение его использования в лечении вагинита, вызванного полимикробной аэробной/анаэробной микрофлорой (АВ/БВ) [118].

Кроме того, последующая нормализация pH способствовала созданию неблагоприятных условий для микробного обсеменения влагалища условно-патогенной микрофлорой, ассоциированной с АВ. Лактобактерии непосредственно снижают риск грибковых суперинфекций за счет подавления разрастаний грибов при АВ [119]. Этот факт позволяет предполагать улучшение результатов лечения АВ при использовании топических пробиотиков. Некоторые авторы [48, 119] считают применение пробиотиков относительно новым многообещающим альтернативным подходом в лечении АВ, как это многократно было продемонстрировано при лечении БВ.

J. Sobel и соавт. [120] считают возможной комбинацию клиндамицина и стероидов (гидрокортизон 300—500 мг) интравагинально в течение 7—21 дней. При выраженной атрофии рекомендовано использовать эстрогены местно. Имеются данные о применении высоких доз нифуратела при лечении простого и смешанного аэробного вагинита [121].

Существует мнение о возможности лечения АВ 2% *кремом клиндамицина интравагинально 7 дней* [122].

Европейское общество IUSTI/WHO при АВ рекомендует использовать антибиотики канамицин или моксифлоксацин (2018) [7].

Лечение и профилактика рецидивов АВ

В современной научной литературе данные о хроническом рецидивирующем АВ немногочисленны. Следовательно, схемы рецидивов АВ еще не отработаны. Профилактикой рецидивов АВ является адекватное лечение этого заболевания при первичном возникновении. В случае рецидива АВ следует принять препараты, ранее не применявшиеся для его лечения.

Беременность и лактация

Лечение рекомендуется проводить всем беременным женщинам с симптомами АВ. Имеется прогноз, что уменьшение частоты преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, внутриамниотической инфекции, послеродового эндометрита будет иметь место при лечении АВ у беременных женщин.

Важно:

В России канамицин противопоказан при беременности!!!

Половой путь передачи и ведение половых партнеров

АВ не относится к заболеваниям, передающимся половым путем, хотя ассоциация этого заболевания с сексуальными контактами (особенно ректальными) очевидна. Проведение скрининга, а также лечение партнера(ов) мужского пола в отсутствие симптомов не требуются.

Контроль излеченности и наблюдение

При устранении симптомов контроль излеченности следует провести через 14 дней — 1 мес после окончания лечения. В отсутствие рецидивов наблюдение не рекомендовано.

Обучение женщин:

- предупреждать о необходимости обращения к врачу в случаях повторного появления симптомов;
- исключить из практики оральные и анальные половые контакты;
- рекомендовать прекратить спринцевания и принятие пенных ванн;
- рекомендовать использование гипоаллергенного мыла либо вообще не использовать мыло;
- рекомендовать исключить сексуальные контакты или использовать барьерную контрацепцию презервативом на период лечения;
- рекомендовать обследование на ИППП из-за большей подверженности этих пациенток инфицированию;
- предупреждать, что терапия АВ может провоцировать развитие/обострение ВВК.

ТРИХОМОНОЗ

Определение

Трихомоноз — инфекционное заболевание мочеполовых органов, вызываемое *Trichomonas vaginalis* и передаваемое половым путем.

Синонимы: трихомониаз, урогенитальный трихомониаз, трихомонадная инфекция (возможно употребление любого из перечисленных терминов).

Код по МКБ-10

A59 Трихомоноз

A59.0 Урогенитальный трихомоноз, бели (вагинальные), простатит, вызванный *Trichomonas vaginalis*

A59.8 Трихомоноз других локализаций

A59.9 Трихомоноз неуточненный

Эпидемиология

Заболеваемость: в мире 170—180 млн пациентов в год [123], в США 8 млн пациентов в год, в Европе схожие с США цифры [124], в РФ эта инфекция является самой распространенной среди всех регистрируемых ИППП, при этом за последнее 10-летие отмечено снижение уровня заболеваемости с 199,5 на 100 000 населения в 2006 г. до 48,0 на 100 000 населения в 2017 г. (неопубликованные данные ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России).

Истинную заболеваемость трудно рассчитать, так как заболевание не во всех странах подлежит обязательному статистическому учету, у части пациентов имеются субклинические формы, а рутинные диагностические тесты имеют низкую чувствительность.

Трихомоноз с наличием симптомов чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

Рост заболеваемости отмечается с ростом числа половых партнеров. Дети, рожденные от инфицированных матерей, инфицируются в 2—17% случаев [124].

Уретральная локализация инфекции сопровождает генитальную инфекцию в 90% случаев, причем отдельно инфекция мочевыводящих путей встречается в <5% случаев [29].

