

Терапия вульвовагинальных инфекций – олимпийские игры или бег с препятствиями?

Ведущие эксперты в области женского здоровья рассмотрели современные алгоритмы диагностики и возможности лечения вульвовагинальных инфекций комбинированными препаратами для интравагинального введения, в состав которых входят действующие вещества с антибактериальным, антимикотическим и анестезирующим действием.

Микробиологическая эффективность. Так ли все просто?

Заведующая отделом медицинской микробиологии, заведующая лабораторией клинической микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор Алевтина Михайловна САВИЧЕВА рассказала об особенностях диагностики вульвовагинальных инфекций.

В современных международных рекомендациях по диагностике и лечению инфекционного вульвовагинита (2023) представлен алгоритм обследования пациенток разных возрастных групп с жалобами на вагинальные выделения. Гинекологический осмотр пациенток проводится после подробного сбора жалоб. При сборе анамнеза необходимо выявлять сопутствующие заболевания, в частности заболевания шейки матки, опухоли, аденомиоз, эндометрит. Кроме того, следует учитывать, что частым поводом для обращения к гинекологу являются физиологические выделения.

При обследовании пациенток с жалобами на вагинальные выделения надо принимать во внима-

ние возрастные особенности. Так, при постановке диагноза у девочек важно исключить энтеробиоз, нарушение гигиены, кишечные инфекции, острые респираторные вирусные инфекции¹.

В зависимости от жалоб и клинических проявлений вагинита следует исключить наличие возбудителей цервицита. Лабораторное обследование женщин с жалобами на выделения из влагалища включает микробиологическое исследование отделяемого из половых путей, выявление инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Наиболее распространенными лабораторными тестами признаны количественный посев отделяемого влагалища, посев на дрожжеподобные грибы (*Candida*) с определением чувствительности к антимикотикам, посев на *Neisseria gonorrhoeae* (гонкокк) с определением чувствительности к антибиотикам. Эффективным методом диагностики при вагинальных выделениях считается микроскопия влажных мазков из влагалища, окрашенных по Граму. Сегодня в клинической практике доступны молекулярно-биологические методы диагностики урогенитальных инфекций – мультиплексные тесты Фемофлор и Флороценоз.

В большинстве международных рекомендаций при молекулярном исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)

предлагается использовать панель на выявление дрожжеподобных грибов рода *Candida*, мультиплексные панели на выявление *Gardnerella vaginalis*, *Fannyhessea vaginiae* (ранее известная как *Atopobium vaginiae*), а также панель на выявление ИППП.

Для диагностики вагинита, вызванного *Candida* spp., рекомендовано применять pH-метрию вагинальных выделений, нативную микроскопию с окраской отделяемого из влагалища по Граму, посев (среды Сабуро/хромагар), ПЦР/мультиплекс (*Candida albicans* + *non-albicans*) и определять чувствительность грибов.

По словам докладчика, в настоящее время возрастает заболеваемость цитолитическим вагинитом/вагинозом. Заболевание характеризуется низким уровнем pH вагинальных выделений (менее 4,5), выраженным цитолитом клеток в отсутствие воспаления по данным цитологического исследования. В свою очередь при аэробном вагините результаты нативной микроскопии указывают на наличие парабазальных клеток и признаки воспаления. По данным цитологического исследования (РАР-мазки), при атрофическом вагините в большинстве случаев также обнаруживаются парабазальные клетки.

Исследование на инфекции урогенитального тракта начинают с оценки микробиоценоза влагалища, цервикального канала и уретры. Важный показатель состояния

¹ Eleutério J., Campaner A.B., de Carvalho N.S. Diagnosis and treatment of infectious vaginitis: proposal for a new algorithm. Front. Med. (Lausanne). 2023; 10: 1040072.

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

микробиоценоза влагалища – соотношение лейкоцитов и клеток эпителия. В норме оно составляет 1:1. Соотношение 4:1 и выше свидетельствует о воспалительном процессе. О воспалении говорит также наличие базальных и парабазальных клеток.

Гинекологическое обследование, сбор данных анамнеза и дополнительные тесты лежат в основе диагностического и терапевтического подходов. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями и стандартами, препаратом выбора в первой линии терапии бактериального вагинита является метронидазол^{2,3}. Согласно рекомендациям CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 2021 г., при бактериальном вагинозе (БВ) назначают перорально метронидазол 500 мг два раза в сутки в течение семи дней или метронидазол – вагинальный гель 0,75% один раз в сутки в течение пяти дней.

Сегодня экспертами Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний предлагается новый гель метронидазола 1,3% уже с однократной дозой (рекомендации ISSVD 2023 г.).

Кроме того, пациенткам с БВ назначают тинидазол коротким курсом, клиндамицин в форме таблеток или вагинальных суппозиторий. По мнению экспертов, бессимптомный БВ нужно лечить во время беременности и перед гинекологическими процедурами. При рецидивирующем БВ показаны обследование на ИППП и поиск иммуносупрессии¹.

В российских рекомендациях предусмотрено применение при БВ препаратов группы нитроимидазола (метронидазол) и клиндамицина³.

