

Современные подходы к комплексному лечению вульвовагинита у подростков

В.О. Андреева

Д.м.н., профессор

Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2

ФГБОУ ВО РостГМУ

**Главный внештатный специалист по гинекологии детского и юношеского
возраста ЮФО и СКФО**

МКБ-10

- N76.0 Острый вагинит
- N76.1 Подострый и хронический вагинит
- N76.2 Острый вульвит
- N76.3 Подострый и хронический вульвит
- N76.4 Абсцесс вульвы
- N76.5 Изъязвление влагалища
- N76.6 Изъязвление вульвы
- T76.8 Другие уточненные воспалительные болезни влагалища и вульвы

МКБ-11

GAV Вульвиты

- GA00.0 Острый вульвит
- GA00.1 Подострый, хронический **или рецидивирующий вульвит**
- GA00.2 Абсцесс вульвы
- GA00.3 Генитальная язва вульвы

GA02 Вагинит

- GA02.0 Острый вагинит
- GA02.1 Воспалительный вагинит
- GA02.2 Подострый или хронический вагинит
- GA02.3 Генитальная язвенная болезнь влагалища

Вульвовагиниты – инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов половых путей, вызываемые условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий у всех гинекологических больных составляет 70%.

Нормоценоз влагалища (девочки до 8 лет)	Количество
Lactobacillus spp.	10 ^{2,10±0,10}
Enterobacteriaceae	10 ^{3,43±0,19}
Streptococcus spp.	10 ^{4,00±0,28}
Staphylococcus spp.	10 ^{4,30}
Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp.	10 ^{5,22±0,25}
Eubacterium spp.	10 ^{4,79±0,33}
Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp.	10 ^{4,57±0,39}
Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp.	10 ^{4,55±0,17}
Lachnobacterium spp., Clostridium spp.	10 ^{3,65±0,38}
Mobiluncus spp., Corinebacterium spp.	10 ^{4,10±0,22}
Peptostreptococcus spp.	10 ^{4,68±0,21}
Atopobium vaginae	10 ^{3,50}
Candida spp.	—
Mycoplasma hominis	10 ^{1,00±0,00}
Ureaplasma	—

Состав нормальной микрофлоры влагалища у подростков и женщин репродуктивного периода

Микроорганизм	Количество (КОЕ/мл)
Микроаэрофильные бактерии: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus spp.</i> • <i>G.vaginalis</i> 	10^7-10^9 10^6
Облигатно-анаэробные ГР(+) бактерии: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bifidobacterium spp.</i> • <i>Clostridium spp.</i> • <i>Propionibacterium spp.</i> • <i>Mobiluncus spp.</i> • <i>Peptostreptococcus spp.</i> 	10^3-10^7 до 10^4 до 10^4 до 10^4 10^3-10^4
Облигатно-анаэробные ГР(-) бактерии: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteroides spp.</i> • <i>Prevotella spp.</i> • <i>Fusobacterium spp.</i> 	10^3-10^4 до 10^4 до 10^3
Факультативно-анаэробные ГР(+) бактерии: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Corynebacterium spp.</i> • <i>Staphylococcus spp.</i> • <i>Streptococcus spp.</i> • <i>Enterobacteriaceae</i> 	10^4-10^5 10^3-10^4 10^4-10^5 10^3-10^4
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma hominis</i> • <i>Ureaplasma urealiticum</i> • <i>Mycoplasma fermentas</i> • Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> 	10^3 10^3 до 10^3 10^4

НОРМОЦЕНОЗ

Нормальный гормональный фон:

В фазе пролиферации эстрогены индуцируют накопление гликогена вагинальным эпителием; В фазе секреции под действием прогестерона гликоген высвобождается и расщепляется лактобактериями до молочной кислоты.



pH <4,5:

Лактобактерии, перерабатывая гликоген, продуцируют молочную кислоту, которая поддерживает «кислую» среду влагалища



Кислая среда в свою очередь способствует подавлению роста многих потенциальных возбудителей и является одним из условий поддержания

колонизационной резистентности

Колонизационная резистентность

В развитии патологического процесса большое значение имеет колонизационная резистентность слизистой оболочки влагалища — совокупность микроорганизмов, придающих стабильность нормальной флоре и обеспечивающих предотвращение заселения организма хозяина посторонними микроорганизмами [1].

