

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра дерматовенерологии и косметологии

А.А. Шилова, О.В. Панкратов

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2023

УДК 618.15-022.7-07-08(075.9)

ББК 57.15я78

Ш 59

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 9 от 03.11.2022

Авторы:

Шилова А.А., старший преподаватель кафедры дерматовенерологии и косметологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук

Панкратов О.В., заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор

Рецензенты:

Коваленко Е.В., главный врач учреждения здравоохранения «Минский городской клинический центр дерматологии и венерологии»

Кафедра кожных и венерических болезней государственного учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет

Шилова А.А.

Ш 59 Диагностика и лечение бактериального вагиноза : учеб.-метод. пособие / А. А. Шилова, О. В. Панкратов. – Минск : БелМАПО, 2023. – 24 с.

ISBN 978-985-584-866-1

В учебно-методическом пособии изложены современные представления о патогенезе и диагностике бактериального вагиноза у женщин, а также терапевтические возможности коррекции нарушений у пациентов данной группы.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих образовательные программы: переподготовки по специальности «Дерматовенерология», повышения квалификации врачей-дерматовенерологов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей общей практики, а также клинических ординаторов, аспирантов.

УДК 618.15-022.7-07-08(075.9)

ББК 57.15я78

ISBN 978-985-584-866-1

© Шилова А.А., Панкратов О.В., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение	5
Этиология, передача и факторы риска БВ	6
Патогенез	9
Диагностика	14
Лечение бактериального вагиноза	17
Список литературы.....	20

Список сокращений

БВ	Бактериальный вагиноз
ВВК	Вульвовагинальный кандидоз
ВЗОМТ	Воспалительные заболевания органов малого таза
ИМВП	Инфекция мочевыводящих путей
ИППП	Инфекции, передаваемые половым путем
ЖСЖ	Женщины, имеющие половые контакты с женщинами

Введение

Как правило бактериальный вагиноз (БВ), как и вульвовагинальный кандидоз (ВВК), не относится к ИППП, и его ведение и лечение выходят за рамки любого клинического протокола и зачастую входят в рубрику под названием Руководство по синдромам, связанным с ИППП или Международные гайдлайны по ведению женщин с патологическими вагинальными выделениями. Так, на данный момент известны Американский и европейский гайдлайны по заболеваниям с патологическими вагинальными выделениями.

БВ - полимикробный клинический синдром (дисбиоз вагинальной флоры), возникающий в результате замещения доминирующей вагинальной флоры (*Lactobacillus spp.*) высокими концентрациями анаэробных бактерий (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* и других микроорганизмов), что приводит к увеличению вагинального pH [40].

БВ не шифруется в МКБ 10 и классифицируется как «Другие не воспалительные заболевания влагалища – N 89.8».

Синонимами БВ являются неспецифический вагиноз, анаэробный вагиноз, аминокольпит, гарднереллёз, влагалищные выделения с ключевыми клетками, «синдром дефицита лактобактерий».

Этиология, передача и факторы риска БВ

БВ – ведущая инфекция у женщин с выделениями, лидер среди всех инфекций с патологическими влагалищными выделениями и составляет около 60% от всех вульвовагинальных инфекций у женщин детородного возраста, но также может встречаться у женщин в перименопаузе [40].

У женщин европеоидной расы распространенность БВ составляет 5–15%; у чернокожих женщин она выше на 45–55%. Женщины, имеющие половые контакты с женщинами (ЖСЖ), имеют схожие типы лактобактерий, с большей вероятностью имеют конкордантные образцы вагинальной микробиоты (флоры) и подвержены повышенному риску БВ [12].

К другим факторам риска развития БВ относятся сниженное количество лактобацилл, гигиенические спринцевания водой, содой, раствором уксуса и др., которые могут приводить к восходящему инфицированию и влиянию на лактофлору (не путать с лечебными спринцеваниями). Использование лубрикантов – смазки для влагалища, вазелина и масел также повышают риск вульвовагинального кандидоза.

БВ может возникать и проходить спонтанно, и, хотя не считается инфекцией, передающейся половым путем (ИППП), но связан с сексуальной активностью. Наличие нового полового партнера увеличивает риски БВ в 2,5 раза [11].

Среди ятрогенных факторов чаще всего выделяют: частый влагалищный душ и спринцевания, применение антибиотиков, локальных спермицидов, вагинальных колец и пессариев, использование внутриматочных средств для контрацепции [18].

БВ может также повысить риск инфицирования другими ИППП, особенно генитальным герпесом, ВИЧ (в два раза) и трихомонозом (в 9 раз), может быть прогностическим фактором в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин с двумя и более половыми партнерами, может повысить риски поздних самопроизвольных абортов в сроке гестации 13–24 недели, может ассоциироваться с преждевременными родами, преждевременным разрывом околоплодных оболочек, послеродовым эндометритом, постабортным эндометритом и ВЗОМТ. К факторам риска, ассоциированным с развитием БВ, также относят перенесенные ИППП (хламидиоз, гонорея, трихомоноз); гипоэстрогенные состояния. Есть данные о том, что гормональная контрацепция (КОК либо прогестины) имеет положительный эффект в отношении профилактики рецидивов БВ [7, 8, 9, 27].