Этиология

Возбудитель: *Trichomonas vaginalis*.

Морфология возбудителя

Trichomonas vaginalis — подвижный одноклеточный микроорганизм размерами 10—20 мкм в длину и 2—14 мкм в ширину. Важной особенностью трихомонад является способность к фагоцитозу микроорганизмов, в том числе гонококков. Однако проведенные исследования не подтвердили выживаемость в трихомонадах хламидий, а средний срок выживаемости микоплазм и уреоплазм составил около 3 ч. Трихомонады быстро теряют жизнеспособность вне человеческого организма. Неустойчивость урогенитальных трихомонад в окружающей среде связана с невоз-

возможностью образовывать цисты, что резко ограничивает возможность заражения при непрямом контакте, поэтому вода как фактор передачи инфекции исключается. Трихомонады быстро погибают при воздействии высокой температуры (более 40 °С), прямых солнечных лучей, антисептических средств.

Пути передачи трихомоноза

У взрослых: основной путь передачи половой. Трихомоноз относится к ИППП. Передача при орально-генитальных контактах не доказана.

У детей: вертикальный путь передачи (при прохождении через родовые пути большой матери) встречается редко в виде инфицирования трихомонадами влагалища девочек и в более редких случаях — поражения легких у обоих полов.

Вопрос о контактно-бытовом инфицировании (через предметы быта, туалетные сиденья, полотенца, медицинский инструментарий) дискутируется и пока не доказан. Описаны единичные случаи инфицирования при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми.

Факторы риска трихомоноза:

- новый половой партнер или несколько половых партнеров в одно время;
- ИППП в настоящее время или в анамнезе;
- сексуальный контакт с инфицированным партнером;
- инъекционные наркотики;
- отсутствие барьерной контрацепции.

Клиника трихомоноза

Инкубационный период в среднем равен 4—28 дням. Инфекция может персистировать длительное время у женщин, но у мужчин существует, как правило, не дольше 10 дней.

После инфицирования и инкубационного периода в среднем через 2 нед у мужчин могут развиваться уретрит и/или баланопостит, которые нередко завершаются самоизлечением. У женщин также могут быть уретрит, вагинит, в некоторых случаях носительство.

В 50—75% случаев урогенитальный трихомоноз протекает бессимптомно. Инфекция может поражать только влагалище или уретру пациентки. Наиболее часто урогенитальный трихомоноз у женщин проявляется в виде специфического вагинита. У мужчин в подавляющем большинстве случаев он протекает бессимптомно.

Трихомонадный вагинит

Поражение влагалища — наиболее частое проявление трихомоноза у женщин. Характерные симптомы — сильный зуд и обильные «пенистые» слизисто-гнойные выделения из влагалища. Заболевание начинается, как правило, остро.

Трихомонадный уретрит

Поражение уретры выявляют у 90% пациенток с трихомонозом, в то время как только у уретры инфекционный процесс локализуется менее чем в 5% случаев [29]. У мужчин поражение мочеиспускательного канала — основное проявление трихомоноза. Характерны зуд в уретре и наличие обильных слизисто-гнойных выделений

с пузырьками воздуха («пенистых»). Без лечения симптомы острого воспаления стихают через 10—14 дней и уретрит проявляется скудными слизисто-гнойными выделениями из уретры по утрам.

Поражения кожи при трихомонадной инфекции у женщин и мужчин

Поражения кожи наружных половых органов встречаются при длительно протекающем трихомонозе в отсутствие лечения. Проявляются в виде красных пятен, поверхностных эрозий и даже язвенных поражений, сопровождающихся жжением и зудом в участках поражения. У женщин протекает в виде вульвита, у мужчин — баланопостита.

Субъективные признаки:

- выделения из половых путей серо-желтого цвета, слизисто-гнойные, нередко пенистые, с неприятным запахом;
- зуд, жжение в области вульвы и влагалища;
- диспареуния;
- дизурия;
- дискомфорт и/или боль в нижней части живота.

Объективные признаки:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища;
- зелено-желтые, жидкие пенистые выделения с неприятным запахом;
- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки наружных половых органов и/или кожи внутренней поверхности бедер;
- петехиальные кровоизлияния на слизистой оболочке влагалищной части шейки матки («клубничная» шейка матки);
- что такое «клубничная» шейка матки? При поражении шейки матки отмечают мелкие петехиальные кровоизлияния — так называемая «клубничная» шейка матки, или макулярный кольпит (*Strawberry cervix*, *Colpitis macularis*). «Клубничная» шейка является специфическим клиническим признаком трихомоноза у женщин и отмечается у 5—10%, а при кольпоскопии выявляется до 45% у женщин с трихомонадным вагинитом. Причина возникновения неизвестна, некоторые исследователи связывают это явление с воздействием токсических продуктов деятельности трихомонад;
- рН выделений 5,0—5,5.

