ТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Урогенитальные инфекции (УГИ) остаются одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии. В период гестации УГИ могут стать причиной таких осложнений, как хориоамнионит, задержка внутриутробного развития и внутриутробное и интранатальное инфицирование плода, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, гнойно-септические осложнения в послеродовом периоде.

По данным литературы, УГИ у беременных имеют высокую распространенность и зачастую протекают в латентной форме, осложняя их своевременную диагностику и последующее лечение.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, бактериальный вагиноз, беременность.

V.L. TYUTYUNNIK, MD., N.E. KAN, MD, N.A. LOMOVA, PhD in medicine, M.K. MEDZHIDOVA, PhD in medicine
THERAPY OF UROGENITAL INFECTIONS DURING PREGNANCY

Academician Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow

Urogenital infections (UGI) remain one of the urgent problems of obstetrics and gynecology. In the period of gestation, the UGI may cause such complications as chorioamnionitis, intrauterine growth retardation and intrauterine and intrapartum infection of the fetus, spontaneous abortions, premature birth, purulent-septic complications in the postpartum period.

According to the literature, UGI in pregnant women have a high prevalence and often occur in a latent form, complicating timely diagnosis and subsequent treatment.

Keywords: urogenital infections, bacterial vaginosis, pregnancy.

Этиологическим фактором урогенитальных инфекций (УГИ) в период беременности чаще всего выступают такие микроорганизмы, как уреоплазма, микоплазма, стрептококки, эшерихии, клебсиеллы, хламидии, гонококки и др. Более чем в 10% случаев заболевание вызывают ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов [1–5]. В своей ежедневной практике врачи акушеры-гинекологи наиболее часто встречаются такие нозологии, как бактериальный вагиноз (БВ) (от 20–45% случаев), кандидозный вульвовагинит (20–25% случаев) и трихомониаз (10–15% случаев) [4, 6–9].

КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ

Заболеваемость кандидозным вульвовагинитом достигает среди беременных 35%, а среди пациенток с эндокринной патологией может составлять до 60%. Частые обострения хронических УГИ во время беременности обусловлены особыми иммунологическими условиями, обеспечивающими состояние временного частичного местного иммунодефицита. Первостепенную роль играет снижение способности иммунной системы беременной к своевременному распознаванию и уничтожению внедряющегося инфекционного агента. Дисбаланс компонентов врожденного иммунитета на локальном уровне в эпителиальных клетках нижних отделов мочеполового тракта приводит к развитию и последующему хроническому персистированию УГИ [1, 6, 10].

Возбудители урогенитального кандидоза – грибы рода *Candida*, являются одноклеточными условно-патогенными микроорганизмами, относящимися к классу

аэробов, семейству *Cryptococcaceae* класса несовершенных грибов *Deuteromycota*, т. к. не имеют половых форм размножения и половых спор [1, 11].

Первыми диагностическими критериями в период беременности выступают яркие клинические проявления: обильные творожистые бели, пастозность и гиперемия слизистых оболочек вульвы, влагиалища, шейки матки, наружного отверстия уретры, в большинстве случаев не сопровождающиеся субъективными жалобами [7, 12].

В зависимости от состояния вагинального микроценоза выделяют две формы кандидозной инфекции влагиалища: истинный кандидоз, при котором грибы выступают в виде моновозбудителя (высокая концентрация грибов сочетается с высокой концентрацией лактобактерий), и сочетание кандидозного вульвовагинита и БВ, при котором грибы участвуют в микробных ассоциациях (грибы вегетируют при подавляющем преобладании облигатных анаэробов). Кандидоносительство не является патологией ввиду наличия грибов у здоровых женщин, однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагиалища обнаруживают дрожжеподобные грибы в небольшом количестве ($<10^4$ КОЕ/мл) при отсутствии в большинстве случаев псевдомицелия [2, 7].