Триггером развития БВ является не изменение свойств возбудителя, а снижение резистентности организма-хозяина.

1. Серов В.Н. Рациональная терапия влагалищной инфекции. Гинекология, 2005; 2 (7).

Лактобактерии

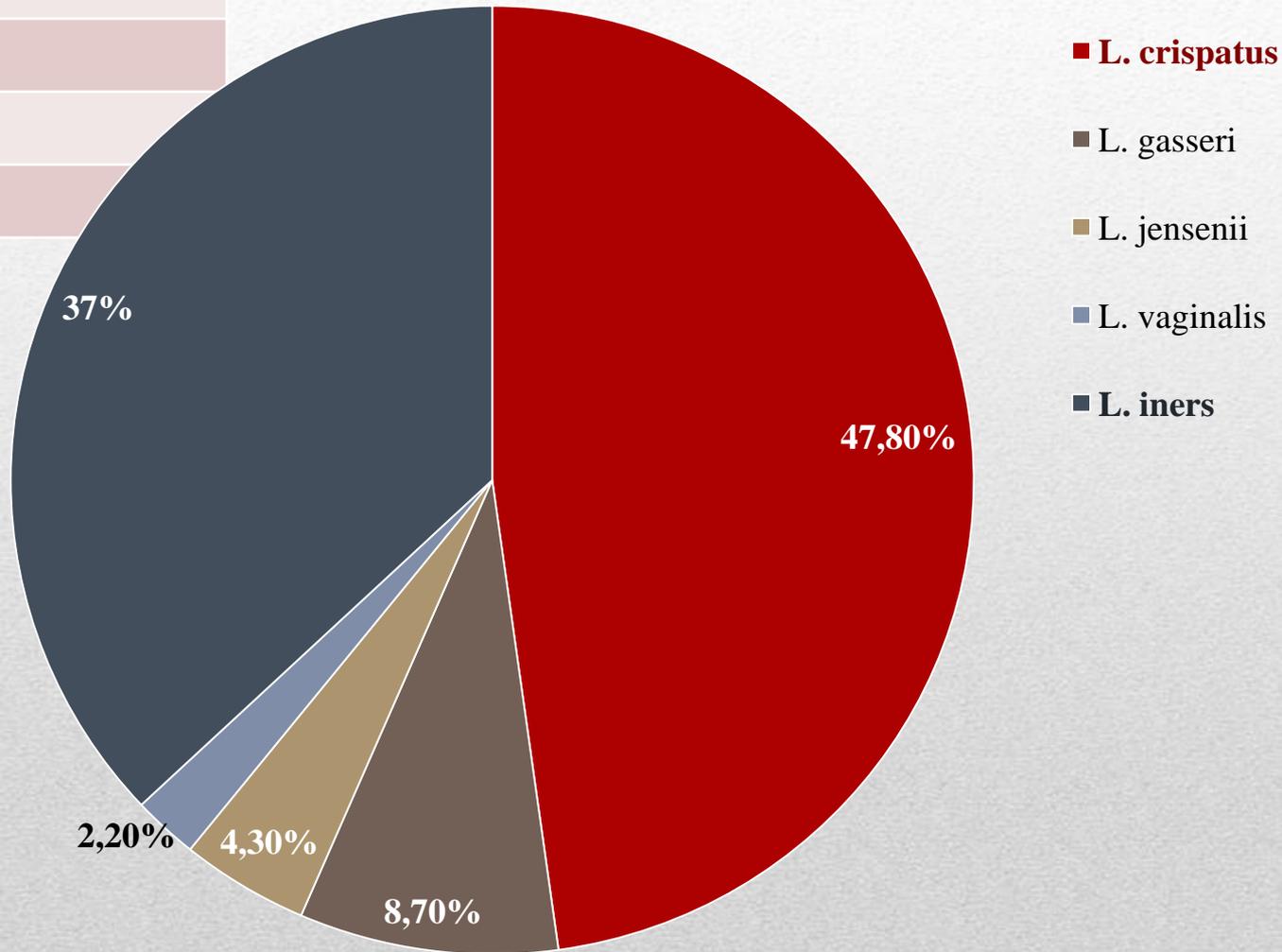
1. Колонизируют влагалище, конкурируют за пространство с условными патогенами.
2. Угнетают рост гнилостных и условно-патогенных микроорганизмов за счет способности расщеплять молочную кислоту, выделять: лизоцим, бактериоцины (лактоцины В, F, J, M, лактобревин, плантарицин и др.), которые обладают выраженным антибактериальным эффектом, а также влияют на мембраны эпителиоцитов, синтез ДНК и протеинов.
3. Активируют клеточный иммунитет путем увеличения синтеза IgA и IgM на слизистых оболочках. IgA способен предупреждать адгезию и инвазию патогенных бактерий, воздействовать на репликационный цикл вирусов, находящихся внутри клеток.
4. Образуют перекись водорода и молочную кислоту