Следует отметить, что вагинальные лекарственные формы для

лечения БВ сравнимы по эффективности с пероральными препаратами, но при этом имеют преимущества в отношении меньшего количества побочных эффектов.

Профессор А.М. Савичева представила данные новых клинических рекомендаций Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis) 2023 г. о патогенезе БВ, ключевую роль в котором играет *Gardnerella* spp. В исследованиях последних лет показано, что *Gardnerella* spp. снижает окислительно-восстановительный потенциал вагинальной среды, способствует размножению анаэробных бактерий, включая *Prevotella* spp. В свою очередь *Prevotella* spp. вырабатывает аммиак, усиливающий рост *Gardnerella* spp. Таким образом, эти группы бактерий, потенцируя рост друг друга, разрушают защитную слизистую оболочку влагалища, усиливая процесс образования биопленки и облегчая прикрепление других бактерий, ассоциированных с БВ².

Как известно, кандидозный вульвовагинит (КВВ) – одна из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью. Ведение пациенток с КВВ в ряде случаев осложняется формированием рецидивирующих форм заболевания, резистентных к терапии.

Сегодня в первой линии терапии КВВ применяют азоловые антимикотики. По данным исследований, лечение азолами как при пероральном, так и при интравагинальном использовании приводит к облегчению симптомов и микробиологической эффективности у большинства пациенток, завершивших терапию⁴.

В международных клинических рекомендациях по лечению инфекций центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) (США) 2021 г., руководстве Международной гильдии специалистов по ИППП (The International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI) 2018 г., новом клиническом протоколе Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis) 2023 г. интравагинальные азоловые антимикотики признаны препаратами первого выбора для лечения КВВ. Одним из интравагинальных препаратов данной группы, рекомендованных для лечения КВВ, является миконазол. Например, эксперты IUSTI рекомендуют миконазол для применения в форме вагинальных овулей 1200 мг в виде разовой дозы или 400 мг один раз в день в течение трех дней.

В Клинических рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, подготовленных экспертами Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) в 2019 г., также предусмотрено интравагинальное использование миконазола и тиоконазола в комплексном лечении тяжелого и рецидивирующего КВВ.

В международных рекомендациях 2023 г. отмечается, что беременным противопоказаны триазолы для лечения КВВ. Рекомендуются вагинальное лечение местными азолами, эксперты рассматривают более длительный курс – 7–14 дней². Учитывая отсутствие данных о безопасности применения во время беременности, борную кислоту использовать нельзя².

² Baptista P.V., Sobel J.D., Stockdale C., et al. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023.

³ Бактериальный вагиноз. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2022.

⁴ Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm. Rep. 2021; 70 (4): 1–187.

Бессимптомный КВВ лечить не нужно. Исключение – беременность. Шестимесячное применение азолов при рецидивирующем КВВ (более четырех эпизодов в год) способствует снижению частоты рецидивов на 9–19%¹.

К текущему моменту накоплен опыт применения комбинированных вагинальных препаратов при вагинитах, в том числе смешанной этиологии. Препарат Гайномакс представляет собой комбинацию тиоконазола (100 мг) и тинидазола (150 мг) в форме вагинальных суппозитория. Тиоконазол сочетает в себе противогрибковое и антибактериальное действие. Производное метронидазола тинидазол – противопротозойный препарат с противомикробным эффектом. В качестве основы суппозитория использован витепсол – смесь триглицериновых жирных кислот. Препарат назначают

по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение семи дней. Альтернативная схема применения: по одному вагинальному суппозиторию два раза в день (утром и на ночь) в течение трех дней. Комбинированный препарат Гайномакс зарекомендовал себя как эффективное средство для лечения вагинита, вызванного возбудителями родов *Candida*, *Trichomonas* и *Gardnerella* (вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, гарднереллезный вагинит, неспецифический вагинит), а также микст-инфекцией.

Сегодня в арсенале врачей для лечения вульвовагинитов имеется новая комбинация для интравагинального применения – препарат Гайномакс Плюс. В его состав входят более высокие дозы тиоконазола (200 мг) и тинидазола (300 мг), а также лидокаин (100 мг) в качестве местного анестетика. Показания

к применению препарата Гайномакс Плюс – бактериальный, кандидозный, трихомонадный вульвовагиниты, смешанные формы, а также неспецифический вагинит. Более высокие дозы активных компонентов делают возможным назначение препарата Гайномакс Плюс коротким курсом – по одному суппозиторию на ночь в течение трех дней. Местный анестетик, входящий в состав препарата Гайномакс Плюс, быстро и эффективно купирует симптомы заболевания. В заключение профессор А.М. Савичева подчеркнула, что при ведении пациенток с вульвовагинитами контроль излеченности необходимо проводить не раньше чем через одну-две недели после завершения курсового лечения. Для оценки контроля излеченности проводят рН-метрию с микроскопическим исследованием и применением молекулярных методов диагностики.

Вульвовагинальные инфекции – медицинский триатлон

Как отметила в начале выступления профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, д.м.н. Алина Викторовна СОЛОВЬЕВА, в структуре заболеваемости и нарушений биоценоза влагалища доля БВ составляет 81%. Диагностика и своевременное лечение при БВ часто затруднены из-за отсутствия признаков выраженного воспаления^{5,6}.