При диагностике оценивают данные анамнеза, жалоб, клинических проявлений и результатов лабораторных исследований. Основными методами диагностики являются микробиологические методы исследования, диагностическая ценность которых достигает 95% [6, 8].

Микроскопическое исследование является одним из наиболее доступных и простых методов диагностики. Для микроскопии используют неокрашенные препараты, а

также окрашенные по Граму, Романовскому – Гимзе и метиленовым синим. Основанием для диагноза служит обнаружение элементов гриба: единичных почкующихся клеток, псевдомицелия, других морфологических структур (бластоконидии, псевдогифы) [9, 10].

Исследование мазков по Граму позволяет дополнительно определить общее количество микроорганизмов и соотношение различных морфотипов бактерий в исследуемом материале.

При помощи культурального исследования определяют родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к антимикотическим препаратам, также возможно выявить и идентифицировать сопутствующую флору.

Для диагностики кандидозного вульвовагинита возможно использование метода полимеразно-цепной реакции (ПЦР) как высокочувствительного и быстрого способа выделения возбудителя в случае хронической рецидивирующей формы заболевания, а также при подозрении на *Candida non-albicans*-инфекцию.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Заболеваемость БВ составляет в период беременности от 10 до 21% и продолжает увеличиваться в последние годы [10, 11]. БВ является полимикробным заболеванием. Первичными возбудителями БВ считаются анаэробные бактерии – *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis* и др., концентрация которых возрастает в несколько раз и достигает 10^{10} КОЕ/мл. Повышение количества аэробных и анаэробных бактерий с преобладанием последних объясняет название *бактериальный*, а отсутствие воспалительной реакции со стороны влагалища (отсутствие лейкоцитов) – *вагиноз* [13].

Диагностика БВ основана на данных клинического и лабораторных методов исследования. «Золотым диагностическим стандартом» в выявлении БВ является обнаружение 3 из 4 критериев, предложенных R. Amsel. К диагностическим крите-

риям относят: гомогенные выделения из влагалища, pH вагинального отделяемого более 4,5, положительный аминный тест, наличие «ключевых» клеток в мазках вагинального отделяемого, окрашенных по Граму. Патогномоничным критерием является обнаружение «ключевых клеток» (glue cells) [4]. Они обнаруживаются при бактериоскопии влагалищного содержимого практически у 90% женщин с БВ. Следующий простой и доступный метод диагностики БВ – это положительный аминный тест: появление «рыбного» запаха при добавлении гидроокиси калия во влагалищный секрет.

Для диагностики БВ также разработана балльная диагностическая система Ньюджента (Nugent). Эта система основана на оценке количества бактерий (лактобактерии, гарднереллы и мобилункус) в мазке, окрашенном по Граму [14, 15].

Диагностика БВ основана на интегральной оценке микробиоценоза влагалища с определением титра лактобацилл и исключением микст-инфекций с участием БВ, которая включает в себя микроскопию мазка, окрашенного по Граму, и культуральное исследование. Дополнительно может быть использовано молекулярно-генетическое исследование микрофлоры влагалища методом ПЦР в режиме реального времени, которое позволяет выявить ассоциированные с БВ облигатно-анаэробные микроорганизмы: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и др.

Микробиологическое исследование является наиболее приемлемым в диагностике БВ. Этот метод служит критерием для оценки клинического значения скрининговых методов диагностики и эффективности этиотропной терапии [16].