Бифидобактерии и пропионовокислые бактерии

1. Сбраживают гликоген с образованием органических кислот
 2. Синтезируют антимикробные метаболиты
 3. Стимулируют местный иммунитет
-

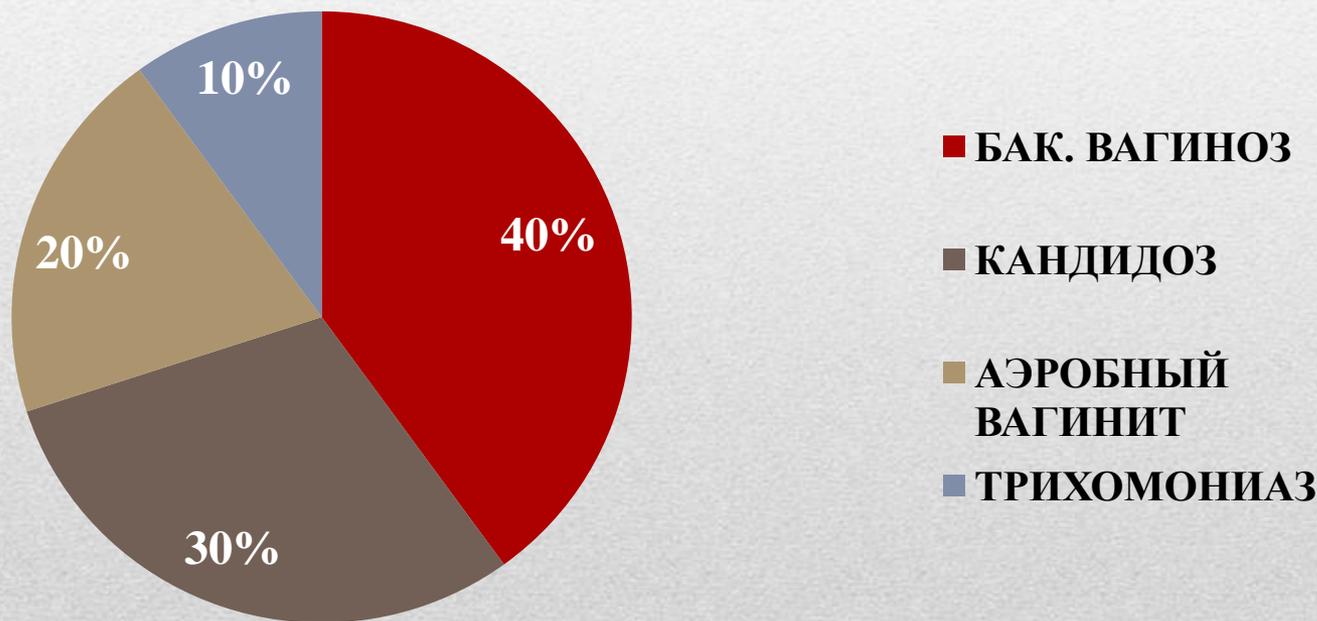
Вид лактобактерий	Выработка H2O2	Доминирование видов лактобактерий (%) при нормоценозе влагалища
-------------------	----------------	---

L. crispatus	++++
L. gasseri	+++
L. jensenii	++
L. vaginalis	++
L. iners	+



L. Iners имеет уникальный геном, благодаря которому выживает в условиях смещенного баланса вагинальной микрофлоры. Количественное увеличение L. Iners – прогностический маркер развития БВ

Структура основных нарушений микробиоты влагалища (%)



В России, Европе и в США, БВ занимает первое место среди инфекций влагалища*

*Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом, 2022 год

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные условно-патогенными микроорганизмами (УПМ):