Что такое трихомонадоносительство?

Под трихомонадоносительством следует понимать наличие трихомонад в организме человека при отсутствии клинических признаков заболевания. Частота трихомонадоносительства, по данным разных авторов, составляет от 2 до 41%. Истинное число трихомонадоносителей неизвестно. Трихомонадоносительство зависит как от штамма трихомонад, так и от особенностей организма хозяина. У трихомонадоносителя естественный иммунный ответ на внедрение трихомонадных антигенов, родственных антигенам собственных эритроцитов, развивается в недостаточной степени. Играет свою роль и местный клеточный иммунитет. Трихомонадоносители, как и больные с вялотекущим воспалительным процессом, представляют серьезную опасность в эпидемиологическом отношении, являясь источником распространения трихомониоза. Наиболее часто трихомонадоносительство встречается у мужчин (около 70—80% от всех выявленных лабораторными методами больных).

Осложнения трихомоноза

Осложнения исходов беременности (установлена связь с разрывом плодных оболочек, преждевременными родами, рождением детей с низкой массой тела). Однако для подтверждения доказательств этой взаимосвязи требуются дальнейшие исследования (С) [29, 38].

Повышенная восприимчивость к ИППП, ВИЧ-инфекции: женщины с трихомонадной инфекцией значительно чаще инфицируются ВИЧ-инфекцией и значительно чаще инфицируют ВИЧ-инфекцией своих половых партнеров [6, 7, 99]. Также установлен более высокий риск инфицирования половыми инфекциями (включая хламидийную, гонококковую инфекции) и онкогенными папилломавирусами женщин с урогенитальным трихомонозом, чем здоровых.

Возможно повышение риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду (из-за повреждений воспаленной слизистой влагалища женщины).

Возможно повышение риска респираторных и генитальных инфекций новорожденных (С) [101].

ВЗОМТ: влагалищная трихомонада относительно редко поражает цервикальный канал, матку и придатки матки. Ее участие в формировании воспалительных заболеваний малого таза у женщин не доказана (есть данные одного исследования о повышении риска ВЗОМТ и одного исследования о повышении риска трубного фактора бесплодия в 1,9 раза) (С) [125, 126].

Возможно повышение риска цервикальной неоплазии и послеоперационных инфекционных осложнений [128].

Примеры формулировки диагноза

Трихомонадный вульвовагинит.

Трихомонадоносительство.

Диагностика трихомоноза

Необходимость скрининга: в идеале все женщины с жалобами на выделения из половых путей должны быть обследованы на *T. vaginalis* (С) [128], в отсутствие такой возможности в обязательном порядке обследование на *T. vaginalis* должны проходить следующие группы женщин [6, 7]:

- при обнаружении *T. vaginalis* при кольпоцитологическом исследовании;
- при обнаружении *T. vaginalis* у полового партнера;
- при отсутствии эффекта в случае эмпирического лечения вульвовагинита;
- при тяжелых или рецидивирующих симптомах вульвовагинита;
- при наличии факторов риска (ИППП в анамнезе, новый половой партнер или несколько половых партнеров в одно время, инъекционные наркотики).

Диагноз трихомоноза устанавливается на данных клинического осмотра и определения возбудителя лабораторными методами.

Лабораторные методы:

— Микроскопическое исследование (мазок из заднего свода влагалища, цервикального канала). Обычно используется световая микроскопия нативного мате-

риала или окрашенного акридиновым оранжевым [69]. Метод обладает достаточно низкой чувствительностью (40—70%) [6—8] и требует исследования мазка сразу после взятия из-за утраты подвижности *T. vaginalis*. Этот метод не следует использовать для диагностики трихомоноза у мужчин; рекомендован культуральный метод исследования выделений, мочи и/или спермы.

— Культуральный метод исследования (чувствительность 95%).

— Полимеразная цепная реакция (чувствительность и специфичность приближаются к 100%). Имеет более высокую диагностическую чувствительность по отношению к *T. vaginalis* у мужчин.

— При подтверждении диагноза «трихомоноз» обязателен скрининг на наличие других ИППП.

Лечение трихомоноза

Показания к терапии трихомоноза:

— положительный результат любого из лабораторных методов обследования на наличие *T. vaginalis* (см. раздел «Диагностика») независимо от наличия симптомов;
— лечение половых партнеров.

