

Холистический подход к лечению вагинальных инфекций. Как быстро помочь и предупредить рецидивы

Как отметил модератор симпозиума, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Виктор Евсеевич РАДЗИНСКИЙ, патологические вагинальные выделения считаются основным поводом для обращения пациентки к врачу женской консультации.

В нашей стране женщина, страдающая патологическими белями, посещает в среднем четырех специалистов, прежде чем ей поставят правильный диагноз и назначат адекватное лечение.

Между тем современные научные достижения позволяют понять процессы взаимодействия человека с его собственным микромиром. Пришло осознание, что без нормальной влажной микробиоты немислима здоровая репродуктивная система. А без детального понимания, как устроен и функционирует микробиом человека, невозможно полноценное лечение.

Холистический подход позволяет проводить лечение более эффективно, с учетом состояния всего организма женщины в целом.

Практически половина россиянок страдают не только патологическими выделениями, но также сопутствующими состояниями: ожирением, анемией, дефицитом витамина D и другими патологиями.

Холистический подход заключается в том, чтобы лечить весь организм, подчеркнул профессор В.Е. Радзинский. Узконаправленное лечение не дает необходимого эффекта, проблему можно решить только комплексно.

Рецидивы вагинитов и вагинозов, разбор клинических случаев

Заместитель директора, ведущая отделением эндокринной гинекологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, директор Института репродуктивной медицины, профессор Елена Николаевна АНДРЕЕВА напомнила, что состав микробиоты/микробиома влагалища динамичен и претерпевает изменения на протяжении всего репродуктивного периода – от полового созревания до менопаузы, а также во время беременности¹.

В препубертатном периоде, когда уровень гликогена невысок, в микробиоте преобладают анаэробы, кишечная палочка, диптероиды, коагулазонегативные стафилококки.

В период полового созревания, с повышением уровня эстрогена, происходят пролиферация и созревание эпителиальных клеток влагалища с накоплением в них гликогена². Путем анаэробного гликолиза гликоген превращается в молочную кислоту, создающую во влагалище кислую среду (рН 3,5–4,5), способствующую развитию лактобацилл^{3,4}. До-

минирование лактобацилл уменьшается по мере снижения уровня эстрогена в постменопаузе^{2,3}.

Причин нарушения состава микробиоты влагалища множество: стресс, применение антибиотиков, гормональной терапии, эндокринные нарушения, инфекции половых путей, аллергические заболевания, снижение иммунной защиты организма, хронический запор, спринцевание, половой акт, частая смена половых партнеров, аногенитальные контакты, использование некоторых спермицидов, длительное маточное кровотечение, инородные тела во влагалище (тампоны, пессарии) и др.⁵

¹ Amabebe E., Anumba D.O.C. The vaginal microenvironment: the physiologic role of Lactobacilli. Front. Med. (Lausanne). 2018; 5: 181.

² Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. J. Physiol. 2017; 595 (2): 451–463.

³ Aldunate M., Sribinovski D., Hearps A.C., et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. Front. Physiol. 2015; 6: 164.

⁴ Nasioudis D., Beghini J., Bongiovanni A.M., et al. α -amylase in vaginal fluid: association with conditions favorable to dominance of lactobacillus. Reprod. Sci. 2015; 22 (11): 1393–1398.

⁵ Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Status Praesens, 2014; 249–280.

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

Стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. В ответ на стресс запускается секреция кортикотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом, что стимулирует выработку адренкортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом, а АКТГ в свою очередь высвобождает кортизол и норадреналин. Кортизол ингибирует связанное с эстрогеном созревание эпителия влагалища и накопление гликогена, что снижает уровень лактобацилл. Норадреналин действует синергически с иммунными медиаторами, усиливая высвобождение цитокинов⁶. Индуцированное стрессом повышение уровня кортизола и дезоксикортикостерона и связанное с этим уменьшение количества лактобацилл ухудшают вульвовагинальные симптомы инфекции.

Холистический подход к лечению рецидивирующих вагинитов и вагинозов профессор Е.Н. Андреева продемонстрировала на клинических примерах.

Клинический случай 1. Пациентка А., 38 лет, обратилась с жалобами на зуд во влагалище за несколько дней до начала менструации, творожистые выделения после полового акта. Жалобы появились четыре месяца назад. Менструации с 13 лет, безболезненные, по 5–7 дней каждые 28–30 дней. Беременности не было. Половой партнер постоянный. Контрацепция путем прерванного полового акта. Женщина работает воспитателем в детском саду, постоянно помогает коллегам, выходит в дополнительные смены, всегда остро

переживает события в жизни. Жалобы появились после переезда из другого города. С детства страдает атопическим дерматитом. Из анамнеза: по поводу зуда обращалась к гинекологу. При обследовании в мазке – 30–35 лейкоцитов (V), грибы. ПЦР на венерические инфекции – отрицательно. Дважды в течение месяца прошла пероральную терапию флуконазолом 150 мг. Поводом для обращения к специалисту стало отсутствие эффекта от ранее назначенного лечения.

