

Е.В. УВАРОВА, А.С. АНКИРСКАЯ, Ю.П. ГРИГОРЕНКО, З.Х. КУМЫКОВА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА
У ЖЕНЩИН ВНЕ БЕРЕМЕННОСТИ
(РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)**

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова
Росмедтехнологий, Москва

Представлены результаты многоцентрового исследования по лечению бактериального вагиноза (БВ) у женщин репродуктивного возраста вне беременности. Оценка клинической и микробиологической эффективности диагностики и лечения БВ выполнена по единой методике у 2505 пациенток в 14 городах России. Установлена высокая эффективность (клиническая – 87,3%, бактериологическая – 97,4%) комбинированного лечения бактериального вагиноза трихополом внутрь в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней и кремом Клиндацин® для внутривлагалищного введения с 1 по 3 день приема трихопола при незначительной (у 4,1% пациенток) выраженности побочных реакций. Кандидозный вагинит как осложнение лечения выявлен у 0,8 – 1,2% женщин. Данная схема лечения БВ рекомендована для использования в клинической практике.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, метронидазол, клиндамицин.

YE.V. UVAROVA, A.S. ANKIRSKAYA, YU. P. GRIGORENKO, Z. KH. KUMYKOVA

**EFFICIENCY OF THERAPIES FOR BACTERIAL VAGINOSIS
IN NONPREGNANT WOMEN
(RESULTS OF A MULTICENTER STUDY)**

Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

The authors give the results of a multicenter study of the treatment of bacterial vaginosis (BV) in nonpregnant women of reproductive age. They have evaluated the clinical and microbiological efficiency of the diagnosis and treatment of BV in 2505 patients from 14 cities and towns of Russia, by using the unified procedure. The combined treatment for BV with oral trichopol in a dose of 250 mg twice daily for 5 days and intravaginal clindamycin cream on days 1 to 3 of trichopol use have been found to be highly effective (clinical and bacteriological effectiveness being 87.3 and 97.4%), by causing adverse reactions in a few cases (4.1%). Candida vaginitis as a treatment complication was detected in 0.8-1/2% of the women. This treatment regimen for BV is recommended for clinical practice.

Key words: bacterial vaginosis, metronidazole, clindamycin.

Бактериальный вагиноз (БВ) наблюдается у 19,2% женщин репродуктивного возраста, у 86,6% женщин с патологическими белями, у 24% женщин, считающих себя здоровыми, и у 30-70% больных в группах различной степени риска [5,6,8].

Установлена тесная патогенетическая связь БВ с преждевременным прерыванием беременности, осложненным течением родов, внутриутробным инфицированием и интранатальной гипоксией плода, респираторным дистресс-синдромом у новорожденного, развитием гнойно-воспалительных заболеваний матки и придатков, послеоперационных, послеабортных и послеродовых воспалительных осложнений [1,4,9,15]. БВ может способствовать активации вирусных инфекций и увеличивает риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем [2,13]. Имеются данные о связи БВ с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии в связи с повышенной продукцией нитрозаминов – коферментов канцерогенеза, а также взаимодействием БВ-ассоциированных бактерий с определенными серотипами вируса папилломы человека [11,13]. В настоящее время остается всё меньше сторонников, которые считают, что БВ при бессимптомном течении не нуждается в лечении.

Как показала практика двух последних десятилетий, этиотропное лечение БВ остается сложной задачей, рецидивы заболевания составляют 40-65%, значительные сложности возникают при лечении беременных [1,5]. Нередко отмечается токсическое действие препаратов и развиваются осложнения типа вагинитов, что заставляет искать более адекватные формы применения антимикробных препаратов [3,7].

Для лечения БВ применяют препараты с антианаэробной активностью (препараты выбора – метронидазол и клиндамицин). При монотерапии метронидазолом эффективность лечения БВ высока (до 95%), однако частота рецидивов достигает 40-65% [10,12,14,]. У 25% больных наблюдаются побочные реакции со стороны

желудочно-кишечного тракта, сыпь на коже, а у 20% женщин развивается кандидозный вульвовагинит [10,11,14].