Согласно рекомендациям CDC 2021 г., бактериальный вагиноз (БВ) – вагинальный дисбактериоз, возникающий в результате замены во влагалище нормальных видов лактобактерий, продуцирующих перекись водорода и молочную кислоту, анаэробными бактериями в высоких концентрациях, включая *G. vaginalis*, виды *Prevotella*, *A. vaginae*, *Mobiluncus* и др.⁴ Данные исследований свидетельствуют о том, что при БВ на эпителиальных клетках влагалища формируются полимикробные биопленки⁷. При этом у одних женщин

изменения влагалища преходящие, у других длительные⁸. Несмотря на то что БВ – наиболее частая причина патологических выделений из влагалища, большинство женщин с этим заболеванием не имеют симптомов и жалоб^{9,10}.

К основным факторам, изменяющим вагинальную микробиоту, прежде всего относят инфекции, возраст, беременность, курение. Кроме того, изменения микробиоты влагалища имеют место в каждом возрастном периоде женщины в зависимости от физиологических особенностей. Так, в детском возрасте наблюдается сниженный уровень эстрогенов и гликогена, содержания

⁵ Abdul-Aziz M., Mahdy M.A.K., Abdul-Ghani R., et al. Bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomonal vaginitis among reproductive-aged women seeking primary healthcare in Sana'a city, Yemen. BMC Infect. Dis. 2019; 19 (1): 879.

⁶ Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E., et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. BJOG. 2002; 109 (1): 34–43.

⁷ Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstet. Gynecol. 2005; 106 (5 Pt 1): 1013–1023.

⁸ Brotman R.M., Klebanoff M.A., Nansel T.R., et al. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. J. Infect. Dis. 2010; 202 (12): 1907–1915.

⁹ Peebles K., Vellozo J., Balkus J.E., et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. Sex. Transm. Dis. 2019; 46 (5): 304–311.

¹⁰ Koumans E.H., Sternberg M., Bruce C., et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. Sex. Transm. Dis. 2007; 34 (11): 864–869.

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

Lactobacillus spp. при высоком рН среды и тонком слое влажностного эпителия. Девственная плева представляет собой естественную защиту от инфекций и бактерий. В репродуктивном возрасте происходит гормональная регуляция нормальной среды влагалища. Отмечается повышенный уровень эстрогенов, гликогена, содержания *Lactobacillus* spp. при сниженном рН и толстом слое влажностного эпителия. В свою очередь у женщин в постменопаузе низкий уровень эстрогенов и содержания *Lactobacillus* spp. индуцирует изменения урогенитального тракта, в том числе истончение влажностного эпителия и нарушение биоценоза.

Докладчик подчеркнула, что микробиота влагалища – динамичная среда, взаимодействующая с флорой мочевыделительных путей и желудочно-кишечного тракта. Поэтому при обследовании женщин с жалобами на патологические выделения из влагалища следует учитывать влияние кишечного дисбиоза.

БВ напрямую связан с наличием у женщины нескольких сексуальных партнеров, появлением нового партнера, спринцеванием¹¹.

По данным разных авторов, распространенность БВ увеличивается во время менструаций¹². Сексуально неактивные женщины

болеют редко. Кроме того, встречаемость БВ возрастает с увеличением распространения медьсодержащих внутриматочных контрацептивов¹³. Гормональная контрацепция не увеличивает риск БВ¹⁴.

У женщин репродуктивного возраста на фоне нарушения биоценоза влагалища часто развивается КВВ. Высокий уровень эстрогенов способствует активному росту дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Согласно результатам исследований, 75% женщин имеют КВВ однократно в течение жизни, половина из них – эпизоды рецидивов КВВ. У 5–8% женщин наблюдается хроническое течение КВВ¹⁵.

К основным причинам увеличения распространенности КВВ относят широкое применение в медицине и животноводстве антибиотиков, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, использование гормональных контрацептивов, менопаузальной гормонотерапии, беременность, нарушения менструального цикла (ановуляция, гиперэстрогемия).

Как известно, у беременных и женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), риск развития КВВ возрастает из-за высокого уровня эстрогенов. Повышение уровня эстрогенов приводит к ак-

тивному росту клеток эпителия влагалища, увеличению содержания гликогена в эпителиальных клетках и степени колонизации *C. albicans*¹⁶.

Установлено, что в первом и втором триместрах беременности распространенность КВВ достигает 20%, в третьем – 30%¹⁷.

Долгое время для лечения КВВ активно использовали флуконазол. Однако последние годы штаммы *Candida* spp. стали проявлять устойчивость к нему. Более того, системное применение флуконазола у беременных связано с риском развития тетрады Фалло, выкидышей и мертворождений¹⁸.

Доказано, что в первой линии лечения КВВ во время беременности эффективны и безопасны топические азолы¹⁹.