Препараты группы нитроимидазолов являются единственными средствами для лечения урогенитального трихомоноза с доказанной эффективностью (А) при сохранении высокой чувствительности к *T. vaginalis*.

Первая линия терапии (А):

Метронидазол 400—500 мг внутрь 2 раза в сутки 5— 7 дней

или

Метронидазол 2 г 1 раз внутрь

или

Тинидазол 2 г 1 раз внутрь

Общие замечания по фармакотерапии

Пациенты должны избегать употребления алкоголя в течение 24 ч после приема метронидазола и в течение 72 ч после приема тинидазола из-за риска антабусных реакций [6, 7, 12].

Вследствие высокой частоты поражения уретры и парауретральных желез у женщин рекомендовано использование препаратов системного действия, поэтому использование геля, содержащего метронидазол или другие местные формы нитроимидазолов, не рекомендовано, поскольку он не достигает терапевтических концентраций в уретре и парауретральных железах [13].

Использование однократной схемы применения метронидазола в дозе 2 г имеет лучший комплаенс со стороны пациентов, но большую частоту неудач терапии, особенно если партнеры лечатся одновременно. Возможно спонтанное излечение с частотой 20—25% [6, 7].

Тактика при персистенции/рецидиве трихомонадной инфекции

Убедитесь, что пациент в точности выполнил назначенное ему лечение:

1. Исключите вероятность выведения метронидазола из организма при рвоте, возможной после его приема внутрь.

2. Выясните возможность повторного инфицирования *T. vaginalis* от нового полового партнера или прежнего полового партнера, если он не получал лечения.

В большинстве случаев при персистенции и/или рецидиве трихомонадной инфекции оказывается эффективным повторный курс стандартной терапии [6, 7].

Если повторный курс стандартной терапии оказывается неэффективным и исключены перечисленные выше причины рецидивирования трихомоноза, следует прежде всего исключить герпесвирусную инфекцию.

Еще одной причиной неэффективности терапии могут оказаться некоторые микроорганизмы, которые могут обнаруживаться в вагинальном отделяемом (например, β -гемолитический стрептококк). Эти микроорганизмы способны вступать во взаимодействие с метронидазолом, снижая его эффективность. В таких случаях до повторного назначения очередного курса метронидазола с целью элиминации кокковой флоры рекомендовано провести эмпирическую терапию эритромицином или амоксициллином.

В подавляющем большинстве случаев при увеличении дозы метронидазола или при использовании тинидазола происходит элиминация возбудителя. Устойчивость *T. vaginalis* к высоким дозам метронидазола встречается крайне редко. Период полувыведения у тинидазола более продолжительный, чем у метронидазола, а концентрация тинидазола в тканях мочеполовых органов выше таковой для метронидазола. Кроме того, в отношении большинства штаммов *T. vaginalis* минимальная подавляющая концентрация тинидазола ниже, чем метронидазола.

Возможные варианты терапии трихомоноза при неэффективности описанных выше схем [6]:

1. **Метронидазол** 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней + **Метронидазол** 1 г во влагалище или прямую кишку 1 раз в сутки в течение 7 дней.

2. **Метронидазол (тинидазол)** 2 г внутрь 1 раз в сутки в течение 3—5 дней.

Особые ситуации

В период беременности: трихомоноз у женщин во время беременности сопровождается осложнениями исходов беременности, поэтому для их предотвращения лечение беременных при наличии симптомов осуществляется на любом сроке беременности, а при отсутствии симптомов лечение может быть отсрочено до 37 нед беременности.

Схема лечения:

Метронидазол — 2,0 г внутрь однократно [6, 7, 16].

Безопасность тинидазола во время беременности не оценивалась.

В период грудного вскармливания: на период лечения следует воздержаться от грудного вскармливания. Возобновление кормления возможно через 12—24 ч в случае применения метронидазола и через 3 сут в случае применения тинидазола.

У ВИЧ-инфицированных: существуют множественные доказательства эпидемиологической взаимосвязи ВИЧ-инфекции и *T. vaginalis* [38]. ВИЧ-инфицированные женщины при наличии трихомоноза легче инфицируют ВИЧ из-за увеличенной вирусной нагрузки в гениталиях [38], в то же время лечение трихомоноза снижает вирусную нагрузку ВИЧ [38]. Поэтому скрининг на трихомоноз целесообразен всем ВИЧ-позитивным пациенткам. Контроль излеченности показан всем через 3 мес после лечения из-за высокой частоты персистенции инфекции.

Схема лечения

Метронидазол 500 мг 2 раза в сутки внутрь 1 раз [6, 7, 38].