Наиболее часто используемым лекарственным средством, содержащим метронидазол, является трихопол («Акрихин-Польфарма»), выпускаемый в разных лекарственных формах: таблетки для приема внутрь, вагинальные таблетки, инъекционные формы [7].

Компанией «Акрихин» производится вагинальный крем «Клиндацин®» (2% клиндамицин), при местном применении которого только 4% от введенной во влагалище дозы подвергается системной абсорбции.

Существует несколько стандартных схем применения трихопола и крема «Клиндацин®». «Золотым стандартом» лечения БВ считается применение трихопола в таблетках для приема внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Имеются сообщения о том, что для достижения положительного эффекта лечения необходимо использовать препарат в течение 10 и более дней. В последние годы хорошо зарекомендовало себя лечение БВ трихополом в таблетках (внутри, 250 мг 2 раза в сутки) с одновременным введением влагалищных таблеток трихопола (500 мг 1 раз в сутки) в течение 5 или 7 дней. Имеются убедительные данные о высокой эффективности внутривлагалищного применения крема «Клиндацин®» при введении по 1 дозе в течение 3 – 7 дней [3,14].

Проведенное нами исследование показало высокую эффективность применения трихопола (250 мг 2 раза в сутки) в течение 5 дней при одновременном введении во влагалище крема «Клиндацин®» в первые 3 дня приема трихопола у девочек в возрасте от 8 до 18 лет [10]. Полученные результаты явились основанием для организации и проведения многоцентрового исследования для определения эффективности комбинированного лечения БВ у взрослых небеременных женщин.

Материалы и методы

Для выполнения исследования была разработана «Карта наблюдения», в которой были приведены критерии включения в исследование, общие сведения о пациентке, жалобы и клинические симптомы, данные анамнеза, критерии диагностики БВ, схема лечения и показатели его клинической и микробиологической эффективности через 1 и 3 недели после окончания курса лечения. В исследовании принимали участие 125 врачей женских консультаций из 14 городов России (Воронеж, Домодедово, Долгопрудный, Иркутск, Казань, Кемерово, Краснодар, Москва, Омск, Пермь, Санкт-Петербург, Самара, Уфа, Юбилейный). Координатором исследования являлось ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И.Кулакова Росмедтехнологий.

Критериями включения пациенток в исследование явились исходное клинко-лабораторное подтверждение БВ, возраст от 16 до 45 лет, информированное согласие на участие в исследовании, соблюдение назначений врача.

Критериями исключения были беременность и грудное вскармливание, повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость компонентов препарата, сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), урогенитальный кандидоз, наличие психических заболеваний, отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки.

Диагностику БВ проводили на основании микроскопии влагалищных мазков, окрашенных по Граму. Микроскопическую картину вагинального отделяемого оценивали по содержанию эпителиальных клеток, соответствующих поверхностному, промежуточному и более глубокому слоям слизистой оболочки влагалища, наличию «ключевых» клеток, выраженности лейкоцитарной реакции, уровню общей микробной обсемененности (массивная, большая, умеренная, низкая), а также по видовому составу микрофлоры (дифференциация

микроорганизмов по их морфологическим и тинкториальным свойствам, определение соотношения бактериальных морфотипов).

Учитывали совокупность признаков, позволяющих определить состояние микроценоза влагалища как нозологическую форму БВ: массивное или большое общее содержание микрофлоры, наличие «ключевых» эпителиальных клеток, преобладание среди микрофлоры морфотипов *Gardnerella vaginalis* и строго анаэробных бактерий (*Bacteroides-Prevotella*, *Mobiluncus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Leptotrixia*,) при отсутствии или очень низком титре морфотипов *Lactobacillus spp.*

Из каждого города проводили экспертную оценку результатов 10% данных микробиологических исследований на достоверность бактериоскопической диагностики БВ в лаборатории микробиологии ФГУ Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И.Кулакова Росмедтехнологий.