Lactobacilliales – это Гр + палочки, представляющие нормофлору влагалища женщин репродуктивного возраста. Основными функциями являются:

- блокировка адгезии урогенитальных патогенов (*St.aureus*, *G. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, *P. aeruginosa*, *K.pneumoniae*),
- продукция бактериоцинов (лактоцин 60 повреждает мембрану GV),
- снижают адгезию *C.albicans*,
- повышают экспрессию бета-дефензина 2 клетками вагинального эпителия,
- быстрая утилизация мальтозы и мальтотриозы до лактата (не оставляют питательного субстрата другим бактериям),
- образуют альфа-оксипропионовую кислоту (лактат), имеющий сам по себе выраженный микробицидный эффект,
- продуцируют активные формы кислорода.

Влагалище большинства женщин колонизировано *Lactobacillus crispatus* (32%) и *Lactobacillus jensenii* (23%), которые продуцируют перекись водорода, что имеет значение в поддержании pH влагалища ниже 4,5. Однако, они ингибируются цервикальной и семенной жидкостями.

По мере развития молекулярных методов расширилось наше понимание разнообразия и сложности вагинального бактериального сообщества. Среди более чем 200 видов *Lactobacillus*, стоящих в номенклатуре, более 20 видов были обнаружены в вагинальной флоре [37]. Секвенирование гена 16 рРНК показало, что вагинальное бактериальное сообщество, в основном состоящее из *Lactobacilli*, подразделяется на пять групп, названных типами состояния сообщества, а именно I, II, III, IV и V. В четырех из этих групп доминируют *Lactobacillus*. В 1-м преобладают *L. crispatus*, во 2-м *L. gasseri*, в 3-ем *L. iners* и в 5-м *L. jensenii*, а в 4-м содержится меньшая доля *Lactobacilli*, но он состоит из полимикробной смеси строгих и факультативных анаэробов (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*). Хотя всегда существует временной переход между вагинальными бактериальными сообществами (рис. 1) [42].

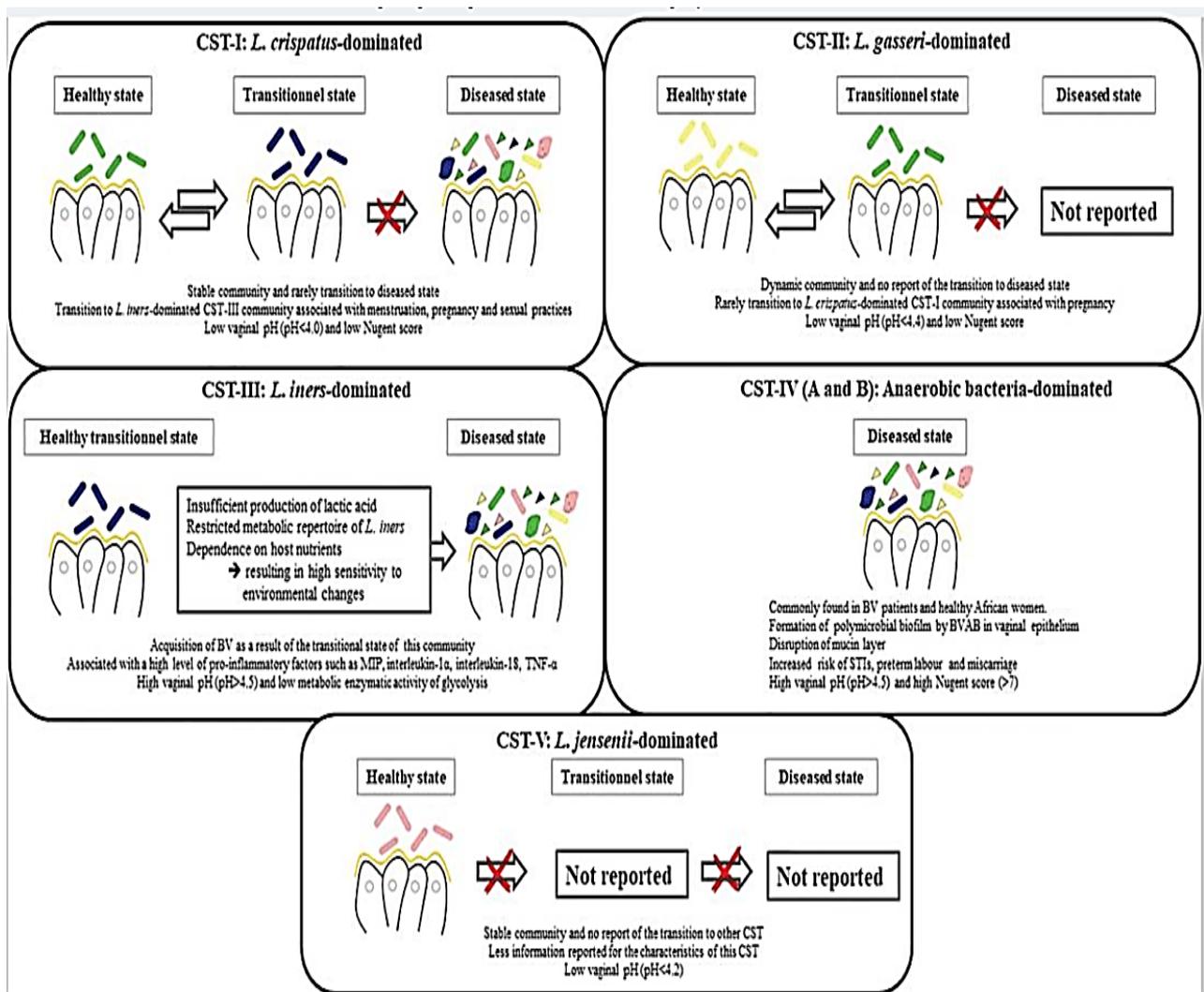


Рис 1. Пять типов бактериальных сообществ вагинальной флоры

Патогенез

При БВ уменьшается превалирование и концентрация лактобацилл, продуцирующих перекись водорода и молочной кислоты, и повышается превалирование и концентрация *Gardnerella vaginalis*; *Mobiluncus species*; *Mycoplasma hominis*, анаэробной грам – флоры.