Скрининг и лечение половых партнеров

Все половые партнеры должны быть обследованы на ИППП и пролечены от трихомоноза независимо от результатов анализа на наличие *T. vaginalis*.

Если у мужчины — партнера женщины с трихомонозом предполагается негонококковый уретрит, ему следует провести терапию против *T. vaginalis* перед постановкой диагноза.

Во время лечения рекомендовано воздержаться от половых контактов до подтверждения излеченности всех половых партнеров (лечение завершено, симптомы отсутствуют).

Контроль излеченности и наблюдение

На основании микроскопического и культурального методов и методов амплификации РНК (NASBA) проводится через 14 дней после окончания лечения. Контроль излеченности на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) — не ранее, чем через 1 мес после окончания лечения [16]. При отрицательных результатах обследования и исчезновении признаков воспаления у исходно симптомных пациентов дальнейшее наблюдение не показано [128, 129].

Заключение

Представленные рекомендации являются итогом работы большого числа научных работников, врачей, организаторов здравоохранения. Они основаны на опыте зарубежных коллег и отечественных ученых. В сжатой форме представлены современные взгляды на диагностику и лечение вагинитов. Этот документ призван служить ориентиром в потоке информации по проблеме заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища. Безусловно, личный опыт врача имеет очень большое значение при принятии решения в отношении конкретного больного, однако это решение не должно противоречить накопленному международному и российскому опыту, отраженному в настоящих рекомендациях.

Вниманию врачей!

Экспертный совет РОАГ по разработке «*Клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин*» просит всех коллег сообщать в группу фармаконадзора экспертов (e-mail: dr-kira@mail.ru, проф. Е.Ф. Кира) о всех возможных реакциях на препараты, включенные в настоящие Рекомендации, по Вашему мнению, укладываемых в понятия «нежелательные реакции» или «серьезные нежелательные явления» (побочные реакции), связанных с назначением конкретного препарата.

Благодарим за предоставление информации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Яхонтов Д.А., Ефимова А.В. (ред.). Введение в доказательную медицину: Учебное пособие. Изд. 2-е, доп. Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ, 2007;250.
2. Хенеган К., Баденоч Д. Доказательная медицина. Карманный справочник. Пер. с англ. Под ред. Петрова В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011;144.
3. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Всероссийское научное общество кардиологов*. М. 2009;56.
4. Международная классификация болезней X пересмотра. Электронная версия. Доступно на www.mkb10.ru или <http://mkb-10.com>
5. Международная классификация болезней, 11 пересмотр ВОЗ. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) 2018 version [<https://icd.who.int/browse11/1/>- (The code structure for the ICD-11 MMS is stable. The classification will be updated yearly. Initially we are expecting more changes in the Extension Codes chapter. There will be improvements on the user guidance)]
6. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015, доступно на www.cdc.gov
7. 2018 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. Доступно на ресурсах:
<http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2018/IUSTIvaginalDischargeGuidelines2018.pdf>
или www.iusti.org
8. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines/sexually-transmitted-infections.html>
9. Кира Е.Ф. *Бактериальный вагиноз*. М.: МИА, 2012;472. Изд. 2-е, испр., доп.
10. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2009;544.
11. Гинекология: Национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017;1008; 2-е изд.
12. *Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015; 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016; 768.
13. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. *Клинические рекомендации*. М. 2014; Б.и. 50 с.
14. Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 2008;16(1):18-22.
15. Гомберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;2:28-31.
16. *Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации*. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва: Деловой экспресс, 2012;112.
17. Белякина И.В. *Влияние различных методов контрацепции на микробиоценоз влагалища и качество жизни женщин*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2013;26.
18. Lassey AT, Adanu KR, Newman MJ, Opintah JA. Potential pathogens in the lower genital tract at manual vacuum aspiration for incomplete abortion in Korle Bu Teaching Hospital, Ghana. *East Afr Med J*. 2004;81(8):398-401.
19. Birnbaumer DM, Anderegg C. *Sexually transmitted diseases*. In: Marx J.A. et al, eds. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 7th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2009: chap 96.
20. Van de Wijgert JH, Morrison CS, Cornelisse PG, et al. Bacterial vaginosis and vaginal yeast, but not vaginal cleansing, increase HIV-1 acquisition in African women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:203-210.
21. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, Adimora AA, Smith JS. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS*. 2008;22:1493–1501.