Схема лечения БВ включала назначение трихопола (внутри 250 мг 2 раза в сутки) в течение 5 дней и введение во влагалище крема «Клиндацин®» (100 мг 1 раз в сутки) в первые 3 дня приема трихопола. Противогрибковые средства и пробиотики в процессе и после лечения не применяли. Безопасность препаратов оценивали на основе регистрации побочных эффектов.

Аналізу были подвергнуты 5377 карт, из которых лишь 2505 полностью отвечали критериям качества сбора и оформления результатов исследования и были включены в анализ.

Результаты исследования и обсуждение

Возраст обследованных женщин составлял от 16 до 45 лет (в среднем $30,2 \pm 14,3$ года). БВ впервые был диагностирован у 1941 (77,5%) пациентки, рецидивирующая форма заболевания с чередованием обострений и клинических ремиссий имела у 564 (22,5%). На момент обследования сексуально активными были 2330 (93%) женщин, половые контакты в прошлом имели 150 (6%) и не имели опыта

половых контактов – 25 (1%) пациенток. Регулярные менструации были у 2280 (91%) женщин, нарушения ритма менструаций отмечали 225 (9%).

Из перенесенных гинекологических заболеваний хронический аднексит отмечен у 148 (5,9%), миома матки – у 95 (3,8%), дисфункция яичников – у 65 (2,6%), аденомиоз – у 45 (1,8%), папилломавирусная инфекция – у 45 (1,8%), бесплодие – у 25 (1%), длительное применение ВМС – у 20 (0,8%), остроконечные кондиломы вульвы – у 19 (0,8%), поликистозные яичники – у 18 (0,7%), кисты яичников – у 18 (0,7%), хронический эндометрит – у 18 (0,7%), наружный генитальный эндометриоз – у 10 (0,4%), гиперплазия и полип эндометрия – у 8 (0,3%), миома матки в сочетании с аденомиозом – у 5 (0,2%), привычное невынашивание беременности – у 3 (0,1%), гистерэктомия в анамнезе – у 1 (0,04%) женщины. Вместе с тем, у 721 (28,8%) выявлена цервикальная эктопия, у 386 (15,4%) – цервицит, у 78 (3,1%) – ретенционные кисты шейки матки, у 20 (0,8%) – рубцовая деформация шейки матки, у 15 (0,6%) – лейкоплакия шейки матки, у 13 (0,5%) – полипы цервикального канала и у 6 (0,25%) – цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Клиническая картина БВ характеризовалась гиперемией вульвы у 431 (17,2%) пациентки и её отечностью у 40 (1,6%) женщин, гиперемией слизистой оболочки влагалища – у 1313 (52,4%), обильными желтовато-белыми выделениями из половых путей у 2009 (80,2%), в том числе с резким неприятным запахом у 1468 (58,6%) и пенистого характера у 321 (12,8%) пациенток. У 15 (0,6%) женщин на момент обследования отмечены кровянистые выделения (дни менструации). Выделения из влагалища чаще были обильными – у 1591 (63,5%), реже умеренными – у 821 (32,8%) пациентки. У 93 (3,7%) больных выделения были скудными.

При микроскопии мазков, окрашенных по Граму, «ключевые» клетки как патогномичный признак БВ, были