Согласно международным и отечественным рекомендациям (IUSTI, 2018 г., CDC, 2021 г., РОАГ, 2019 г.), стандартом лечения БВ остается метронидазол. Кроме того, эксперты РОАГ указывают на то, что, учитывая распространенность смешанных вагинитов, на первом этапе лечения БВ можно использовать комбинированные препараты. Имеются данные о высокой эффективности терапии при КВВ семидневного курса комплексного препарата Нео-Пенотран Форте, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола²⁰.

¹¹ Gondwe T., Ness R., Totten P.A., et al. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. *Sex. Transm. Infect.* 2020; 96 (6): 439–444.

¹² Gajer P., Brotman R.M., Bai G., et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4 (132): 132ra52.

¹³ Achilles S.L., Austin M.N., Meyn L.A., et al. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218 (6): 622.e1–622.e10.

¹⁴ Vodstrcil L.A., Plummer M.E., Fairley C.K., et al. Combined oral contraceptive pill-exposure alone does not reduce the risk of bacterial vaginosis recurrence in a pilot randomised controlled trial. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 3555.

¹⁵ Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

¹⁶ Aminzadeh A., Sabeti Sanat A., Nik Akhtar S. Frequency of candidiasis and colonization of *Candida albicans* in relation to oral contraceptive pills. *Iran Red. Crescent. Med. J.* 2016; 18 (10): e38909.

¹⁷ Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit. Rev. Microbiol.* 2016; 42 (6): 905–927.

¹⁸ Mølgaard-Nielsen D., Svanström H., Melbye M., et al. Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *JAMA.* 2016; 315 (1): 58–67.

¹⁹ Young G.L., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 4: CD000225.

²⁰ Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2019.

К настоящему моменту накоплена большая доказательная база эффективности комбинации метронидазола и миконазола при БВ, в том числе рецидивирующего течения. Так, получены результаты исследования с участием женщин в возрасте 18–45 лет с одной или более вагинальными инфекциями, включая КВВ, БВ, вульвовагинальный кандидоз, трихомоноз. Пациентки были рандомизированы на группы вагинальных суппозитивов, содержащих метронидазол и миконазол, и плацебо. Женщины получали терапию комбинированным препаратом в течение пяти последовательных ночей каждый месяц в течение 12 месяцев. Анализ данных исследования показал, что ежемесячное лечение комбинацией метронидазола и миконазола интравагинально заметно снижает долю рецидивов БВ в течение 12 месяцев по сравнению с плацебо – 21,2 против 32,5%²¹. Многочисленные работы последних лет показывают, что метронидазол способен разрушать биопленки, образованные микроорганизмами. Наиболее распространенными микроорганизмами, входящими в состав биопленок при БВ, являются *G. vaginalis* (60–90% массы био-

пленки)²². Комбинация компонентов препарата Нео-Пенотран Форте перекрывает спектр возможных возбудителей вагинальных инфекций. Метронидазол эффективен в отношении анаэробных бактерий, трихомонад, лямблий, миконазол – в отношении дерматомицетов, дрожжей, патогенных грибов (*C. albicans*), аэробных бактерий (стафилококки, стрептококки и энтерококки). Преимуществом Нео-Пенотрана Форте перед другими препаратами для лечения БВ является более короткий курс приема – интравагинально по одному суппозиторию на ночь в течение семи дней. В исследовании оценивали эффективность комбинированного препарата Нео-Пенотран (метронидазол 500 мг + миконазол 100 мг) при кандидозном, бактериальном и трихомонадном вагините и смешанных вагинальных инфекциях. Все пациентки получали Нео-Пенотран семь дней. Средний уровень излеченности смешанных инфекций составил 86%. После семи дней лечения Нео-Пенотраном у 91% пациенток отсутствовали симптомы заболевания и улучшились еще у 7%²³.

Таким образом, препараты Нео-Пенотран и Нео-Пенотран Форте обеспечивают быстрое

и эффективное лечение вагинитов различной этиологии, способствуют улучшению состава вагинальной микрофлоры путем эрадикации патогенных микроорганизмов.

Доказано, что положительный эффект препарата Нео-Пенотран Форте сохраняется достаточно долго. На основании сказанного препарат Нео-Пенотран Форте можно рекомендовать для широкого применения при БВ.

Сегодня на фармацевтическом рынке присутствует также препарат Нео-Пенотран Форте Л, в состав которого входят метронидазол, миконазол и лидокаин. Лидокаин – хорошо известный местный анестетик. Он стабилизирует нейронную мембрану, ингибируя ионные потоки, необходимые для возникновения и проведения импульсов, тем самым оказывая местное анестезирующее действие. При локальном применении лидокаин начинает оказывать анестезирующий эффект от одной до пяти минут. Нео-Пенотран Форте Л высокоэффективен при вульвовагинитах, сопровождающихся зудом, жжением и дискомфортом. Нео-Пенотран Форте Л уже в первые минуты после интравагинального введения снимает боль, зуд и отечность.

Фокус в работе с CIN. Нужно ли быть снайпером?

По словам доцента кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Ольги Евгеньевны СЕМИОШИНОЙ, рак шейки матки (РШМ) – одно из немногих социально значимых заболе-

ваний, для которых возможна профилактика. Первичная профилактика, направленная на снижение риска инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ), предполагает использование противовирусной вакцинации. Вторичная профилактика РШМ – своевременное выявление и адекватное квалифицированное

лечение больных с предраковыми поражениями шейки матки.