Бактериальный вагиноз

- самое частое инфекционное заболевание в гинекологии: распространенность - до 40%
- высокая частота бессимптомного течения (до 60%!)
- повышает вероятность инфицирования ВИЧ, ВПЧ и другими ИППП
- повышает вероятность выкидышей и преждевременных родов
- «золотой диагностический стандарт» (критерии Амсея, баллы Ньюджента)
- посев не рекомендован как метод диагностики БВ

Аэробный вагинит

- распространенность - до 24%
- повышает вероятность выкидышей, преждевременных родов
- «золотой» метод диагностики в России не применяется («микроскопия нативного мазка»)

Вульво-вагинальный кандидоз

- распространенность - 10-20%
- 75% женщин сталкиваются с ВВК хотя бы один раз в жизни
- у 5-8% из них развивается рецидивирующий ВВК
- Не-albicans виды вызывают до 35% рецидивирующего ВВК
- необходимо определение вида, т.к. *S.glabrata* и *S.krusei* проявляют резистентность или дозозависимую чувствительность к препаратам азолового ряда
- микроскопия не позволяет определить вид *Candida*
- посев выполняется до 7 суток

Инфекции, ассоциированные с условно-патогенными микоплазмами

- распространенность - 10-40%
- БВ ассоциированные микроорганизмы
- узкий диапазон при проведении культурального исследования с определением титра (10^3 , $>10^4$)

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

- **Бактериальный вагиноз** – это невоспалительный синдром, характеризующийся дисбиозом вагинальной микробиоты, выраженный в снижении количества лактобактерий (вплоть до их полного исчезновения) и в увеличении количества облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов *.
- ***NB! при нормальном количестве лейкоцитов в вагинальном мазке!***

Патогенез бактериального вагиноза

Внешние и/или внутренние факторы



Уменьшение лактобацилл,
продуцирующих молочную кислоту и H_2O_2



Повышение pH влагалища (pH >4,5)
Рост *G.vaginalis* и анаэробов



G.vaginalis вырабатывает ваголизин, действующий на эпителий влагалища цитотоксически и усиливающий активность гарднерелл более чем в 250 раз.



G.vaginalis в ассоциации с *Lactobacterium iners* вырабатывают цитолизин, разрушающий клетки влагалищного эпителия

NB Высокая концентрация *G.vaginalis* и *Atopobium vaginae* - связана с вероятностью рецидивирующего течения БВ

Критерии постановки диагноза

Диагноз устанавливается на основании наличия не менее чем 3-х из 4-х критериев (критерии Amsel):

1. Выделения из влагалища – густые, гомогенные, беловато-серые, с неприятным запахом;
2. При измерении pH влагалищной жидкости с помощью индикаторных полосок Кольпо-тест pH – показатель кислотности сдвигается в щелочную сторону от 4,5 до 7,5.
3. Положительный аминовый тест – появление или усиление неприятного запаха несвежей рыбы при смешивании 10% раствора гидроокиси калия (10% раствор КОН) с влагалищной жидкостью
4. обнаружение «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого.

А знаете ли Вы, что:

В организме мужчины и женщины гарднерелла может существовать в 2 формах, которые не переходят друг в друга и являются генетически самостоятельными:

1. Дисперсная (свободная); 2. Адгезивная (в составе биопленки).

Результаты исследования, проведенного в Германии в 2010г, доказывают, что перенос биопленки (заражение) возможен только при сексуальном контакте (1).

В пробах мочи обследованных 100 женщин репродуктивного возраста, 100 девочек допубертатного возраста и 100 мужчин обнаружено:

- 1) у женщин в 20% случаев – дисперсные формы, в 13% - адгезивные;
- 2) у мужчин в 7 пробах – дисперсная форма, в 3 пробах – адгезивная; у партнеров женщин с выявленными адгезивными формами – в 100% случаев была выявлена аналогичная биопленка. У детей - только дисперсные формы (1).

(1) Swidsinski A. , Doerfell Y. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually// Gynec. Obstet. Invest. 2010. Vol. 70 (4). P. 256-263.