22. Симчера И.А. Состояние микробиоценоза влагалища при беременности и в послеродовом периоде: Дис. ... канд. мед. наук.— СПб. 1999;21.
23. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ*. 1999;319:220-223.
24. Oakshott P, Hay P, Hay S, et al. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *BMJ*. 2002; 325:1334-1338.
25. Савичева А.М., Шипицына Е.В. Бактериальный вагиноз и беременность (обзор литературы). *Гинекология*. 2012;14(3):38-43.
26. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Amer J Med*. 1983;74(1):14-22.
27. Charonis G, Larsson PG. Use of pH/whiff test or QuickVue Advanced pH and Amines test for the diagnosis of bacterial vaginosis and prevention of postabortion pelvic inflammatory disease. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:837-843.
28. Руководство по лабораторной диагностике инфекций урогенитального тракта. Под ред. Домейки М., Савичевой А., Соколовского Е., Балларда Р., Унемо М. 2012. Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2012;287.
29. Sherrard J, Donders G, White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. *International Journal of STD & AIDS*. 2011;22:421-429.
30. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect*. 2002;78:413-415.
31. Landers DV, Wiesenfeld HC, Heine RP, et al. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1004-1010.
32. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991;29:297-301.
33. Кира Е.Ф. *Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика, лечение)*: Дис. ... д-ра. мед. наук. СПб. 1995;44.
34. Spiegel CA, Amsel R, Holmes KK. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. *J Clin Microbiol*. 1993; 18(1):170-177.
35. Donders G.G. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(3):355-373.
36. Цвелев Ю.В., Кочеровцев В.И., Кира Е.Ф. Неспецифический вагиноз: дисбактериоз или воспаление влагалища? (Диагностика и лечение). *Вопросы антибактериальной терапии в нефекационной клинике*. М. 1987;189-190.
37. Workowski K, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR*. 2010;59(RR12):1-110. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr>
38. Sobel JD. Bacterial vaginosis UpToDate Terms of Use. 2014.
39. Verstraelen H., et al. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12:148.
40. Кира Е.Ф., Гамирова Е.В., Гайтукиева Р.А., Белякина И.В. Результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности хлоргексидина и метронидазола при лечении бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2010;6:123-129.
41. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др. Открытое сравнительное многоцентровое исследование эффективности и безопасности вагинальных суппозиторий с молочной кислотой (Фемилекс) и ее сочетания с вагинальными суппозиториями с хлоргексидином (Гексикон) в сравнении с вагинальными таблетками с аскорбиновой кислотой (Вагинорм С) и вагинальными суппозиториями клиндамицина (Далацин) в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2012;7:60-67.
42. Кира Е.Ф., Душкина Е.А., Бадикова Н.С. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2013;3:102-106.

43. Кира Е.Ф., Пекарев О.Г., Молчанов О.Л. и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотик. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Акушерство и гинекология*. 2016;9:87-93.
44. Кира Е.Ф., Коршакова Н.Ю. Открытое рандомизированное плацебо-контролируемое изучение эффективности и безопасности монотерапии бактериального вагиноза вагинальным применением молочной кислоты. *Акушерство и гинекология*. 2018;5:96-101.
45. Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Коршакова Н.Ю. Изучение активности молочной кислоты *in vitro* и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища. *Акушерство и гинекология*. 2017;11:84-90.
46. Бадикова Н.С. Сравнительный анализ эффективности и безопасности лечения бактериального вагиноза препаратами различных фармакологических групп: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2014;26.
47. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Кочеровец В.И. Диагностика и лечение неспецифического вагиноза. Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике. Сборник изобретений и предложений. Л. 1988;19: 106.
48. Кира Е.Ф. Роль пробиотиков в лечении инфекций влагалища. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;10(5):33-39.
49. Кира Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища. *Акушерство и гинекология*. 2017;5:30-36.
50. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, et al. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:67-74.
51. Antonio MA, Meyn LA, Murray PJ, et al. Vaginal colonization by probiotic *Lactobacillus crispatus* CTV-05 is decreased by sexual activity and endogenous Lactobacilli. *J Infect Dis*. 2009;199:1506-1513.
52. Hemmerling A, Harrison W, Schroeder A, et al. Phase 1 dose-ranging safety trial of *Lactobacillus crispatus* CTV-05 for the prevention of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2009;36:564-569.
53. Cribby S, Taylor M, Reid G. *Vaginal microbiota and the use of probiotics*. Hindawi Publishing Corporation Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. 2008; Article ID 256490;9. <https://doi.org/10.1155/2008/256490>
54. Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Алексанян А.А. и др. Консервативные подходы к коррекции постменопаузальных урогенитальных расстройств. *Акушерство и гинекология*. 2015;11: 81-88.
55. Кира Е.Ф., Артымук Н.В., Беженарь В.Ф. и др. Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности применения лактогина в терапии бактериального вагиноза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009;9(2):73-78.
56. Sobel J, Ferris D, Schwabke J, et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1283-1289.
57. Brotman RM, Erbeling EJ, Jamshidi RM, et al. Findings associated with recurrence of bacterial vaginosis among adolescents attending sexually transmitted diseases clinics. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2007;20:25-31.
58. Meltzer MC, Desmond RA, Schwabke JR. Association of *Mobiluncus curtisii* with recurrence of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2008;35:611-613.
59. Hanson JM, McGregor JA, Hillier SL, Eschenbach DA, Kreutner AK, Galask RP, et al. Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy. *J Reprod Med*. 2000; 45(11):889-896.
60. Larsson PG, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health*. 2008;8:3.

61. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis.* 2006;194:828-836.
62. Ferris MJ, Maszta A, Aldridge KE, et al. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis.* 2004;4:5.
63. Burton JP, Devillard E, Cadieux PA, et al. Detection of *Atopobium vaginae* in postmenstrual women by cultivation-independent methods warrants further investigation. *J of Clin Microbiol.* 2004;4: 1829-1931.
64. Плахова К.И., Атрошкина М.Е., Ильина Е.Н. и др. Роль *Atopobium vaginae* при рецидивировании бактериального вагиноза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2007;59-13.
65. Перламуртов Ю.Н., Гомберг М.А., Чернова Н.И. и др. Эффективность нифуратела и метронидазола в терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2011;10(3): 22-25.
66. Marcone V, Calzolari E, Bertini M. Effectiveness of vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* following conventional metronidazole therapy: how to lower the rate of bacterial vaginosis recurrences. *New Microbiol.* 2008;31(3):429-433.
67. Andersch B, Forssman L, Lincoln K, Torstensson P. Treatment of bacterial vaginosis with an acid cream: a comparison between the effect of lactate-gel and metronidazole. *Gynecol Obstet Invest.* 1986;21(1):19-25.
68. Andersch B, Brandberg A, Holst E. Treatment of bacterial vaginosis — an acid gel as an alternative to antibiotic treatment. *Lakartidningen.* 1990;87(7):465-468.
69. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 1995;333:1732-1736.
70. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:345-349.
71. Yudin MH, Landers DV, Meyn L, et al. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2003;102:527-534.
72. Ugwumadu A, Reid F, Hay P, et al. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. *Obstet Gynecol.* 2004;104:114-119.
73. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172 (2 Pt 1):525-529.
74. Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol.* 1993;82:348-352.
75. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, et al. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol.* 2003;101:516-522.
76. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, et al. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000262
77. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, et al. Preterm labour — is bacterial vaginosis involved? *South African Medical Journal.* 2002;92:231-234.
78. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Engl J Med.* 2000;342:534-540.
79. Vermeulen GM, Bruinse HW. Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:652-657.
80. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:1391-1397.

81. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:983-988.
82. McGregor JA, French JI, Jones W, et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase — results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1048-1060.
83. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:1527-1531.
84. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008;148:214-219.
85. Koss CA, Baras DC, Lane SD, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4800-4805.
86. Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
87. Erickson SH, Oppenheim GL, Smith GH. Metronidazole in breast milk. *Obstet Gynecol*. 1981;57:48-50.
88. Passmore CM, McElnay JC, Rainey EA, et al. Metronidazole excretion in human milk and its effect on the suckling neonate. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26:45-51.
89. Golightly P, Kearney L. Metronidazole — is it safe to use with breastfeeding? *United Kingdom National Health Service (UKMI)*. 2012.
90. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 2000;342:534.
91. Schwebke J.R., Desmond R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:517.e1-e6.
92. Веселов А.В. Системные антимикотики: состояние и перспективы. *Клиническая микробиология, антимикроботерапия и химиотерапия*. 2007;9(1):73-80.
93. Мирзабалаева А.К., Климко Н.Н. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. СПб.: СПбМАПО, 2009;60.
94. Donders GG, et al. Self-elimination of risk factors for recurrent vaginal candidosis. *Mycoses*. 2009;54:39-45.
95. Савичева А.М., Кисина В.И., Соколовский Е.В. и др. Кандидозный вульвовагинит: Методические рекомендации для врачей. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009;88.
96. Rex J, Walsh T, Sobel J, et al. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30:662-678.
97. Canadian Guidelines on sexually transmitted infections. 2010;410; URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca>
98. United Kingdom National Guideline on the Management of Vulvovaginal Candidiasis. 2007. URL: <http://www.bashh.org/guidelines>
99. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. М. 2002;350.
100. Schwebke JR. Abnormal vaginal flora as a biological risk factor for acquisition of HIV infection and sexually transmitted diseases. *J Infect Dis*. 2005;192:1315-1317.
101. Sobel J. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;369:1961-1971.
102. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
103. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Исследование *in vitro* роста, размножения, антибиотикорезистентности, конкурентных взаимоотношений штамма *Lactobacillus casei rhamnosus*. *Акушерство и гинекология*. 2014;7:79-83.