Несмотря на предпринимаемые профилактические меры, заболеваемость РШМ увеличивается. По статистическим данным, в 2020 г. в России зарегистрировано 15 172 случая РШМ (без учета посмертно). Кроме того, в том же году РШМ занял первое место по смертности среди онкологических заболеваний у женщин в возрасте 30–39 лет и второе место

²¹ McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J., et al. Randomized trial of periodic presumptive treatment with high-dose intravaginal metronidazole and miconazole to prevent vaginal infections in HIV-negative women. *J. Infect. Dis.* 2015; 211 (12): 1875–1882.

²² Березовская Е.С., Макаров И.О., Гомберг М.А. и др. Биопленки при бактериальном вагинозе. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2013; 7 (2): 34–36.

²³ Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L., et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) – a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2001; 74 (1): 35–43.

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

у женщин в возрасте 40–49 лет. Ежегодно от РШМ умирает около 6400 россиянок²⁴.

К заболеваниям шейки матки, предшествующим РШМ, или предраковым заболеваниям шейки матки, относится дисплазия шейки матки, или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasia). Как известно, со временем дисплазия шейки матки может прогрессировать до РШМ. Поскольку очевидные преимущества консервативной хирургической тактики для лечения CIN, особенно при внутриэпителиальном поражении плоского эпителия высокой степени (HSIL – high grade squamous intraepithelial lesions), отсутствуют, эксцизия считается предпочтительной в связи с возможностью гистологической оценки материала.

До сих пор много вопросов, а иногда ошибок возникает при ведении пациенток с подозрением на внутриэпителиальное поражение плоского эпителия низкой степени (LSIL – low grade squamous intraepithelial lesions). Зачастую неэффективность лечения LSIL обусловлена ошибками на этапе диагностики. В целях выявления дисплазии и РШМ на ранних стадиях используется цитологический скрининг. Женщины в возрасте 21–29 лет должны проходить цитологическое исследование микропрепарата шейки матки каждые три года. У женщин в возрасте 30–65 лет цервикальный скрининг и тестирование на ВПЧ проводятся каждые пять лет. У молодых пациенток ВПЧ-тест обязателен при анамнальной цитологии. В ряде случаев у пациенток с LSIL не определяется ВПЧ. По данным литературы, большинство ВПЧ-отрицательных LSIL обусловлены ложноотрицательным результатом

анализа на ДНК ВПЧ или цитологической гипердиагностикой²⁵.

По словам докладчика, при оценке результатов цитологии следует учитывать, что выраженный воспалительный процесс имитирует цитологическую картину интраэпителиальной неоплазии.

Алгоритм лечения при воспалительных заболеваниях влагалища и шейки матки, в том числе БВ, КВВ, вагинитах смешанной этиологии, должен включать препараты широкого спектра действия. Препарат Гайномакс представляет эффективную комбинацию противомикробного, противопротозойного средства тинидазола и противогрибкового препарата тиокконазола. Спектр действия препарата Гайномакс перекрывает широкий спектр патогенов, вызывающих нарушения микробиоценоза половых путей женщины.

В рекомендациях IUSTI сказано, что для подавления воспалительного процесса при вульвовагинитах различной этиологии целесообразно применять местные анестетики^{26, 27}.

До недавнего времени единственным на фармацевтическом рынке препаратом для терапии вагинальных инфекций, содержащим лидокаин, был Нео-Пенотран Форте Л. В его состав входят действующие вещества с доказанными противомикробными, фунгицидными и противовоспалительными эффектами – метронидазол, миконазол и лидокаин. Как известно, метронидазол характеризуется наилучшим профилем безопасности для лактобактерий среди всех представленных вагинальных форм действующих веществ. Нео-Пенотран Форте Л быстро снимает симптомы, уничтожает максимум возбудителей генитальных инфек-

ций и предотвращает рецидивирование БВ.

Как отметила О.Е. Семиошина, на эффективность терапии вагинальных инфекций значительно влияет приверженность пациенток лечению. В недавнем исследовании установлено, что 54% больных не завершают курс терапии²⁸. К факторам риска низкой приверженности, связанным с лечением, прежде всего относят длительность курса.

Сегодня в гинекологической практике появился еще один комбинированный препарат с лидокаином для интравагинального применения – Гайномакс Плюс. В состав препарата входят лидокаин 100 мг, тинидазол 300 мг и тиокконазол 200 мг. Показаниями к применению препарата являются бактериальный, кандидозный, трихомонадный и/или смешанный вульвовагиниты, неспецифический вагинит. Преимущество препарата Гайномакс Плюс – короткий курс лечения. Препарат назначают по одному вагинальному суппозиторию перед сном в течение трех дней.

Далее О.Е. Семиошина остановилась на вопросах правильной диагностики CIN. Она отметила, что качественная санация позволяет избежать как минимум одной необоснованной эксцизии. Следует помнить, что объективная оценка цервикса может быть затруднена из-за воспаления. Воспаление служит поводом для отказа пациентке в проведении кольпоскопии и цитологического исследования.