Лечение бактериального вагиноза

Рекомендуемые схемы лечения

- **клиндамицин крем 2% 5,0 г в аппликаторе (разовая доза) интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 дней**

или

- **метронидазол гель 0,75% 5,0 г (разовая доза) интравагинально (на ночь) в течение 5 дней**

или

- **метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней**

или

- **Орнидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней.**

- **Клиндамицин свечи 100 мг интравагинально на ночь в течение 3 дней**

или

- **тинидазол 2,0 г перорально 1 раз в сутки в течение 3 дней**

тинидазол 2,0 г перорально 1 раз в сутки в течение 3 дней клиндамицин капсулы 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней

или

- **метронидазол таблетки 2,0 г внутрь однократно.**

Лечение подростков:

метронидазол 10 мг/кг массы тела внутрь 3 раза в сутки в течение 5 дней

Требования к результатам лечения:

- клиническое выздоровление;
- нормализация лабораторных показателей.

Контроль излеченности

- Установление излеченности рекомендуется проводить через 14 дней после окончания лечения.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

- Назначение иных препаратов и методик лечения.

NB 1. К метронидазолу высоко устойчивы облигатные анаэробы *Mobiluncus spp.* и *Atopobium vaginalis*, которые играют основную патогенетическую роль в рецидивирующем течении бактериального вагиноза.

2. При монотерапии метронидазолом эффективность лечения 92–95% случаев, но частота рецидивов - 40–65% случаев.

3. Метронидазол не действует на патогенную флору в составе биопленок

4. Терапия Клиндамицином может приводить к формированию мультирезистентных штаммов

Рецидивирующий бактериальный вагиноз*

- ❖ Рецидив - повтореный эпизод заболевания в течении 3 месяцев после окончания курса лечения
- ❖ У **30%** пациенток, перенесших дебют БВ, через 3–12 месяцев после окончания терапии развивается **рецидив БВ - вне зависимости от выбора препаратов**
- ❖ После повторного курса лечения у **52%** пациенток отмечаются **повторные рецидивы** в течение года

**Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин», 2013 год*

ПРИЧИНЫ РЕЦИДИВОВ

ПОСЛЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

- Возникновение резистентности к антибактериальным препаратам
- Подавление лактофлоры
- Рост лактобактерий, не продуцирующих H_2O_2
- Отсутствие восстановления pH

ПОСЛЕ ТЕРАПИИ КИСЛОТОСОДЕРЖАЩИМИ СРЕДСТВАМИ

- Сложно добиться стабильной нормальной кислотности среды влагалища
- $pH \leq 3.8$ – угнетение лактофлоры, кандидоз

ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ПРОБИОТИКАМИ

- Большинство препаратов содержит лактобактерии кишечного происхождения
- Низкие адгезивные свойства к вагинальным эпителиоцитам, быстрая элиминация
- Лактобактерии находятся в биологически неактивном состоянии
- Отсутствие восстановления pH

Стадии формирования биопленки

1. **Адгезия** - Первичное прикрепление микроорганизмов к поверхности - стадия обратима.
2. **Фиксация** - Окончательное (необратимое) прикрепление. Микробы синтезируют внеклеточные полимеры, обеспечивающие прочную адгезию.
3. **Созревание** . Клетки, прикрепившиеся к поверхности, облегчают прикрепление последующих клеток, внеклеточный матрикс удерживает вместе всю колонию. Накапливаются питательные вещества, клетки начинают делиться.
4. **Рост**. Образована зрелая биоплёнка. Экспрессия генов резистентности.
5. **Дисперсия** (выброс бактерий): от биоплёнки отрываются отдельные клетки, способные через некоторое время прикрепиться к поверхности и образовать новую колонию.





Микробные биопленки – это сообщества, образованные родственными и неродственными микроорганизмами, клетки которых имеют специализацию, контактируют между собой, вырабатывают межклеточное вещество и отграничены от окружающей среды дополнительными оболочками.

Бактерии в биопленке устойчивы к факторам иммунной системы хозяина, вырабатывают и освобождают в матрикс биопленок и во внешнюю среду эндотоксины, интенсивно обмениваются генетической информацией, в том числе генами антибиотикоустойчивости.

Известно, что бактерии и грибы биопленок в определенной фазе своего жизненного цикла находятся в состоянии полной фармакологической невосприимчивости практически ко всем антибактериальным препаратам.

Термин «чувствительность микроорганизмов к антибиотикам» в настоящее время устарел, так как эффективность антибактериальной терапии определяется не антибиотикочувствительностью/резистентностью отдельного микроорганизма, а способностью препарата действовать на бактерии, находящиеся в составе биопленок, что может происходить только в случае проникновения препарата сквозь поверхностную оболочку и внеклеточный матрикс сообщества.