При осмотре: вес – 52 кг, рост – 170 см, индекс массы тела (ИМТ) – 18 кг/м². Наружные половые органы развиты правильно, половые губы отечны, гиперемированы. Слизистая оболочка влагалища гиперемирована, выделения творожистые. Шейка матки цилиндрической формы, слизистая гиперемирована. Матка не увеличена, подвижная, безболезненная при пальпации. Пациентке поставлен диагноз «рецидивирующий кандидозный вагинит, вульвит», назначена локальная терапия препаратом Ломексин (фентиконазол) в дозе 1000 мг во влагалище на ночь. Рекомендована консультация психотерапевта.

Почему был выбран именно Ломексин? Дело в том, что в последние годы отмечаются снижение чувствительности *Candida* spp. к флуконазолу, клотримазолу и повышение эффективности терапии фентиконазолом. Ломексин (фентиконазол) в отличие от аналогов активен в отношении *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*

и *C. krusei*, а также бактерий, с которыми *Candida* образует ассоциации, вырабатывая защиту против лекарственных агентов⁷.

Благодаря широкому спектру активности фентиконазол включен в клинические рекомендации большинства профессиональных медицинских обществ, в том числе Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE)⁸.

Большинство возбудителей вульвовагинальных инфекций существуют в организме в составе биоценоза. Существование ассоциаций грибов и бактерий в биоценозах – один из потенциальных механизмов рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ВВК). Фентиконазол (Ломексин) активен в отношении грибов рода *Candida*, *Trichomonas vaginalis*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и других бактерий, являющихся частыми возбудителями микст-инфекций и причиной рецидивов⁹.

Как известно, основным критерием эффективности лечения ВВК является отсутствие рецидивов. После лечения препаратом Ломексин рецидивы отсутствуют у 83,6% женщин. После лечения клотримазолом данный показатель составляет 69,2%¹⁰.

Профессор Е.Н. Андреева обратила внимание коллег на связь стресса и гормональных изменений с воспалительными процессами во влагалище. Показано, что воспаление и иммунитет женской половой системы гормонозависимы и связаны с фазами менструального цикла¹¹. В настоящее время опре-

⁶ Padgett D.A., Glaser R. How stress influences the immune response. Trends Immunol. 2003; 24 (8): 444–448.

⁷ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин от 10.04.2023, регистрационное удостоверение № ЛСП-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные); Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин от 03.08.2022, регистрационное удостоверение № ЛСП-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения).

⁸ NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Summary of antimicrobial prescribing guidance – managing common infections. Oct 2019.

⁹ Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бондаренко К.Р. Кандидозный вульвовагинит: состояние изученности проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17 (3): 108–111.

¹⁰ Lawrence A.G., Houang E.T., Hiscock E., et al. Single dose therapy of vaginal candidiasis: a comparative trial of fenticonazole vaginal ovules versus clotrimazole vaginal tablets. Curr. Med. Res. Opin. 1990; 12 (2): 114–120.

¹¹ Skala C.E., Petry I.B., Albricht S.B., et al. The effect of hormonal status on the expression of estrogen and progesterone receptor in vaginal wall and periurethral tissue in urogynecological patients. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010; 153 (1): 99–103.

делен защитный эффект эстрогенов против коронавирусной инфекции¹².

Установлена прямая корреляция между весом женщины и риском развития вагинита. Высокий ИМТ увеличивает вероятность первичного эпизода вагинита и его рецидивирования, особенно на фоне эпигенетических проблем¹³.

Клинический случай 2. Пациентка О., 26 лет, обратилась к специалисту по поводу частых обострений вагинита, нерегулярности менструации по типу задержек до трех месяцев, мажущих кровянистых выделений в дни предполагаемой менструации, роста волос вдоль белой линии живота, акне на лице, невозможности снизить вес.

Менструации с 13 лет, нерегулярные. В 17 лет по поводу задержек принимала комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с ципротерона ацетатом и 35 мкг этинилэстрадиола в течение четырех месяцев. На фоне лечения отмечала прибавку веса на 9 кг, после чего лечение самостоятельно отменила. После отмены КОК вновь начались задержки, но лекарственные средства не принимала и к врачам не обращалась. Периодически соблюдала диету, однако после снижения веса на фоне расширения рациона питания вес снова увеличивался. Режим питания нерегулярный, физической нагрузки нет. Работает удаленно (из дома). Половая жизнь с 17 лет, без предохранения в течение последних двух лет, беременностей не было.