Продолжаются исследования потенциальной связи между вагинальной бактериальной инфекцией и инфекцией, вызванной ВПЧ в шейке матки. По данным метаанализа, у женщин с БВ относительный риск ВПЧ-ин-

²⁴ Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2021.

²⁵ Sherman M.E., Schiffman M., Cox J.T., et al. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). J. Natl. Cancer Inst. 2002; 94 (2): 102–107.

²⁶ IUSTI Treatment Pocket European Guidelines, 2018.

²⁷ The EuroSTI Pocket 2019 is a summary of the treatments and procedures of the European guidelines published available on the IUSTI website as of June 2019.

²⁸ Исследование «Оценка приверженности терапии гинекологических инфекций». М.: Romir, 2020.

фекции, а следовательно, неоплазии шейки матки повышается в 1,5 раза²⁹. Таким образом, необходимость лечения БВ даже в отсутствие симптомов очевидна.

Современные клинические рекомендации предусматривают в первой линии терапии применение метронидазола и тинидазола перорально или интравагинально. Предпочтение отдается комбинированным препаратам Нео-Пенотран Форте, Гайномакс, Гайномакс Плюс.

Возвращаясь к вопросам ведения пациенток с CIN, докладчик отметила, что после исключения воспаления как причины неоплазии у молодых и/или планирующих беременность пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом LSIL (признаки ВПЧ, койлоцитоз, CIN I) предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 месяцев в виде цитологического контроля один раз в шесть месяцев и ВПЧ-тестирования один раз в 12 месяцев.

Исследования подтвердили влияние ВПЧ на конверсию метаболитов эстрогенов. Клетки, инфицированные ВПЧ, синтезируют агрессивные метаболиты эстрогенов, что неблагоприятно сказывается и на соседних неинфицированных клетках. Так, в ВПЧ-инфицированных клетках конверсия агрессивного 16-альфа-гидроксиэстрогена в десятки раз превышает норму³⁰. Соответственно при ВПЧ-инфекции и патологических процессах в шейке матки сле-

дует применять средства эпигенетической реабилитации, снижающие пролиферацию, вызывающие активацию апоптоза, способствующие восстановлению нормального соотношения метаболитов эстрадиола. Дииндолилметан (ДИМ) способен блокировать множественные молекулярные механизмы, приводящие к патологической клеточной пролиферации и опухолевой трансформации в гормонзависимых тканях, в том числе в ВПЧ-инфицированных тканях цервикального эпителия. Действуя локально, ДИМ проникает внутрь вирус-инфицированных и уже трансформированных клеток. Через активацию молекулярно-генетических механизмов запускается процесс их физиологической гибели – апоптоз. Цервикон-ДИМ – единственный на фармацевтическом рынке лекарственный препарат с прямым показанием – лечение дисплазии шейки матки. Цервикон-ДИМ внесен в отечественные Клинические рекомендации по лечению цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2020 г. Препарат назначается интравагинально по 100 мг два раза в сутки. Длительность курсового лечения – 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

Цервикон-ДИМ открывает новые возможности в лечении ВПЧ-ассоциированных цервицитоза и дисплазии шейки матки. Это уникальное лекарственное средство с действием, отличным от механизма противо-

вирусных и иммуномодулирующих препаратов. Кроме того, Цервикон-ДИМ – единственный оригинальный лекарственный препарат, таргетно воздействующий на патогенез CIN.

С целью профилактики прогрессирования при сохранении поражений, соответствующих CIN I, свыше 18–24 месяцев рекомендуется деструктивное или эксцизионное лечение. Женщинам старше 40 лет с CIN I в биоптате эктоцервикса целесообразно проводить петлевую эксцизию зоны трансформации из-за риска синхронных тяжелых поражений, скрытых в канале, вследствие длительной персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска. При HSIL (CIN II, CIN III) рекомендуется хирургическое лечение – электроэксцизия шейки матки или конизация в зависимости от типа зоны трансформации с последующим выскабливанием цервикального канала для исключения злокачественного процесса.

В заключение О.Е. Семиошина отметила, что применение ДИМ целесообразно как на этапе предоперационной подготовки, так и после хирургического лечения CIN II и CIN III шейки матки для профилактики рецидива. Комплексный подход к профилактике, диагностике и лечению заболеваний шейки матки с использованием современных медицинских технологий и эффективных лекарственных средств позволяет предотвратить развитие и прогрессирование дисплазии шейки матки.

Комплаентность в современном мире

Доклад доцента кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, к.м.н. Ирины Геннадьевны ШЕСТАКОВОЙ был

посвящен вопросам приверженности больных лечению. Докладчик отметила, что эти вопросы актуальны для всей амбулаторной медицины. По данным наблюдений, только половина пациентов принимают лекарственные средства согласно назначениям врача. Важно, что при

этом больные редко уведомляют врача о прекращении приема препарата или отклонениях от предписанной схемы приема.

Не стоит недооценивать комплаентность в гинекологической практике, прежде всего из-за высокого риска рецидивирования вагинальных инфекций.