- Биопленки состоят из микроорганизмов разных видов, что осложняет выбор эффективного антисептика и антибиотика.
- Важное требование к антибиотикам и антисептикам – конечный результат противомикробного действия, который может быть бактерицидным и бактериостатическим.
- При лечении хронических инфекций, связанных с формированием микробных биопленок, необходимо использовать препараты с бактерицидным и фунгицидным действием, так как иммунная система не в состоянии справиться с биопленкой и полностью ее элиминировать.

*По своему составу биопленки на 90% представлены *G. Vaginalis* и *A. vaginae*

Биопленки

- Среди гинекологических заболеваний подросткового возраста хронический вульвовагинит обнаруживается у 60–70% девочек, особенно у сексуально активных, обращающихся к гинекологам.
- Частота рецидивов - 40–65%
- Изменение состава нормальной вагинальной микрофлоры у подростков может быть обусловлено влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов:
 - иммунодефицитные состояния,
 - санитарно-гигиенические погрешности
 - инфекции, передаваемые половым путем
 - иррациональная антибиотикотерапия - в 20% случаев развивается **вульвовагинальный кандидоз**.

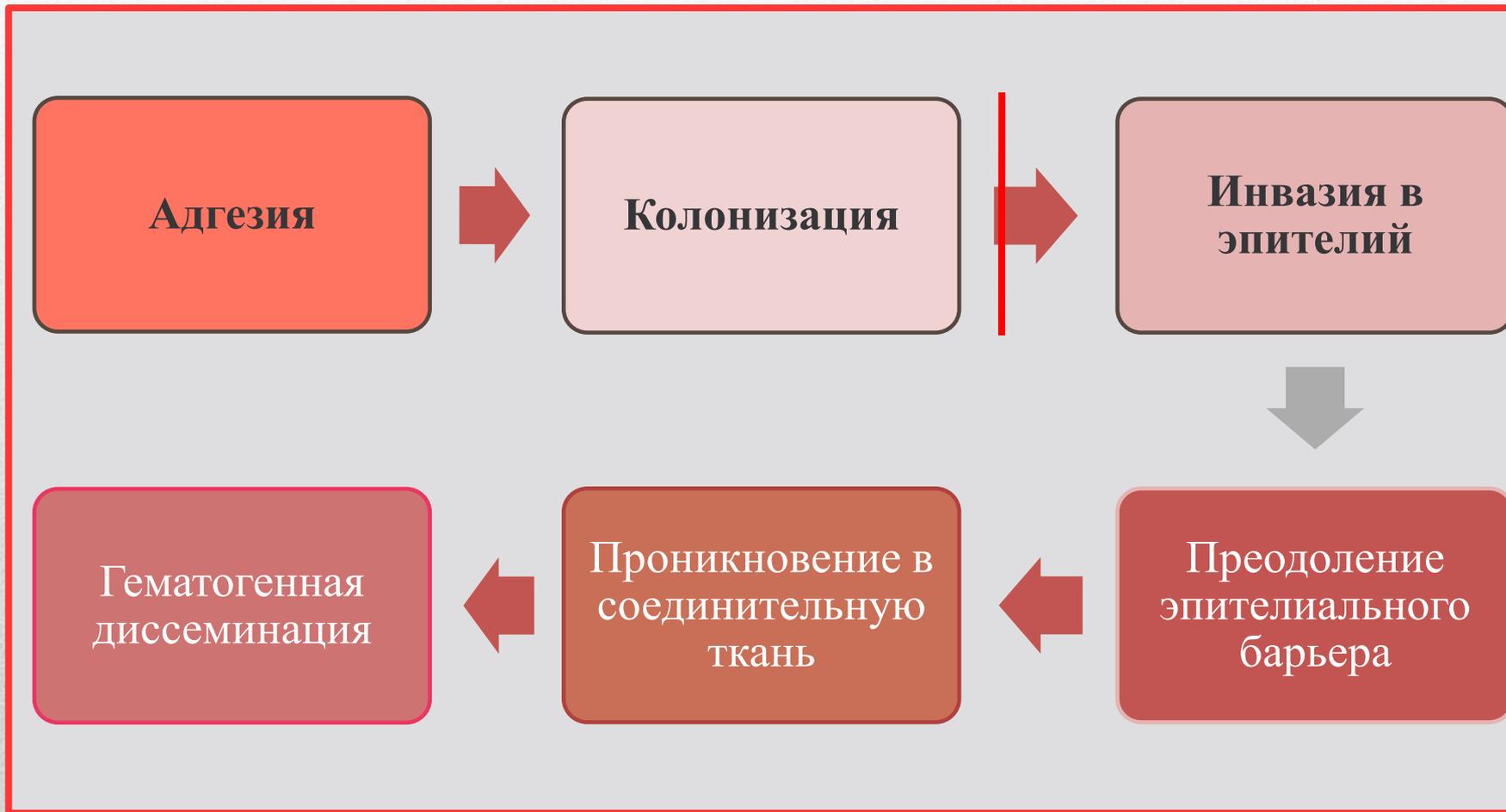
Хронический вульвовагинит у подростков

А знаете ли Вы, что:

Хроническое течение кандидоза возникает на фоне локального иммунодефицита и при метаболических расстройствах

- **Кандидоз не передается половым путем - 50% женщин с кандидозом не ведут половую жизнь**
- **Кандидоз исключен из числа ИППП**