На сегодняшний день, ввиду риска развития акушерских осложнений, возникающих на фоне БВ, рекомендовано начало превентивного лечения даже при отсутствии клинических проявлений. Результаты большинства исследований свиде-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СЕМЕЙСТВА НЕО-ПЕНОТРАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Вершина эволюции

Оптимальное сочетание

Проверенная классика

ООО «Ацино РУС»
Россия, 127055, г. Москва, ул. Палиха,
д.10 стр. 3, офис В-3, тел. +7 (495) 502 92 47
www.acino-pharma.com

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Нео-Пентран® Форте Л (РУ № ЛП-000486)

² Инструкция по медицинскому применению препарата Нео-Пентран® Форте (РУ № ЛСР-006559/09)

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Нео-Пентран® (РУ № П N014405/01)

Для подробной информации по препаратам Нео-Пентран®, Нео-Пентран® Форте и Нео-Пентран® Форте Л ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Организации, уполномоченные принимать претензии на территории РФ: по препаратам Нео-Пентран® и Нео-Пентран® Форте - Представительство компании с ограниченной ответственностью «Экселит Хелскас.Л.»
адрес: 119435, г. Москва, Б.Саввинский пер., д. 11, помещение 11
тел.: +7 (495) 648 3947
факс: +7 (495) 648 6354
по препарату Нео-Пентран® Форте Л - ООО «Кофарм»
адрес: 127006, г. Москва, ул. Малая Дмитрова, д.4, офис 6
тел.: +7 (495) 937 5608
факс: +7 (495) 937 5614
www.copharm.ru

РЕКЛАМА

GYN/RU/022017/2

тельствуют об увеличении относительного риска (от 2 до 7%) преждевременных родов у женщин с БВ вследствие преждевременного разрыва плодных оболочек и развивающегося хориоамнионита. Так как доказано, что после 16 нед. беременности лечение БВ не снижает риск осложнений, наиболее рациональным остается раннее выявление и лечение заболевания.

ТРИХОМОНАДНЫЙ КОЛЬПИТ

Трихомониаз (синоним: трихомоноз) – это широко распространенная инфекция мочеполовых органов с половым путем передачи. Заболевание вызывается жгутиковым простейшим микроорганизмом *Trichomonas vaginalis*.

К характерным клиническим симптомам трихомонадного кольпита относятся влагалищные выделения (36,7%), зуд в области половых органов (25,5%), дизурические явления (32,7%), пиелонефрит (20,4%), угрожающий выкидыш (36,7%). Признаки трихомоноза у женщин неспецифичны. Эти же симптомы могут присутствовать при ряде других половых инфекций. К ним относятся: зуд в области мочеполовых органов, расстройство мочеиспускания (учащение, болезненность), боли во время полового акта, наличие выделений из влагалища.

Выделения обычно имеют желто-зеленый или беловатый цвет, неприятный запах и пенистый характер. Пенистость связана со способностью трихомонад продуцировать углекислый газ. Иногда трихомониаз может сопровождаться болью в нижних отделах живота. Важным симптомом трихомонадной инфекции является сдвиг pH влагалищного секрета в щелочную сторону (обычно во влагалище кислая среда). Трихомоноз у женщин часто протекает одновременно с другой инфекцией или на фоне влагалищного дисбактериоза. Смещение симптомов усложняет диагностику. Необходимо помнить, что около 50% женщин с трихомонадной инфекцией не предъявляют никаких жалоб и вообще не наблюдают никаких симптомов болезни.

Существуют научные данные, указывающие на то, что развитие трихомониаза у беременных женщин может увеличивать риск преждевременных родов, раннего излития околоплодных вод, низкой массы тела плода. Точные причины этого явления неизвестны. Считается, что возникновение осложнений у беременных, страдающих трихомониазом, связано с более высоким уровнем провоспалительных цитокинов 1 и 6, а также фактора некроза опухоли [5].

Наиболее часто для выявления трихомонад используется световая микроскопия мазков из влагалища. При этом врач смотрит в микроскоп, изучая мазок на наличие движущихся микроорганизмов.

Метод имеет серьезные недостатки. Его чувствительность составляет 50–70%. Информативность микроскопии резко падает, если осмотр мазка производится более чем через 15 минут после забора материала. Поскольку метод основан на прямом осмотре, он более эффективен у женщин, в организме которых идет массивный рост воз-

будителя. Необнаружение трихомонад при микроскопии не говорит об их отсутствии.