выявлены у 93,1% женщин. В случаях отсутствия «ключевых» клеток в мазках имели место характерные изменения качественного состава микрофлоры: отсутствие морфотипов лактобацилл, замена их на ассоциации *Gardnerella vaginalis* и строго анаэробных бактерий. У 1505 (60,1%) больных в грам-мазках отмечалась нехарактерная для классического БВ выраженная лейкоцитарная реакция. Поэтому с учётом результатов микроскопии влагалищных мазков на основании выраженности лейкоцитарной реакции были выделены 3 клинические группы. В 1-ю группу включены 1024 (40,9%) женщины с БВ, в мазках которых число лейкоцитов не превышало 10 в поле зрения, во 2-ю группу – 1175 (46,9%) женщин, имевших в мазках от 11 до 50 лейкоцитов в поле зрения, и в 3-ю группу – 306 (12,2%) женщин с выраженной лейкоцитарной реакцией (более 50 лейкоцитов, часто покрывающих все поле зрения). В соответствии с международными критериями 1-я группа женщин имела классический вариант БВ, однако доля их составила менее половины от числа включенных в исследование. В то же время можно полагать, что выраженная лейкоцитарная реакция у женщин 2-й и 3-й групп была связана с сочетанной патологией влагалища и/или шейки матки на фоне БВ, в частности, с этиологической ролью факультативно анаэробных условно-патогенных бактерий, таких как колиформные энтеробактерии, группа неферментирующих бактерий, стрепто-, стафило- и энтерококки. Патогенные потенции этих условно патогенных микроорганизмов значительно выше, чем облигатных анаэробов, и их этиологическая роль может проявляться при значительно меньшем содержании их в очаге инфекции, которое не выявляется при микроскопии, и для обнаружения которого необходимо культуральное исследование. Отсутствие в нашем исследовании других методов диагностики оппортунистических инфекций ограничивало наши возможности в определении значения влагалищных инфекций в современных условиях.

Мы могли только констатировать, что более чем в 50% случаев инфекции влагалища носят смешанный характер. Поэтому микроскопия вагинального мазка не может быть единственным методом для выявления всего спектра этиологических факторов. Нельзя также исключить роль грибов и вирусов, вызвавших сочетанные с БВ вагиниты и/или цервициты, а также не диагностированных ИППП. В некоторой степени это подтверждают результаты экспертной оценки выборочных мазков: при 100% подтверждении диагноза БВ ошибки в диагностике составили 2%, так как в этих случаях оставались невыявленными грибы и трихомонады.

Эффективность этиотропного лечения оценивали на основании данных клинического и микробиологического исследований в соответствии с Европейским руководством по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств.

В процессе лечения все без исключения врачи указали положительную динамику количества выделений из половых путей у женщин. Спустя 7 дней после окончания лечения у 2039 (81,4%) женщин

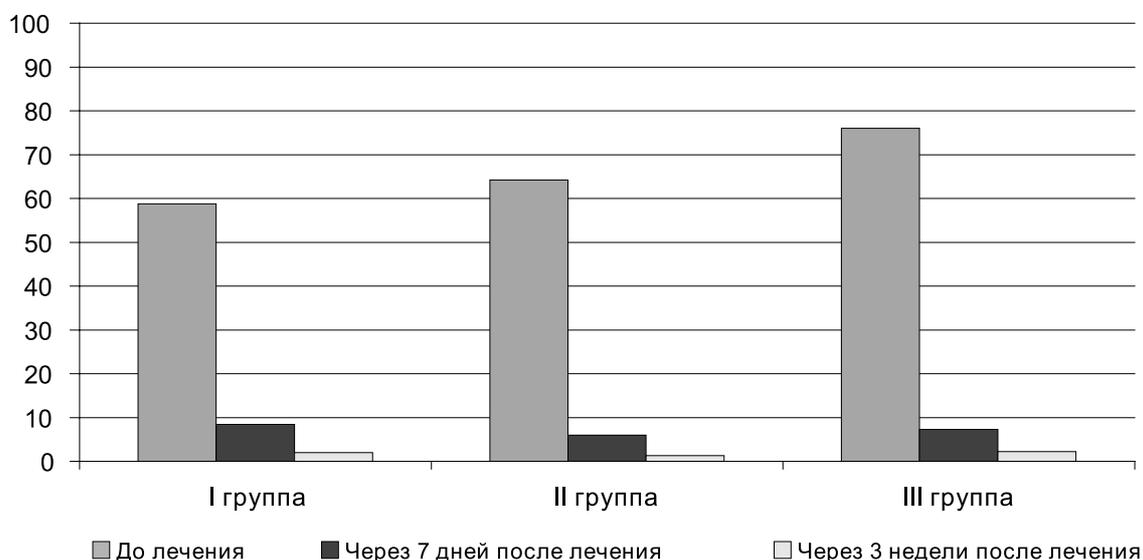
выделения стали умеренными, а у 288 (11,5%) – скудными. Лишь у 178 (7,1%) женщин сохранились обильные выделения, в их числе у 25 (1%) с неприятным запахом. Через 3 недели после окончания лечения у 2302 (91,9%) женщин обнаружены слизистые и у 203 (8,1%) – желтовато-белые выделения. У 1849 (73,8%) женщин выделения были умеренными, у 616 (24,6%) – скудными, тогда как обильные выделения из половых путей были отмечены лишь у 40 (1,6%) женщины, в том числе у 8 (0,3%) – сопровождалась неприятным запахом (см. рисунок 1).