Gardnerella vaginalis (GV) и *Atopobium vaginae* (AV) – наиболее часто выделяемые микроорганизмы, которые замещают нормальную вагинальную флору при БВ. Считается, что инфекция, вызванная AV более специфична для БВ, чем инфекция, вызванная GV.

Исследования свидетельствуют о том, что AV достаточно редко определяется без GV, а у тех пациенток, у которых обнаруживается оба микроорганизма, отмечается более высокая частота рецидивов по сравнению с пациентками, инфицированными только GV.

Gardnerella vaginalis может быть выделена из влагалища более чем у 50-60% здоровых женщин! Однако, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что образование биопленки с *G. vaginalis* играет важную роль в переходе от нормальной вагинальной флоры к БВ [32, 4]. Биопленки – это микробные сообщества, локализованные на плотной поверхности и состоящие из тесно расположенных микробных клеток, заключенных во внеклеточный полисахаридный матрикс. Биопленка повышает степень адгезии бактерий к поверхности эпителия, что позволяет им достигать более высоких концентраций и препятствовать проникновению лекарственных средств. В связи с этим повышается резистентность к стандартной АБ терапии и увеличивается частота рецидивов. При БВ условно-патогенные микроорганизмы (GV, AV) также присутствуют на поверхности эпителия в формате биопленок.

Влияние стресса на вагинальный иммунитет было предметом многочисленных дискуссий. Иммунный ответ может быть нарушен связанной со стрессом активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и секрецией кортикотропин–рилизинг–гормона (КРГ) из гипоталамуса, который активирует высвобождение кортизола из коры надпочечников и норадреналина из симпатических нервных окончаний [12]. Кортизол ингибирует эстроген-ассоциированное созревание вагинального эпителия и накопление гликогена и, следовательно, снижает доминирование лактобацилл, в то время как норадреналин действует синергически с иммунными медиаторами, усиливая высвобождение цитокинов. Вызванное стрессом повышение уровня гормонов коры головного мозга – кортизола и

дезоксикортикостерона – и связанное с этим снижение количества лактобацилл может усугубить вульвовагинальные симптомы инфекции [27]. Уменьшение гликогена вагинального эпителия снижает выработку молочной кислоты и потерю ее противовоспалительной активности. Следовательно, создается дисбиотическая вагинальная флора, характеризующаяся снижением или потерей доминирования лактобацилл. Сопутствующее повышение уровня норадреналина потенцирует провоспалительную реакцию и пролиферацию патогенных строгих и факультативных анаэробов, а также других ИППП. В конечном итоге стресс усугубляет восприимчивость и серьезность вагинальной инфекции [14].

Бактериальная идентификация с помощью ПЦР продемонстрировала, что у женщин с БВ присутствует множество различных, ранее не культивируемых бактерий, в том числе BV-ассоциированные бактерии 1, 2 и 3, а также виды *Sneathia*. 4 Поскольку эти бактерии трудно культивировать, чувствительность многих из них к антибиотикам неизвестна.

Была изучена потенциальная синергетическая связь между *G. vaginalis*, *P. bivia*, *A. vaginae* [32]. После полового контакта с вирулентными штаммами *G. vaginalis* эти штаммы вытесняют вагинальные *Lactobacilli* и начинают формировать биопленку БВ на вагинальном эпителии. Впоследствии происходит протеолиз *G. vaginalis*, что способствует росту *P. bivia*. Эта бактерия вырабатывает аммиак, который, в свою очередь, способствует росту *G. vaginalis* и развитию биопленки. Затем эти две бактерии продуцируют сиалидазу, которая разрушает биопленку, и *P. bivia* может, таким образом, разрушать муциновый слой вагинального эпителия. После потери защитного слизистого слоя происходит усиление адгезии других бактерий, ассоциированных с БВ, в том числе *A. vaginae*, к полимикробной биопленке. Роль других бактерий остается неизвестной [2]

Поверхность слизистой оболочки влагалища представляет собой иммунологический и физический барьер, препятствующий контакту потенциальных патогенов с эпителиальными клетками влагалища. Он содержит гликозилированные белки слизи (сиалогликопротеины), такие как муцин, которые обеспечивают плотный смазанный физический барьер, препятствующий контакту эпителиальных клеток с патогенами; и секреторный IgA (sIgA) и IgG, которые распознают и нейтрализуют антигенные микробные продукты. Анаэробы, связанные с вагинальной инфекцией, такие как *G. vaginalis*, выделяют сиалидазу, которая разлагает слизь путем отщепления сиаловой кислоты от гликопротеинов. Сиаловая кислота поглощается и нейтрализуется *G. vaginalis* (поиск пищи), чтобы еще

больше обойти реакцию хозяина. Значительное истощение сиаловых кислот слизи наблюдается у женщин, инфицированных БВ, по сравнению со здоровыми женщинами с преобладанием лактобацилл в микробиоте [14]. Деградация и истощение компонентов защитного барьера слизистой оболочки делает возможным восхождение инфекции верхних отделов половых путей. Кроме того, как и *L. iners*, *G. vaginalis* также продуцирует вагинолизин, с помощью которого она образует поры в вагинальном эпителии, что еще больше стирает защитный барьер. Напротив, защитная функция слизистого слоя усиливается микробиотой с преобладанием *L. crispatus*, тем самым препятствуя проникновению патогенов, таких как ВИЧ, тогда как микробиота с преобладанием *L. iners* способствует проникновению ВИЧ. Следовательно, изменения в составе микробного сообщества влагалища существенно влияют на целостность защитного поверхностного слоя слизистой оболочки [35].