- **Поражение слизистой оболочки матки кандидозной этиологии составляет до 8% в структуре**

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ВВК



Причина большого количества рецидивов

- Эффективность существующих схем лечения крайне низка (38– 55%), рецидив заболевания отмечается в каждом третьем случае
- Большинство средств, используемых в настоящее время для местного лечения воздействуют **только на C. Albicans**.
- C. Albicans как моноинфекция вызывает заболевание только у 36% больных
- В более чем 50% - C. Albicans вызывает заболевание в сочетании с другими видами кандид.
- К вульвовагинальному кандидозу предрасполагают не только пероральные антибиотики, но и препараты локального действия, содержащие йод, метронидазол и др.

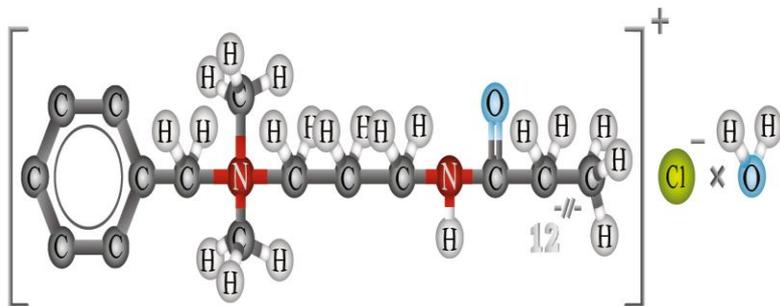
МИРАМИСТИН® СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ

ФОРМА ВЫПУСКА

Суппозитории вагинальные 15 мг

Действующее вещество:

Бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат
(в пересчете на безводное вещество) – 15 мг



Мирамистин – катионное поверхностно-активное вещество, имеющее в своей структуре сильно основные функциональные группы, среди которых важную роль играют свободные или замещенные аминогруппы, иминогруппа, гуанидиновая группировка. Основные группы этих антисептиков в слабокислой среде приобретают положительный заряд и, взаимодействуя с отрицательно заряженными цитоплазматическими мембранами бактерий, вызывают их повреждение и последующую гибель.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мирамистин®, суппозитории вагинальные.