Таким образом, во всех 3 группах отмечалась сопоставимая положительная динамика, выражающаяся в снижении частоты выявления патологических выделений, несмотря на различную степень выраженности лейкоцитарной реакции во влагалищных мазках.

Динамика лейкоцитарной реакции влагалищного отделяемого после проведенного лечения представлена в табл. 1. В 1-й группе через 7 дней и 3 нед. после окончания терапии уровень лейкоцитов в мазках у большинства был в пределах нормы, тогда как во 2-й и 3-й группах

Рисунок 1

Распределение женщин с патологическими выделениями из влагалища до и после комбинированного лечения



Динамика содержания лейкоцитов в отделяемом влагалища у пациенток до и после комбинированного лечения (в %)

Содержание лейкоцитов	1-я группа (n=1024)	2-я группа (n=1175)	3-я группа (n=306)
До начала лечения			
До 10	100	0	0
11-50	0	100	0
> 50	0	0	100
Через 7 дней после окончания лечения			
До 10	92	67	34
11-50	8	33	66
> 50	0	0	0
Через 3 недели после окончания лечения			
До 10	93	87	77
11-50	7	13	23
> 50	0	0	0

отмечено значимое увеличение числа женщин с нормальной лейкоцитарной реакцией. До 10 лейкоцитов в поле зрения через 7 дней после окончания лечения имели 67% пациенток 2-й группы и 34% – 3-й группы, спустя 3 недели – 87 и 66% соответственно. Выявленная тенденция позволяет предположить, что в течение 3 нед. после проведенного комбинированного лечения в биоценозе влагалища продолжается процесс саногенеза.

Оценку микробиологической эффективности лечения проводили параллельно объективному клиническому обследованию на 7-е сутки и через 3 нед. после окончания курса комбинированного лечения. Критерием служила нормализация показателей, характерных для физиологического состояния микроценоза влагалища: умеренное общее количество микрофлоры, исчезновение «ключевых» клеток, отсутствие морфотипов *Gardnerella* и строгих анаэробов и абсолютное доминирование морфотипов *Lactobacillus*. Полученные результаты представлены в таблице 2: бакте-

риологическая эффективность лечения БВ была высокой во всех группах женщин, составив в среднем 92,6% через 1 нед и 97,4% через 3 нед после окончания курса терапии. Частота развития кандидозного вагинита, равная 0,8 – 1,2%, была значительно ниже показателей, характерных для стандартного применения трихопола 7-дневными курсами или клиндамицина (до 15% и более в группах женщин различной степени риска) [2,5,14].

Обращает на себя внимание, что клиническая эффективность лечения была несколько ниже бактериологической эффективности, что скорее всего обусловлено сохранением субъективного ощущения обильных влагалищных выделений у 26,2% женщин спустя 7 дней и у 12,7% – через 3 нед после окончания приема трихопола по предложенной схеме.

Отсутствие статистически значимых различий в показателях эффективности лечения в 3 группах женщин, по-видимому, может свидетельствовать о ведущей роли БВ в сочетанной патологии, а также о

чувствительности к использованным препаратам и других этиологически не выявленных нами патогенов. Подтверждением этому может служить уменьшение выраженности лейкоцитарной реакции в отделяемом влагалища у пациенток 2-й и 3-й групп (см. табл. 1). Однако установленная нами большая доля сочетанной инфекционной патологии влагалища и/или шейки матки, сопровождающей БВ у женщин в современных условиях (58,9%), заставляет обратить внимание на возможную связь этого факта с частотой рецидивов как БВ, так и других оппортунистических инфекций влагалища. Для выяснения причин рецидивов необходимы более углубленные микробиологические исследования с включением широкого спектра культуральных бактериологических и молекулярно-биологических методов исследований.