Чрезмерный рост анаэробных микроорганизмов сопровождается выработкой протеолитических ферментов, которые воздействуют на вагинальные пептиды, высвобождая несколько биологических продуктов, включая полиамины, которые улетучиваются в сопутствующей щелочной среде с образованием триметиламина с неприятным запахом. Полиамины способствуют трансудации вагинальной жидкости и слущиванию эпителиальных клеток – образуются обильные выделения. Ключевые клетки образуются, когда *Gardnerella vaginalis*, присутствующие в большом количестве, прилипают при повышенном pH к слущившимся эпителиальным клеткам влагалища.

БВ создает более гетерогенную вагинальную среду, связанную со снижением уровня молочной кислоты, pH > 4,5 и высоким содержанием короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs), таких как ацетат, бутират, пропионат и сукцинат, вырабатываемых анаэробами. Хотя явный воспалительный ответ часто не проявляется, он связан с повышенным уровнем иммунных медиаторов, таких как ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-α, интерферон (ИФН) -γ, [35, 18], а также снижение концентрации антимикробных пептидов, таких как NGAL [18].

Вагинальная флора была впервые описана немецким гинекологом А. Додерляйном в 1892 г., который сообщил о гомогенной вагинальной флоре грамположительных бацилл у здоровых женщин. Они были названы «бациллами Додерляйна» и позже были идентифицированы Бейеринком в 1901 году как представители рода *Lactobacillus* [24]. В нормальных условиях 70-90% вагинальных бактерий у здоровых женщин в пременопаузе составляют *Lactobacilli*. Состав вагинальной микробиоты меняется на протяжении всей

жизни женщины. На разных этапах жизни женщины в биотопе влагалища происходят различные физические и гормональные изменения [25] (рис. 2).

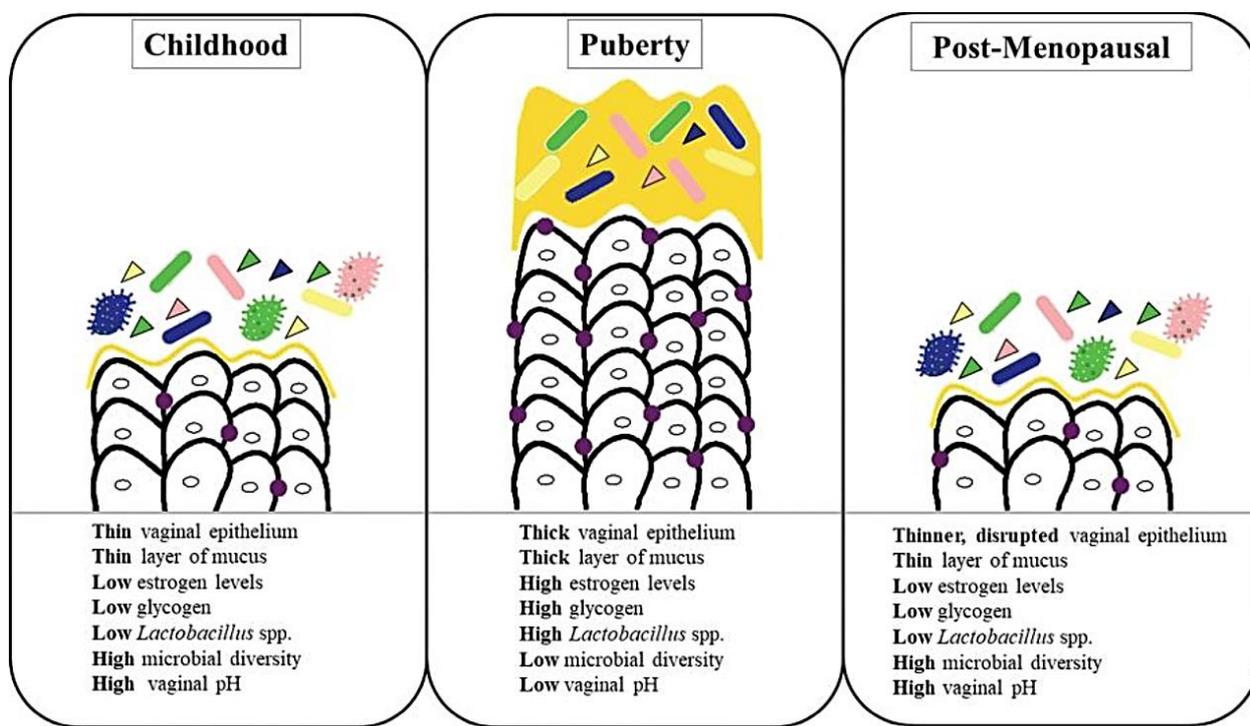


Рис 2. Изменения состава вагинальной микробиоты на протяжении всей жизни женщины

В норме влагалищный микробиотоп имеет следующий качественный и количественный состав: *Lactobacillus* sp. (95%) – 10^8 – 10^{10} бактерий/мл; соотношение анаэробы: аэробы – 2:1 – 5:1; отсутствуют или очень мало *Gardnerella vaginalis* (до 40%); до 10^5 *Mobiluncus* sp., *Prevotella* sp., *Atopobium* sp. При синдроме БВ чаще всего преобладают анаэробные микроорганизмы *Gardnerella vaginalis* (98-100%); до 10^8 – 10^{10} *Mobiluncus* sp., *Prevotella* sp., *Atopobium* sp.; соотношение анаэробы: аэробы – 100:1 – 1000:1; отсутствуют или снижена концентрация *Lactobacillus* sp. – 10^4 – 10^5 бактерий/мл.