Регистрационный номер ЛП-008114 от 28.04.2022

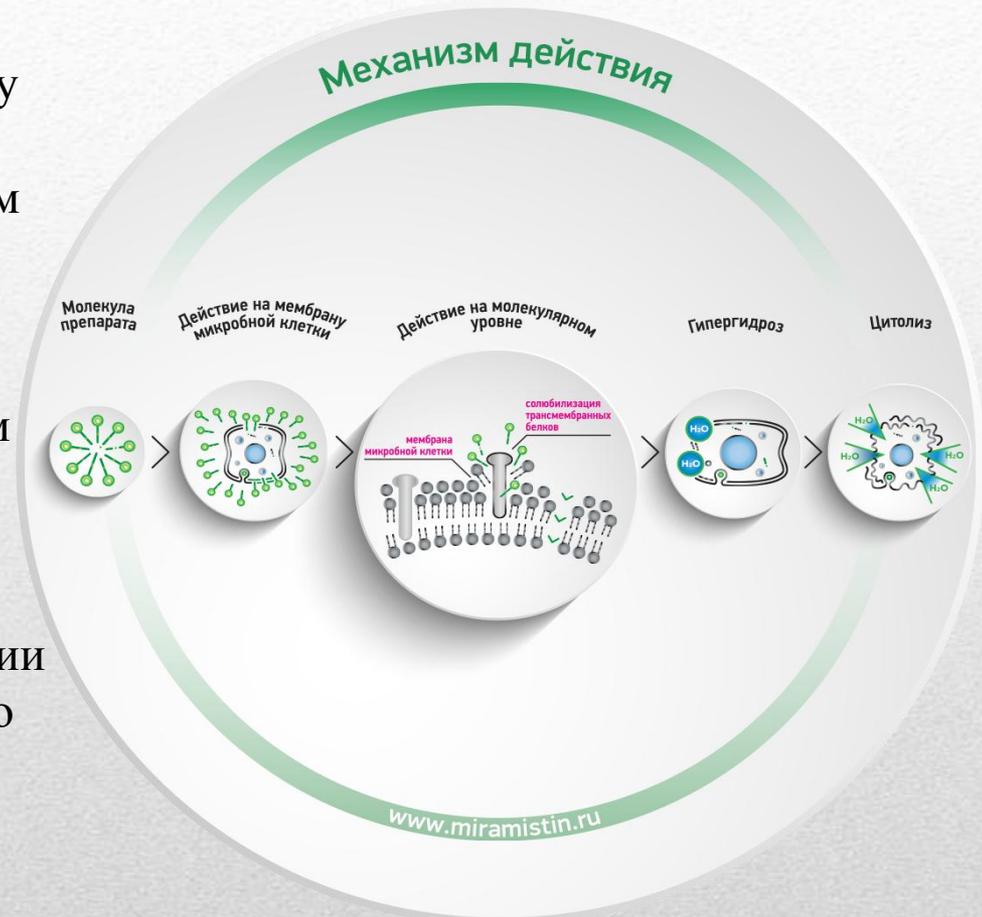
Механизм действия:

а)накапливается на границе раздела между липидной средой (бактериальной мембраной) и водной средой с изменением поверхностного натяжения и нарушением проницаемости клеточной мембраны и осмолярности с лизисом микробов;

б)Ингибирование ферментативных систем адсорбцией (малая концентрация);

с)Осаждение белков (высокая концентрация);

д)Эффекты : а)Противомикробный (бактерии gram+, вирусы (herpetic, gripal), грибки, но не влияет на микобактерии, синегнойную палочку, споры);



МИРАМИСТИН® СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ

ПРЕИМУЩЕСТВА



Удобство применения – 1 раз в сутки*



Широкий спектр антимикробного действия*



Обладает противовирусным действием, активен в отношении сложноустроенных вирусов*



Действует на возбудителей заболеваний, передающихся половым путем*



Активизирует процессы регенерации*



Не обладает способностью всасываться через кожу и слизистые оболочки*

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мирамистин®, суппозитории вагинальные.
Регистрационный номер ЛП-008114 от 28.04.2022

МИРАМИСТИН® СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ

ПРЕИМУЩЕСТВА



Возможность применения у беременных и кормящих*



При одновременном применении с антибиотиками отмечено усиление их свойств*



Эффективно предотвращает инфицирование ран и ожогов*



Стимулирует защитные реакции в месте применения*



Обладает гиперосмолярной активностью, купируя раневое и перифокальное воспаление*



Не повреждает грануляции и жизнеспособные клетки кожи, не угнетает краевую эпителизацию*

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мирамистин®, суппозитории вагинальные.

Регистрационный номер ЛП-008114 от 28.04.2022

МИРАМИСТИН® СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ:



- вульвовагинита;
- бактериального вагиноза;
- нагноений;
- послеродовых травм;
- ран влагалища;
- послеродовых инфекций.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мирамистин®, суппозитории вагинальные.
Регистрационный номер ЛП-008114 от 28.04.2022

МИРАМИСТИН® СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ



1 суппозиторий

в течение **7**
дней



15 мг **1** раз в сутки
с интервалом **24** часа



на протяжении **2** часов
до и после туалета
половых органов

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мирамистин®, суппозитории вагинальные.
Регистрационный номер ЛП-008114 от 28.04.2022



Спасибо за внимание!

г. Ростов-на-Дону