Достоинством световой микроскопии является ее «приближенность к пациенту». Во многих случаях точный диагноз можно поставить уже в кабинете врача и начать лечение сразу [5].

В диагностике трихомониаза, особенно его бессимптомных форм, используется культуральный метод (выращивание колоний возбудителя в специальных средах). Культуральный метод более чувствителен, чем микроскопия, но занимает значительно больше времени.

В диагностической схеме при трихомониазе также используется метод ПЦР – определение присутствия генетического материала трихомонад в организме человека. ПЦР обладает довольно высокой чувствительностью – 84%.

ЛЕЧЕНИЕ

Вагиниты, вызванные сочетанным воздействием двух и более патогенных факторов, составляют, по данным разных авторов, от 10 до 30%. Наличие смешанных форм инфекции затрудняет диагностику и лечение заболевания. В случае выбора неправильной тактики лечения увеличивается частота рецидивов и реинфицирования, особенно опасная в период гестации. Отказ от лечения УГИ во время беременности приводит к персистенции инфекции, увеличению частоты возможных осложнений, присоединению суперинфекций, внутриутробному инфицированию.

На протяжении беременности необходим динамический бактериологический и вирусологический контроль, микроскопия мазков для определения адекватной тактики ведения пациентки.

Во время беременности преимущественным выбором при лечении является назначение препаратов для местного применения. Выбор препарата должен осуществляться с учетом срока беременности и его клинической эффективности. Вследствие того, что беременные потенциально исключены из клинических исследований по этическим соображениям, для большинства препаратов отсутствуют доказательные данные об их эффективности и безопасности во время беременности [6, 9, 12, 18].

Назначать лекарственные средства беременным необходимо по строгим показаниям лишь в случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода, используя лекарственные средства с установленной безопасностью и длительным опытом применения у беременных, причем в минимальных эффективных дозах. По возможности рекомендуется избегать назначения препаратов в I триместре беременности [1, 6, 7].

Эффективность лечения УГИ во многом определяется точным выявлением возбудителя, назначением этиотропной терапии и хорошей приемлемостью медикаментозного средства; использование единой лекарственной формы для лечения кандидозной, бактериальной и трихомонадной инфекции представляется весьма ценным вариантом терапии. Второй этап терапии включает стиму-

ляцию нормальной лактофлоры влагалища посредством применения биологических бактериальных препаратов – эубиотиков и пробиотиков.

НЕО-ПЕНОТРАН ФОРТЕ

Одним из вариантов единой формы лекарственного средства для терапии вагинитов являются влагалищные свечи Нео-Пенотран Форте. Препарат представляет собой комбинацию двух эффективных стандартных препаратов, широко используемых для лечения смешанных вагинитов: метронидазола в дозе 750 мг и миконазола нитрата в дозе 200 мг.

Метронидазол – антимикробный препарат широкого спектра действия с высокой активностью в отношении простейших (трихомонад, лямблий, дизентерийной амебы) и облигатных анаэробных бактерий (споро- и неспорообразующих). Он оказывает избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Метронидазол не активен в отношении аэробных бактерий и грибов. Однако этот недостаток в препарате Нео-Пенотран Форте устранен благодаря присутствию в его составе миконазола нитрата, который подавляет рост дерматомицетов, дрожжей и других патогенных грибов, оказывая также бактерицидное действие на некоторые грамположительные бактерии (механизм действия заключается в ингибировании биосинтеза эргостерола, необходимого компонента оболочки и плазматических мембран грибов и некоторых бактерий). Миконазола нитрат при вагинальном назначении не определяется в плазме крови, что указывает на его исключительно местное действие. Важно подчеркнуть оптимальное сочетание доз активных компонентов. Повышение содержания метронидазола в 7 раз по сравнению с препаратом, содержащим метрони-

дазол 100 мг + миконазол 100 мг, значительно усиливает его противомикробную активность без увеличения риска развития системных реакций, т. к. биодоступность метронидазола при интравагинальном введении составляет 20% по сравнению с пероральным приемом [14, 18], а при таком приеме таблеток метронидазола доза составляет 250–750 мг 4 раза в сутки (т. е. концентрация метронидазола в крови при его интравагинальном введении примерно на порядок ниже, чем при приеме внутрь метронидазола в форме таблеток).