D-молочная кислота, продуцируемая исключительно *Lactobacillus* spp. – *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* – во влагалище ингибирует синтез MMP-8, модулируя действие (extracellular matrix metalloproteinase inducer) EMMPRIN, продуцируемого вагинальными эпителиальными клетками [19]. Это предотвращает переваривание тканей шейки матки и снижает вероятность восходящей внутриутробной инфекции и микробной инвазии амниотической полости (microbial invasion of the amniotic cavity – MIAC). Кроме того, защитная функция вагинального эпителиального слизистого слоя усиливается

[35] и наблюдается повышенная активность аутофагии когда в микробиоте влагалища преобладает *L. Crispatus* [43]. Вагинальный микробиом с преобладанием *L. crispatus*, наблюдаемый при большинстве здоровых беременных, также препятствует колонизации *E. coli* половых путей [21] и может предотвращать АВ [22]. Указано, что это происходит через белки, продуцируемые *L. crispatus* – S-слой, бактериальный поверхностный слой и белки разделения клеток; и *L. jensenii* – экзопротеин адгезии [23]. Напротив, низкая ингибирующая активность *E. coli* наблюдалась у женщин с преобладанием *L. iners*, независимо от статуса беременности поскольку они не продуцируют D-молочную кислоту [22].

Кроме того, клинические испытания *L. crispatus* CTV-05 (Lactin-V), вводимого вагинально в виде 4 последовательных ежедневных доз в течение 4 дней в неделю, с последующим введением доз два раза в неделю в течение 10 недель (после первоначального лечения 5 дней 0,75% вагинальный гель с метронидазолом) сообщили о значительно более низкой частоте рецидивов БВ через 12 недель в группе Лактина-V по сравнению с плацебо [30]; однако это лекарство еще не одобрено FDA и не поступило в продажу. В рандомизированных контролируемых исследованиях не было установлено, что прием высоких доз витамина D снижает частоту рецидивов БВ и не рекомендуется [1].

Диагностика

Женщины с аномальными вагинальными симптомами должны пройти обследование, чтобы им было назначено соответствующее лечение [34]. Если это невозможно, то обследование и тестирование обязательно должны быть проведены в следующих ситуациях:

- Тяжелые или повторяющиеся симптомы.
- Отсутствие ответа на эмпирическое лечение вагинальных выделений.
- Симптомы при беременности.

Показания для обследования:

- слизисто-гнойные выделения из влагалища, сопровождающиеся неприятным запахом, субъективные расстройства в области половых органов,
- длительное и неконтролируемое применение антибиотиков,
- нарушения менструального цикла (преимущественно по типу олигоменореи или неполноценной лютеиновой фазы),
- эрозия, эктопия, лейкоплакия, эндоцервицит и эндометриоз шейки матки с частым рецидивированием патологического процесса после проведенной терапии,
- длительное использование внутриматочных контрацептивов,
- наличие в анамнезе указания на поздние выкидыши, преждевременные роды, инфекционные осложнения во время беременности,
- прерывание беременности,
- беременность. При этом беременные женщины обследуются трижды: при постановке на учет, при сроке 27-30 недель и при сроке 36-40 недель беременности. Вне указанных сроков обследование беременных женщин проводится по показаниям (появление выделений из половых путей, субъективные жалобы и т.д.).

В гинекологических стационарах обследуются все женщины, не обследованные до госпитализации; в родильных домах обследуются все роженицы без обменных карт, родильницы с осложненным течением послеродового периода, лучше на 5-6 день после родов, имеющие воспалительные заболевания половых органов (кольпит, аднексит, ВЗОМТ).

Бессимптомным женщинам не требуется тестирование на БВ. Диагноз как БВ, так и кандидоза является синдромальным, т.е. окончательный диагноз инфекции основывается на клинических симптомах, осмотре, pH и

микроскопических данных вагинального секрета. Образец выделений берется со стенки влагалища тампоном или ложкой Фолькмана.

У большинства БВ-позитивных женщин заболевание протекает бессимптомно. Однако, симптомы могут проявляться в виде не зудящих, но раздражающих кремообразных выделений из влагалища с рыбным запахом, которые могут быть более заметными после полового акта и во время менструации. Наличие трех из четырех критериев Амсея являются обязательными для поставки диагноза БВ [40]:

- гомогенные серо-белые выделения;
- рН влагалищного секрета > 4.5 ;
- рыбный запах при добавлении 10% КОН;
- ключевые клетки в мазке ($> 20\%$ эпителиальных клеток).

Поскольку три являются клиническими критериями, можно провести диагностику БВ без микроскопии или использования микробиологической лаборатории.

Клинические симптомы и признаки, подтвержденные результатами лабораторных тестов сами по себе различаются по специфичности и чувствительности [3].

Так, повышенный уровень рН ($>4,5$) свидетельствует о БВ или трихомониазе и почти всегда является нормальным при кандидозной инфекции. Как и при БВ, при трихомониазе имеется обширная микробиота анаэробных бактерий. Следовательно, аминовый тест (10% КОН) вагинальных образцов часто бывает положительным.

Поэтому микроскопия мазка признана золотым стандартом диагностики БВ: шкала Ньюджента и критерии Хей–Айсона. Группа по разработке рекомендаций [1] рекомендует лучшим тестом для диагностики БВ у женщин микроскопию с использованием критериев Хэй–Айсона (уровень доказательности 1А).