По данным опроса 400 женщин, обратившихся за медицинской ам-

²⁹ Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. BMC Infect. Dis. 2011; 11: 10.

³⁰ Auborn K.J., Woodworth C., DiPaolo J.A., Bradlow H.L. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis. Int. J. Cancer. 1991; 49 (6): 867–869.

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

булаторной помощью по поводу вульвовагинитов и БВ в российских городах с населением 100 тыс. человек и более, 54% из них завершили лечение досрочно по разным причинам. Основной причиной несоблюдения длительности использования препаратов для лечения вагинальных инфекций было купирование симптомов.

Как правило, эффект от лечения начинает проявляться на третий день терапии. Поэтому наиболее рациональной схемой лечения вульвовагинитов и БВ с точки зрения эффективности и комплаентности считается короткий курс приема препарата широкого спектра действия.

В клинической практике встречаются случаи необоснованного назначения большого числа лекарственных препаратов, в том числе антибактериальных, пациенткам с жалобами на выделения из влагалища. Таким пациенткам можно рекомендовать скрининговое исследование количественной генодиагностики Фемофлор, Флороценоз для определения состава микробиоценоза влагалища. Как известно, вагинальные выделения могут быть физиологической нормой и не требовать лечения. В репродуктивном возрасте в периоде овуляции за сутки из влагалища может выделяться 1–4 мл белой или прозрачной жидкости различной вязкости, обычно без запаха. В ее составе – цервикальная слизь, эпителиальные клетки, нормальная вагинальная микрофлора и вагинальный трансудат. При нормальных выделениях у женщин никогда не бывает зуда, боли, жжения, выраженного раздражения. При гинекологическом осмотре отсутствуют признаки воспаления.

Докладчик отметила, что вагинальная микрофлора здоровых женщин содержит свыше 200 видов бактерий. В составе нормальной вагинальной

микрофлоры преобладают лактобактерии *Lactobacillus acidophilus*: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*. В нормальной микробиоте присутствует также полимикробная флора.

Накопленный опыт клинической практики свидетельствует о том, что наиболее частыми причинами жалоб на вульвовагинальный дискомфорт и/или выделения являются БВ, КВВ, трихомониаз (90%). К редким причинам (10%) относят вагинальную атрофию, атрофический вагинит, цервицит, инородные тела, аллергию на мыло/гель, системные заболевания³¹.

Кроме того, дискомфорт и дисбиоз влагалища нередко обусловлены неадекватной интимной гигиеной. Зуд и жжение, вызванные механическими, химическими раздражителями или аллергенами, ошибочно приписываются инфекции. Поэтому у женщин с жалобами на выделения из влагалища и другими вульвовагинальными симптомами следует тщательно оценивать индивидуальные особенности и внешние факторы.

При диагностике вульвовагинальных инфекций учитывают фазу менструального цикла. Микроскопия мазков, ПЦР, микробиологические посевы не выполняются во время менструации и сразу после нее. В этой фазе менструального цикла в микрофлоре влагалища преобладает *G. vaginalis*, что может трактоваться как ложный бактериальный вагиноз³².

Интересно, что применение современных КОК, левоноргестрел-выделяющих внутриматочных систем не влияет на вагинальный микробиом.

Традиционным методом исследования в рутинной гинекологической практике остаются индикаторные полоски для определения pH вагинальной жидкости. Микроскопия влагалищного мазка считается до-

ступным во всех странах анализом первого ряда. Следует учитывать, что этот метод позволяет идентифицировать только десять основных морфотипов, но многие виды этиологически значимых облигатных и условно-патогенных возбудителей выявить невозможно. С помощью микроскопии влагалищного мазка можно оценить наличие и выраженность воспалительной реакции.

Пациенткам с вульвовагинитом показано проведение ПЦР-тестов на четыре основные ИППП: *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*.

Посев из влагалища дает количественную характеристику, идентифицирует микроорганизм до вида и определяет чувствительность выделенного штамма к лекарственным препаратам. Между тем данный анализ считается уточняющим. Этим методом сложно выявить условно-патогенные анаэробные микроорганизмы. При постановке диагноза важна правильная интерпретация результатов микробиологического посева с учетом состава микробиоты влагалища, в том числе содержания лактобактерий.

При выявлении вагинального кандидоза пациенткам назначают азольные противогрибковые препараты. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и IUSTI сказано, что лечение пероральными или интравагинальными азолами устраняет симптомы вагинального кандидоза и приводит к отрицательным результатам культуральных исследований у большинства пациенток. Важно, что стандартные однократные дозы интравагинальных азольных препаратов так же эффективны, как и длительные курсы терапии³³.

По словам докладчика, эффективным способом повышения при-

³¹ Workowski K.A., Bolan G.A.; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm. Rep. 2015; 64 (RR-03): 1–137.

³² Schwebke J.R., Muzny C.A., Josey W.E. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. J. Infect. Dis. 2014; 210 (3): 338–343.

³³ Sherrard J., Wilson J., Donders G., et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int. J. STD AIDS. 2018; 29 (13): 1258–1272.