При осмотре: вес – 108 кг, рост – 165 см, ИМТ – 39,7 кг/м². Наружные половые органы развиты правильно, клитор несколько гипертрофирован, оволосение по мужскому типу. Слизистая оболочка влагалища гиперемирована, выделения желтоватые, густые, обильные. Шейка матки цилиндрической формы, слизистая оболочка гиперемирована, эрозирована. Матка не увеличена, глубокая пальпация затруднена. Придатки пальпаторно не определяются.

Предварительный диагноз: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), хронический вагинит, цервицит, ожирение 2-й степени. Пациентке провели дополнительное обследование, включавшее глюкозотолерантный тест с 75 г безводной глюкозы; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с измерением яичников в трех проекциях, мазки на флору и онкоцитологию, ПЦР на хламидии, микоплазму генитальную, трихомониаз, гонорею.

По результатам обследования пациентке рекомендована консультация диabetолога для исключения сопутствующих осложнений сахарного диабета (возможная стартовая терапия метформинотерапией и медикаментозная терапия ожирения). В качестве местной терапии неспецифического вагинита назначен препарат Тержинан по одной таблетке во влагалище на ночь в течение десяти дней¹⁴. Кроме того, больной рекомендовано после снижения веса на 10% от исходного решить вопрос о возможности применения

патогенетической терапии СПКЯ (КОК, гестагены) в отсутствие сосудистых осложнений диабета.

Как отметила профессор Е.Н. Андреева, в данном случае сочетаются ожирение и нарушение углеводного обмена, что является фактором риска развития рецидивирующих неспецифических вагинитов.

Ожирение обуславливает более высокую концентрацию эстрогенов из-за их синтеза в жировой ткани. Доказано, что эти эстрогены не влияют на экспрессию прогестероновых и эстрогеновых рецепторов ни во влагалище, ни в периуретральной ткани¹¹. У женщин с ожирением «особенный» бактериальный вагиноз (БВ). По данным проекта Contraceptive CHOICE (n = 5918), «вагинальные нарушения» имеют место у 35% женщин с ожирением¹⁵.

Чем выше индекс НОМА (Homeostatis Model Assessment), тем выше риск дисбиоза во влагалище, первичного и рецидивирующего ВВК¹³. Следует помнить о стрессогенной гиперпролактинемии, ведь гиперпролактинемия в результате хронического стресса может нарушить целостность вагинально-эпителиального барьера и придать дополнительный стимул рецидивирующему БВ¹⁶. Фактором риска развития тяжелых, рецидивирующих форм дисбиоза влагалища является дефицит витамина D¹⁷. Негативное влияние на микробиом влагалища способны оказывать глюкокортикостероиды: при их длительном применении частота ВВК выше¹⁸. Изменения

¹² Wang Z.P., Hua M., Jiu T., et al. Biofunctional roles of estrogen in coronavirus disease 2019: beyond a steroid hormone. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 1003469.

¹³ Akimoto-Gunther L., Bonfim-Mendonça Pde S., Takahachi G., et al. Highlights regarding host predisposing factors to recurrent vulvovaginal candidiasis: chronic stress and reduced antioxidant capacity. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158870.

¹⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тержинан от 13.09.2022, регистрационное удостоверение № ЛП-№(001203)-(ПГ-РУ) от 13.09.2022 (таблетки вагинальные).

¹⁵ Brookheart R.T., Lewis W.G., Peipert J.E., et al. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220 (5): 476.e1–476.e11.

¹⁶ Li X., Liu X., Yu S. Psychological stress-derived prolactin modulates occludin expression in vaginal epithelial cells to compromise barrier function. *Cell Physiol. Biochem.* 2015; 37 (1): 153–161.

¹⁷ Donders G.G.G., Bellen G., Grinceviciene S., et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res. Microbiol.* 2017; 168 (9–10): 845–858.

¹⁸ Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit. Rev. Microbiol.* 2016; 42 (6): 905–927.

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

во влагалищной флоре из-за снижения эстрогенов по совершенно разным причинам могут привести к колонизации грамотрицательными палочками, которые в свою очередь провоцируют развитие местных симптомов раздражения как уропатогены.

Изменения относительного количества лактобацилл связаны с уровнем эстрогена и гликогена. В репродуктивном периоде уровень эстрогена и гликогена меняется в течение менструального цикла, что может частично объяснить различия микробиоты у женщин в разные периоды жизни¹⁹.

Сегодня нельзя рассматривать проблему нормализации влагалищного статуса без оценки качества жизни женщины, соматического анамнеза и сексуального здоровья пары. По оценкам, свыше 90% случаев вагинитов – БВ, ВВК, трихомоноз и аэробный вагинит. При этом преобладают смешанные инфекции.