Непосредственное исследование вагинальных мазков в физиологическом растворе выявляет простейшие, которые активно перемещаются между эпителиальными клетками и лейкоцитами. Паразит также может быть визуализирован с помощью бактериоскопии по Граму или кольпоцитологии с окрашиванием.

Микроскопический метод имеет отличные диагностические результаты с достаточными уровнями чувствительности и специфичности, однако, количественное определение микроорганизмов влагалища, общей бактериальной массы, количества анаэробных, аэробных микроорганизмов и грибов имеет диагностическое преимущество. Среди преимуществ

количественной ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени выделяют:

- расчет абсолютного и относительного количество микроорганизма, относительно суммы всех выявленных,
- высокая чувствительность и специфичность,
- не требует особых условий транспортировки и хранения,
- быстрая оценка результата.

Для диагностики бактериального вагиноза ПЦР диагностику адекватно проводить в сопоставлении с Amsel критериями. По результатам ПЦР исследования выдается заключение об отсутствии/наличии бактериального вагиноза. Количество ДНК искомого микроорганизма (напр. ДНК *Lactobacillus* spp., ДНК *Gardnerella vaginalis*, ДНК *Atopobium vaginae*) выражают в абсолютных (ГЭ/мл) и относительных показателях (% от общей бактериальной массы). ПЦР диагностика может быть рекомендована для диагностики бактериального вагиноза у пациенток с симптомами; при положительных результатах микроскопии с/без симптомов у беременных женщин с преждевременными родами или прекращением развития беременности во II триместре в анамнезе; у женщин, которые подвергаются хирургическим процедурам; у женщин без симптомов с положительными результатами микроскопии; перед прерыванием беременности.

Сравнительная характеристика лабораторных методов диагностики БВ представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика лабораторных методов диагностики БВ [13]

Лабораторный тест	Чувствительность , %	Специфичность , %
Прямая микроскопия (нативный мазок)	50–70	>99
Критерии Амсея (3 из 4х)	60–72	90
ПЦР тест	>90	>99

Лечение бактериального вагиноза

Лечение БВ рекомендуется женщинам с симптомами. Другие потенциальные преимущества лечения включают снижение риска заражения *S. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, ВИЧ, ВПЧ и ВПГ-2. Нет доступных данных, которые напрямую сравнивают эффективность пероральных и местных препаратов для лечения БВ [34].

Лечение БВ в настоящее время направлено на остановку размножения ассоциированных с БВ микроорганизмов и восстановление нормальной микрофлоры влагалища. Как правило, терапия включает использование антибиотиков с широкой активностью в отношении анаэробных микробов и простейших: клиндамицина и нитроимидазолов (метронидазол и тинидазол) и/или использование пробиотиков (таблица 2).

Таблица 2 – Первая линия терапии бактериального вагиноза [34, 40]

США	Европа
Основная схема: Метронидазол 0,5 2 раза день 7 дней или Метронидазол гель 0,75% (5 гр) и/в 5 дней или Клиндамицин крем 2% (5 гр) и/в 7 дней	Основная схема: Метронидазол 0,4-0,5 2 раза в день 5-7 дней или Метронидазол гель 0,75% (5 гр) и/в 5 дней или Клиндамицин крем 2% (5 гр) и/в 7 дней (уровень доказательности 1А)
Альтернативная схема: Клиндамицин 0,3 2 раза в день 7 дней Клиндамицин овули 0,1 и/в 1 раз в день 3 дня или Секнидазол 2,0 однократно или Тинидазол 2,0 1 раз в день 2 дня или Тинидазол 1,0 1 раз в день 5 дней	Альтернативная схема: Метронидазол 2 г перорально однократно или Тинидазол 2 г перорально однократно или Тинидазол 1 г перорально 5 дней или Клиндамицин 0,3 2 раза в день 7 дней или Деквалиния хлорид 10 мг вагинальная таблетка 1 раз в день 6 дней

Если лечение назначают при беременности для снижения риска преждевременных родов, повторный тест должен быть сделан через один месяц и предлагается дальнейшее лечение, если БВ рецидивирует. Метронидазол можно использовать на всех сроках беременности и во время грудного вскармливания. Пациентки с симптомами ТВ и БВ следует лечить

при постановке диагноза, хотя некоторые клиницисты предпочитают откладывать лечение до второго триместра. Британский национальный формуляр не советует применять высокие дозы во время беременности, т.к. метронидазол проникает в грудное молоко и может повлиять на его вкус. Производители рекомендуют избегать высоких доз при грудном вскармливании или при использовании разовой дозы метронидазола, грудное вскармливание следует прекратить на 12-24 ч, чтобы уменьшить воздействие на младенцев.

Безопасность приема тинидазола у беременных женщин не были хорошо оценены (доказательства: степень С). Производитель заявляет, что применение тинидазола в первом триместре противопоказано. Группа по разработке рекомендаций рекомендует, что лучшим средством для лечения БВ у беременных является клиндамицин (Сила рекомендации: степень 2, доказательства: степень С).

При назначении метронидазола необходимо контролировать уровень протромбина и МНО при одновременном применении с пероральными антикоагулянтами и 8 дней после его отмены.