Нео-Пенотран Форте продемонстрировал свою высокую эффективность и безопасность во многих клинических исследованиях и разрешен к использованию во II и III триместрах беременности. Обычно препарат назначается по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней. В случаях рецидивирующей инфекции и при формах заболевания, резистентных к другим видам лечения, длительность лечения может быть продлена до 14 дней.

Эффективность Нео-Пенотрана Форте в отношении БВ составляет от 89,5 до 95,2%, кандидозного вульвовагинита – 86,4–97,6% и трихомониаза – от 80 до 86,4%. Местные побочные реакции (жжение во влагалище) при лечении Нео-Пенотраном Форте выявлены у небольшой группы пациенток в первые 2 дня лечения [17].

Таким образом, влагалищные свечи Нео-Пенотран Форте – это высокоэффективный и безопасный метод терапии наиболее широко распространенных видов вагинитов во время беременности. Особое значение имеет возможность незамедлительного назначения Нео-Пенотрана Форте при выявлении начальных клинических проявлений вагинита вне зависимости от вида возбудителя и формы инфекции (моно- или смешанной), поскольку нет необходимости дожидаться результатов микробиологического исследования для подбора этиотропного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 80с.
2. Mendling W, Brasch J. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses*, 2012, 55(3): 1-13.
3. Кира Е.Ф. Современные подходы к выбору препарата местного действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*, 2012, 7: 59-67.
4. Donders G., Bellen G., Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*, 2011, 118(10): 1163-70.
5. Ермоленко Д.К., Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Смирнова Т.С., Захаркин Ю.Ф. Урогенитальный трихомониаз: Пособие для врачей. Урогенитальный трихомониаз: Пособие для врачей. СПб.: Великий Новгород, 2007. 96 с.
6. Buchta V, Spacek J. Pitfalls of the current laboratory diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis. *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.*, 2011, 17(5): 158-63.
7. Ilkit M, Guzel AB. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Crit Rev Microbiology*, 2011, 37(3): 250-61.
8. Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G, Morris JM. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2011, 11: 18.
9. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by *Candida* species. *Med. Monatsschr. Pharm.*, 2010, 33(9): 324-33.
10. Del-Cura GI, Garcia-de-Blas GF. Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary health care. PRESEVAC project. *BMC Public Health*, 2011, 11(11): 63-65.
11. Fardiazar Z, Ronaci F, Torab R, Goldust M. Vulvovaginitis candidiasis recurrence during pregnancy. *Pak. J. Biol. Sci.*, 2012, 15(8): 399-402.
12. Leli C, Mencacci A, Meucci M et al. Association of pregnancy and *Candida* vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Minerva Ginecol.*, 2013, 65(3): 303-39.
13. Djukic S, Opavski N, Mijac V, Ranin L. Current knowledge of bacterial vaginosis. *Srp Arh Celok Lek.*, 2011, 139(5-6): 402-8.
14. Larsson PG, Brandsborg E, Forsum U et al. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infect Dis*, 2011, 19(11): 223-25.
15. Nelson DB, Hanlon A, Nachamkin I et al. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2014, 28(2): 88-96.
16. Petersen EE, Genet M, Caserini M, Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*, 2011, 61(4): 260-65.
17. Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Отдаленные результаты применения препарата нео-пенотран форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом // *Молодой ученый*. – 2015. – №6. – С. 283-287.
18. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1: CD000262, pub 4.