104. Strus M, Kucharska A, Kukla G, Brzychczy-Włoch M, Maresz K, Heczko PB. The in vitro activity of vaginal *Lactobacillus* with probiotic properties against *Candida*. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2005;13(2):69-75.
105. Nivoliez A, Camares O, Paquet-Gachinat M, Borne S, Forestier C, Veisseire P. Influence of manufacturing processes on *in vitro* properties of *Lactobacillus rhamnosus* Lcr-35. *J Biotechnol*. 2012;160:236-241. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2012.04.005>
106. Башмакова Н.В. и др. *Акушерство и гинекология*. 2017;6:136-142.
107. Климко Н.Н. и др. *Российские национальные рекомендации «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии»*. М. 2010;92.
108. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *Br J Obstet Gynaecol*. 2002;109:34.
109. Donders GG: Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21:355.
110. Кира Е.Ф., Гайкукиева Р.А., Беженарь В.Ф. и др. Многоцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов полижинакс и тержинан при лечении аэробного вагинита. *Гинекология*. 2009;11(1):13-17.
111. Dermendjiev T, Pehlivanov B, Hadjieva K, Stanev S. Epidemiological, clinical and microbiological findings in women with aerobic vaginitis. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2015;54(9):4-8.
112. Krauss-Silva L., Almada-Horta A., Alves M. B. et al. Basic vaginal pH, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: prevalence in early pregnancy and risk of spontaneous preterm delivery, a prospective study in a low socioeconomic and multiethnic South American population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:107. Published online 2014 Mar 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-107>
113. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Карапетян Т.Э. Аэробные инфекции в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Дискуссионный вопрос нозологической терминологии. *Акушерство и гинекология*. 2013;1:107-110.
114. Rumyantseva TA, Bellen G, Savochkina YA, et al. Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch Gynecol Obstet*. 2016.
115. Furneri PM, Mangiafico A, Giummarra V, Roccasalva LS, Tempera G: In vitro susceptibilities to various antibiotics of *Lactobacillus* spp. isolated from vagina. *Abstr 108th General Meeting American Society for Microbiology* (Washington, ASM). 2008;1-5, abstr A-022.
116. Tempera GP, Furneri M. Management of *Aerobic vaginitis*. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70:244-249.
117. Sullivan A, Edlund C, Nord CE: Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:101.
118. Tempera G, Abbadessa G, Bonfiglio G, Cammarata E, Cianci A, Corsello S, Raimondi A, Ettore G, Nicolosi D, Furneri PM: Topical kanamycin: an effective therapeutic option in aerobic vaginitis. *J Chemother*. 2006;18:409.
119. Abad CL, Safdar N: The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections — a systematic review. *J Chemother*. 2009;21:243.
120. Sobel JD, Reichman J, Misra D, et al. Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstet Gynecol*. 2011;117:850-855.
121. Qian Liang, Nan Li, Shurong Song, Aihua Zhang et al. High-dose nifuratel for simple and mixed aerobic vaginitis: A single-center prospective open-label cohort study. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016;42:1354-1360. <https://doi.org/10.1111/jog.13052>
122. Mason MJ, Winter AJ. How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. *Sex Transm Infect*. 2017;93:8-10.
123. World Health Organization. *Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections: Overviews and Estimates*. WHO/HIV_AIDS/2001.02. Geneva: World Health Organization. 2001

124. Gallo MF, Warner L, Macaluso M, et al. Risk factors for incident herpe simplex type 2 virus infection among women attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* 2008;35:679-685.
125. Danesh IS, Stephen JM, Gorbach J. Neonatal *Trichomonas vaginalis* infection. *J Emerg Med.* 1995;13(1):51-54.
126. Sobel JD, Nyirjesy P, Brown W. Tinidazole therapy for Metronidazole resistant vaginal trichomoniasis. *Clin Infect Dis.* 2001;33: 1341-1346.
127. Goyal M, Hayes K, McGowan KL, Fein JA, Mollen C. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection in symptomatic adolescent females presenting to a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med.* 2011;18(7):763-766.
128. Soper D. Trichomoniasis: under control or undercontrolled? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):281-290.
129. Schwabe JR, Burgess D. Trichomoniasis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):794-803.

Подписано в печать XX.XX.19
Формат 60×90 1/16. Бумага офсетная
Печать офсетная. Объем 3,5 печ. л.
Заказ XXXX.
Отпечатано в ООО «XXXXXXXX»