Кроме того, применение антибиотиков сопровождается частыми побочными эффектами. Например, при использовании метронидазола почти у трети женщин развивается кандидоз, а также женщин может беспокоить металлический привкус во рту, тошнота и рвота, вагинальный зуд [26]. В обзоре, посвященном потреблению алкоголя во время лечения метронидазолом, не сообщалось об исследованиях *in vitro*, моделях на животных, сообщениях о побочных эффектах или клинических исследованиях, дающих убедительные доказательства дисульфирамоподобного взаимодействия между алкоголем и метронидазолом [27]. Предыдущее предупреждение против одновременного употребления алкоголя и метронидазола было основано на лабораторных экспериментах и индивидуальных случаях, в которых описанные реакции с одинаковой вероятностью были вызваны самим алкоголем или побочными эффектами метронидазола. Метронидазол не ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу, как это происходит с дисульфирамом. Сам этанол или независимые от этанола побочные эффекты метронидазола могут объяснить подозрение на дисульфирамоподобные эффекты. Таким образом, воздержание от употребления алкоголя при приеме метронидазола (или тинидазола) не требуется [34]. Крем с клиндамицином имеет масляную основу и может ослабить латексные презервативы и диафрагмы в течение 5 дней после использования (дополнительную информацию см. на этикетке продукта с

клиндамицином). Женщинам следует рекомендовать воздерживаться от половой жизни или постоянно и правильно пользоваться презервативами во время лечения БВ.

Последующие визиты не нужны, если симптомы после проведенного лечения проходят. Поскольку персистирующий или рецидивирующий БВ является обычным явлением, пациенткам следует рекомендовать вернуться для обследования, если симптомы повторяются. Для женщин с рецидивом можно рассмотреть возможность использования другого рекомендуемого режима лечения; однако повторное лечение по той же рекомендованной схеме является приемлемым подходом для лечения персистирующего или рецидивирующего БВ после первого случая [28].

Сообщалось, что у женщин с множественными рецидивами после завершения рекомендуемого режима лечения либо 0,75% гель метронидазола, либо вагинальные суппозитории метронидазола 750 мг два раза в неделю в течение >3 месяцев снижают частоту рецидивов, хотя это преимущество не сохраняется при прекращении супрессивной терапии [5, 36].

Ограниченные данные показывают, что женщинам с множественными рецидивами БВ назначают нитроимидазол перорально (метронидазол или тинидазол 500 мг 2 раза/день в течение 7 дней), затем интравагинально борную кислоту 600 мг ежедневно в течение 21 дня и 0,75% гель метронидазола два раза в неделю в течение 4-6 месяцев [31].

Месячный пероральный прием метронидазола 2 г вместе с флуконазолом 150 мг также оценивался как супрессивная терапия; этот режим снижал заболеваемость БВ и способствовал колонизации нормальной вагинальной микробиотой [20].

Группа по разработке европейских рекомендаций рекомендует женщинам с диагнозом БВ, что их сексуальные партнеры-мужчины не нуждаются в лечении, а женщин-партнеров можно лечить, если у них БВ [40].

Согласно американскому и европейскому гайдлайнам, ни одно исследование не поддерживает использование пробиотиков в качестве дополнительной или заместительной терапии у женщин с БВ. Однако, несмотря на это, согласно результатам некоторых исследований, пробиотики рекомендованы для клиренса ВПЧ при БВ, вульвовагинальном кандидозе и ИМВП [29].

Список литературы

1. A blinded, randomized controlled trial of high-dose vitamin D supplementation to reduce recurrence of bacterial vaginosis / A. N. Turner [et al.] // *Am. J. of Obstet. and Gynecol.* – 2014. – Vol. 211, № 5. – P. 479, e1–479, e13.
2. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm / L. Hardy [et al.] // *Sex. Transm. Infect.* – 2016. – Vol. 92, № 7. – P. 487–491.
3. Abbott, J. Clinical and microscopic diagnosis of vaginal yeast infection: a prospective analysis / J. Abbott // *Ann. of Emerg. Med.* – 1995. – Vol. 25, № 5. – P. 587–591.
4. Adherent biofilms in bacterial vaginosis / A. Swidsinski [et al.] // *Obstet. and Gynecol.* – 2005. – Vol. 106, № 5, pt. 1. – P. 1013–1023.
5. Aguin, T. High-dose vaginal maintenance metronidazole for recurrent bacterial vaginosis: a pilot study / T. Aguin, R. A. Akins, J. D. Sobel // *Sex. Transm. Dis.* – 2014. – Vol. 41, № 5. – P. 290–291.
6. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis [Electronic resource] / M. Aldunate [et al.] // *Front. in Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – Mode of access: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2015.00164/full>. – Date of access: 21.10.2022.
7. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta- analysis of published studies / J. Atashili [et al.] // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22, № 12. – P. 1493–1501.
8. Bacterial vaginosis and risk for *Trichomonas vaginalis* infection: a longitudinal analysis / S. D. Rathod [et al.] // *Sex. Transm. Dis.* – 2011. – Vol. 38, № 9. – P. 882–886.
9. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection / R. M. Brotman [et al.] // *The J. of Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202, № 12. – P. 1907–1915.
10. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions / D. Machado [et al.] // *Front. in Microbiol.* – 2016. – Vol. 6. – Mode of access: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.01528/full>. – Date of access: 21.10.2022.
11. Brown, J. M. Intravaginal Practices and Risk of Bacterial Vaginosis and Candidiasis Infection Among a Cohort of Women in the United States / J. M. Brown // *Obstet. & Gynecol.* – 2013. – Vol. 121, № 4. – P. 773–780.

12. Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women / J. M. Marrazo [et al.] // *The J. of Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 185, № 9. – P. 1307–1313.
13. Clinical diagnosis of bacterial vaginosis / J. A. Simoes [et al.] // *Int. J. of Gynaecol. and Obstet.* – 2006. – Vol. 94, № 1. – P. 28–32.
14. Degradation, foraging, and depletion of mucus sialoglycans by the vagina-adapted actinobacterium *Gardnerella vaginalis* / W. G. Lewis [et al.] // *The J. of Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288, № 17. – P. 12067–1279.
15. Donders, G. Aerobic vaginitis in pregnancy / G. Donders, G. Bellen, D. Rezeberga // *BJOG.* – 2011. – Vol. 118, № 10. – P. 1163–1170.
16. Fjeld, H. Is combining metronidazole and alcohol really hazardous? / H. Fjeld, G. Raknes // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2014. – Vol. 134, № 17. – P. 1661–1663.
17. Fouts, A. C. *Trichomonas vaginalis*: reevaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis / A. C. Fouts, S. J. Kraus // *The J. of Infect. Dis.* – 1980. – Vol. 141, № 2. – P. 137–143.
18. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections / S. E. Hawes [et al.] // *The J. of Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 174, № 5. – P. 1058–1063.
19. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / R. C. R. Martinez [et al.] // *Can. J. of Microbiol.* – 2009. – Vol. 55, № 2. – P. 133–138.
20. Improvement of vaginal health for Kenyan women at risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1: results of a randomized trial / R. S. McClelland [et al.] // *The J. of Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 197, № 10. – P. 1361–1368.
21. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections [Electronic resource] / S. S. Witkin [et al.] // *mBio.* – 2013. – Vol. 4, № 4. – Mode of access: https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mBio.00460-13?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. – Date of access: 21.10.2022.
22. *Lactobacillus crispatus* dominant vaginal microbiome is associated with inhibitory activity of female genital tract secretions against *Escherichia coli* [Electronic resource] / J. P. Ghartey [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, № 5. – Mode of access: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0096659>. – Date of access: 21.10.2022.

23. Lactobacillus proteins are associated with the bactericidal activity against E. coli of Female Genital Tract Secretions [Electronic resource] / S. Kalyoussef [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 11. – Mode of access: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0049506>. – Date of access: 21.10.2022.
24. Lepargneur, J. P. Protective role of the Doderleïn flora / J. P. Lepargneur, V. Rousseau // J. de Gynecol., Obstet. et Biol. de la Reprod. – 2002. – Vol. 31, № 5. – P. 485–494.
25. Muhleisen, A. L. Menopause and the vaginal microbiome / A. L. Muhleisen, M. M. Herbst-Kralovetz // Maturitas. – 2016. – Vol. 91. – P. 42–50.
26. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in vaginal fluid: relation to bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis / B. Joziani [et al.] // Reprod. Sci. – 2015. – Vol. 22, № 8. – P. 964–968.
27. Padgett, D. A. How stress influences the immune response / D. A. Padgett, R. Glaser // Trends in Immunol. – 2003. – Vol. 24, № 8. – P. 444–448.
28. Prevalence of bacterial vaginosis in women attending one of three general practices for routine cervical cytology / R. F. Lamont [et al.] // Int. J. of STD & AIDS. – 2000. – Vol. 11, № 8. – P. 495–498.
29. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review / L. Hanson [et al.] // J. of Midwifery & Womens Health. – 2016. – Vol. 61, № 3. – P. 339–355.
30. Randomized trial of Lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis / C. R. Cohen [et al.] // The N. Engl. J. of Med. – 2020. – Vol. 382, № 20. – P. 1906–1915.
31. Reichman, O. Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis / O. Reichman, R. Akins, J. D. Sobel // Sex. Transm. Dis. – 2009. – Vol. 36, № 11. – P. 732–734.
32. Schwebke, J. R. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model / J. R. Schwebke, C. A. Muzny, W. E. Josey // The J. of Infect. Dis. – 2014. – Vol. 210, № 3. – P. 338–343.
33. Schwebke, J. R. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model / J. R. Schwebke, C. A. Muzny, W. E. Josey // J. Infect. Dis. – Vol. 2014. – Vol. 210, № 3. – P. 338–343.
34. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf>. – Date of access: 20.11.2022.
35. Smith, S. B. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology / S. B. Smith, J. Ravel // The J. of Physiol. – 2017. – Vol. 595, № 2. – P. 451–463.

36. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis / J. D. Sobel [et al.] // *Am. J. of Obstet. and Gynecol.* – 2006. – Vol. 194, № 5. – P. 1283–1289.
37. The changing landscape of the vaginal microbiome / B. Huang [et al.] // *Clin. in Lab. Med.* – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 747–761.
38. The efficacy of retreatment with the same medication for early treatment failure of bacterial vaginosis / K. E. Bunge [et al.] // *Sex. Transm. Dis.* – 2009. – Vol. 36, № 11. – P. 711–713.
39. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health / E. H. Koumans [et al.] // *Sex. Transm. Dis.* – 2007. – Vol. 34, № 11. – P. 864–869.
40. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge / J. Sherrard [et al.] // *Int. J. of STD & AIDS.* – 2018. – Vol. 29, № 13. – P. 1258–1272.
41. Vaginal glycogen assay for oestrogen: specificity and application to blood and urine / T. R. Wrenn [et al.] // *J. of Reprod. and Fertil.* – 1968. – Vol. 16, № 2. – P. 301–304.
42. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel [et al.] // *Proc. of the Nat. Acad. of Sci.* – 2010. – Vol. 108, suppl. 1. – P. 4680–4687.
43. Witkin, S. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? / S. Witkin, I. Linhares // *BJOG.* – 2016. – Vol. 124, № 4. – P. 606–611.

Учебное издание

Шилова Александра Анатольевна
Панкратов Олег Валентинович

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 23.05.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,5. Уч.- изд. л. 1,27. Тираж 120 экз. Заказ 98.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3.