На фоне проводимой терапии отличную и хорошую переносимость лечения отметили 2402 (95,9%) больных. У 103 (4,1%) пациенток развились различные побочные реакции, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта. Из них наиболее часто отмечали тошноту 43 (1,7%) женщины, горечь и металлический привкус во рту 12 (0,5%), сухость во рту 8 (0,3%), боли в эпигастральной области 6

(0,2%), изжогу 4 (0,16%), однократную рвоту 2 (0,08%) женщины. Возможно, низкая частота побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта объясняется сокращением продолжительности лечения и уменьшением в 2 раза дозы трихопола в пероральной форме за счёт комбинации его с клиндамином для внутривлагалищного введения. У 16 (0,6%) пациенток во время лечения возникли зуд и жжение в области наружных половых органов. Побочные реакции со стороны ЦНС, а именно головная боль, головокружение, слабость и сонливость развились у 12 (0,5%) пациенток. Однако выраженность побочных эффектов была незначительной и ни в одном случае не привела к отказу от лечения.

Таким образом, проведенное многоцентровое исследование по комбинированному применению трихопола в дозе 250 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней и крема «Клиндамицин®» для внутривлагалищного введения с 1 по 3 день приема трихопола показало высокую эффективность (92,6% – 97,4%) и хорошую переносимость предложенной схемы при лечении БВ, что позволяет рекомендовать ее для использования в клинической практике у женщин вне беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Азарова О.Ю.* Терапия бактериального вагиноза вне и во время беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.- М., 2001.
2. *Анكيرская А. С.* Бактериальный вагиноз // Акуш. и гин. - 2005.- №3. - С.10-13.
3. *Байрамова Г.Р.* Бактериальный вагиноз // Гинекология, 2001.- Т.2.- №3.- С.52-54.
4. Бактериальный вагиноз: Пособие для врачей/ *Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М.* и др. – М., 2002
5. *Кира Е. Ф.* Бактериальный вагиноз. - СПб., 2001.
6. *Кравченко М. Е.* // Сборник науч. трудов IV Всероссийской конф. по детской и подростковой гинекологии: “Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии”.- М., 2000. — С.62.
7. *Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р.* // Рус. мед. журнал.- 2002.- Т. 10 №18.- С.795-797.
8. *Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г.* // Гинекология.- 2004.- Т.6, №2.- С.62-65.
9. *Тютюнник В.Л.* Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального

- вагиноза. // Фарматека.— 2005.— № 2 (98), С.20–24.
10. Уварова Е.В., Киселева И.А., Плиева З.А. Комбинированная терапия бактериального вагиноза в практике гинекологии детского и юношеского возраста // Акуш. и гин.- 2008.- №6.- С.67-69.
11. Hay F. Bacterial vaginosis. Medicine.- 2005.- Vol.33, №10.- P.58-61.
12. Nyirjesy P., Mcintosh M.J, Gattermein D.J. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal lactobacilli in patients with bacterial vaginosis // Am. J. Obstetr. Gynecol. — 2006. — Vol.194, №5. — P. 1277-1282.
13. Peipert J.F., Montagno F.B, Sung C.J. Bacterial vaginosis as a risk factor for upper genital tract infection // Am. J. Obstetr. Gynecol. — 1997. — Vol.177, №5. — P. 1184-1187.
14. Sobel J.D, Ferris D., Schwebke J., Nyiriesy P. Suppressive antibacterial therapy with 0,75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // Am. J. Obstetr. Gynecol. — 2006. — Vol. 194, №5. — P.1283-1289.
15. Subtil D., Denoit V., Goueff F.L. The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth: a case control study // Europ. J. of Obstet., Gynec. and Reprod. Biology.- 2002.- Vol.101, №1.- P. 41-46.