верженности лечению является использование коротких курсов терапии. Гайномакс Плюс – комбинированный препарат в форме вагинальных суппозиториях для лечения бактериального, кандидозного, трихомонадного и смешанного вульвовагинитов, неспецифического вагинита. В его состав входят тинидазол, тиоконазол, лидокаин. Препарат назначают один раз интравагинально перед сном в течение трех дней. Применение препарата Гайномакс Плюс при вульвовагинитах способствует быстрому купированию симптомов заболевания, улучшению качества жизни пациенток и повышению комплаентности. Гайномакс Плюс характеризуется выраженным противомикробным, противогрибковым и противовоспалительным эффектами.

Безусловно, при выборе терапии КВВ нужно учитывать свойства азолов. Так, тиоконазол в отношении штаммов *C. albicans* и *non-albicans* (*C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*) примерно в четыре раза эффективнее миконазола. Кроме того, тиоконазол оказывает быстрый, в течение одного часа, фунгицидный эффект. Частой причиной воспалительных процессов в слизистой оболочке влагалища является смешанный вагинит. Обнаружение анаэробных микроорганизмов и грибов в микрофлоре влагалища при проведении микроскопического исследования мазка служит показанием к назначению комбинированных лекарственных средств, в частности препарата Гайномакс Плюс. Аэробный вагинит также нередко сопровождается грибковой инфекцией и требует применения комплексных препаратов широкого спектра действия.

В многоцентровом клиническом исследовании оценивали эффективность препарата Гайномакс Плюс у пациенток с вагинальными инфек-

циями (КВВ, БВ и смешанным вагинитом). Гайномакс Плюс назначали по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение трех дней. Эффективность терапии оценивали на 10-й и 30-й дни наблюдения. Результаты исследования показали, что полного клинического выздоровления через десять дней от начала лечения достигли 80,6% пациенток, а к 30-му дню – 86,6%³⁴.

Подходы к диагностике и лечению БВ имеют свои особенности. Прежде всего при микроскопии выявляются ключевые клетки, сниженное количество лактобактерий и анаэробная флора. Согласно международным и российским клиническим рекомендациям, схемы лечения БВ включают метронидазол, клиндамицин, тинидазол. При лечении БВ важно восстановить нормальную вагинальную микрофлору. Для этого в комплексной терапии БВ применяют пробиотики как в пероральной, так и вагинальной форме. Выбор пробиотика определяется активностью входящих в его состав штаммов лактобактерий.

В состав мультипробиотика Лактобаланс входят шесть штаммов живых бифидо- и три штамма живых лактобактерий. При БВ мультипробиотик можно назначать с первого дня терапии комбинированным противомикробным и противогрибковым препаратом.

Бифидо- и лактобактерии, входящие в состав пробиотика, устойчивы к действию пищеварительных ферментов, способны прикрепляться к слизистой оболочке кишечника, что обеспечивает оптимальные условия для роста нормальной микрофлоры. Адгезивная способность пробиотических бактерий – основное условие формирования нормальной собственной микрофлоры. Важно, что пероральные мультипробиотики (Лактобаланс) можно применять

при аллергии на молочные продукты и непереносимости лактозы. Они не содержат сахара, производных молока и казеина, консервантов и красителей. Пробиотические микроорганизмы, входящие в состав Лактобаланса, сохраняют стабильность при комнатной температуре в течение всего срока годности, не требуют хранения в холодильнике.

Данные исследований и клинический опыт свидетельствуют о высокой эффективности пробиотических препаратов в восстановлении нормального биоценоза влагалища.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность пероральных пробиотиков у женщин с лабораторно подтвержденными вагинальными инфекциями. Установлено, что на фоне приема пробиотиков *L.rhamnosus*, *L.reuteri* у 61,5% пациенток через шесть недель терапии достоверно восстановилась вагинальная микрофлора по сравнению с 26,9% пациенток, не принимавших пробиотики. Через 12 недель нормоценоз сохранялся у 51,1% женщин в группе пробиотиков и только у каждой пятой – в группе плацебо³⁵. Таким образом, назначение пероральных пробиотиков пациенткам с рецидивирующим бактериальным вагинозом ассоциируется с устойчивым восстановлением вагинальной микрофлоры, снижением риска рецидива и повышением приверженности лечению.

Подводя итог, И.Г. Шестакова отметила, что правильный и вовремя поставленный диагноз – залог успешного лечения вагинальных инфекций. Методы диагностики (рН влагалища, микробиологический посев, микроскопия мазка, тесты на ИППП, ПЦР в режиме реального времени) позволяют подтвердить диагноз и выбрать эффективное лечение с учетом комплаентности. ❁

³⁴ Regidor P.A., Sailer M. Open prospective study to evaluate the efficacy of a new vaginal pessary containing 300 mg tinidazole, 200 mg tioconazole and 100 mg lidocaine with a 3-day regime (Gynomax X[®]) in the treatment of vaginal infections due to bacterial vaginosis, candidiasis and mixed infections. Biomed. J. Sci. Tech. Res. 2018; 12 (5): 1–11.

³⁵ Vujic G., Jajac Knez A., Despot Stefanovic V., et al. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013; 168 (1): 75–79.