Клинический случай 3. Пациентка С., 29 лет, обратилась к специалисту по поводу слизистых выделений из половых путей в течение двух месяцев, нерегулярные менструации на протяжении последних пяти лет. Менструации с 12 лет, регулярные. В 21 год стала увлекаться правильным питанием и спортом. Занимается в спортзале четыре раза в неделю по два часа, три раза в неделю посещает бассейн и сауну (использует полотенце, выдаваемое в фитнес-клубе). Периодически возникают задержки менструации до трех недель. Принимает спортивные добавки. Полгода назад прошла обследование по поводу дисфункции, однако гормональный профиль оказался без особенностей, тестостерон в пределах нормы. Половую жизнь отрицает.

Месяц назад обратилась к гинекологу. При обследовании в мазке на флору: до 30 лейкоцитов (V), скудное количество палочек, единичные кокки; гонококки, трихомонады и ключевые клетки не обнаружены. Фемофлор-16: лактобактерии – 10^7 КОЕ/мл, энтеробактерии – 10^3 КОЕ/мл, микоплазмы и уреоплазма не обнаружены. Прошла курс терапии метронидазолом и миконазолом с временным успехом, обратилась к специалисту повторно в связи с рецидивом.

При осмотре: вес – 55 кг, рост – 169 см, ИМТ – $19,3 \text{ кг/м}^2$. Наружные половые органы развиты правильно. Слизистая оболочка влагалища гиперемирована, выделения слизистые, умеренные. Шейка матки цилиндрической формы, слизистая оболочка гиперемирована. Матка не увеличена, подвижная, при пальпации безболезненная.

Пациентке поставлен диагноз «хронический вагинит, цервицит и другие виды дисфункции яичников». Даны гигиенические рекомендации по интимной гигиене в бассейне и спортклубе, рекомендации по дозированию физических нагрузок, увеличению в рационе жиров животного происхождения (слишком высокие физические нагрузки при низком калориметраже вызывают определенный стресс в организме).

Пациентке назначили десятидневный курс терапии препаратом Тержинан по одной таблетке во влагалище на ночь.

Тержинан – препарат с широким спектром действия и отсутствием системного влияния¹⁴. В исследовании оценивали чувствительность 516 штаммов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста, к препарату Тержинан²⁰. Большинство изолятов

G. vaginalis и *A. vaginae* оказались чувствительны к нему, что коррелирует с данными о высокой эффективности препарата Тержинан при БВ. *S. albicans* также чувствительна к препарату как в цельном виде, так и в 10- и 100-кратном разведении. Зафиксирован 100%-ный эффект в отношении всех тестированных грамотрицательных микроорганизмов, включая бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Отмечалась высокая чувствительность стафилококков, в том числе *S. aureus*, и *Actinomyces urogenitalis*. Профессор Е.Н. Андреева перечислила преимущества местной терапии: минимальный риск побочных реакций, простота и удобство применения, отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости). Местная терапия предпочтительна при банальной неспецифической инфекции, сочетании с грибковой инфекцией или БВ. Доказано, что комбинированное применение при вагинитах и вагинозах интравагинально противовоспалительного компонента и стероида в течение нескольких дней дает положительный эффект. Входящий в состав комбинированного препарата Тержинан преднизолон натрия метасульфобензоат характеризуется отсутствием системного эффекта (что обеспечивает высокий профиль безопасности), служит субстратом для синтеза эндогенного эстрогена, нормализует секрецию иммуноглобулина А, улучшает местный гуморальный иммунитет, микроциркуляцию в слизистой оболочке влагалища, уменьшает экссудацию, способствует синтезу гликогена, формированию собственной влагалищной микробиоты, улучшает проникновение в ткани антибактериальных компонентов²¹. Тержинан ассоции-

¹⁹ Stumpf R.M., Wilson B.A., Rivera A., et al. The primate vaginal microbiome: comparative context and implications for human health and disease. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2013; 152 Suppl 57: 119–134.

²⁰ Савичева А.М., Спаськова Е.В. Действие комбинированного препарата Тержинан® на микроорганизмы, выделенные из урогенитального тракта женщин. *Опыт in vitro. Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66 (5): 21–26.

²¹ Мамчур В.И., Дронов С.Н. Тержинан глазами фармаколога: инновационный подход к терапии вагинитов различного генеза. *Медицинские аспекты здоровья женщины.* 2015; 9 (95): 50–57.

ируется с более быстрым клиническим эффектом и меньшим риском рецидива.

Другой входящий в состав препарата Тержинан компонент – нистатин улучшает ультраморфологию слизистой оболочки влагалища, играет важную роль в защите от *C. albicans* за счет усиления регуляции клеточного ответа, связанного с интерфероном гамма, сигнального

пути интерлейкина 17 и, возможно, посредством усиления иммунитета. Эти эффекты усиливают иммунный ответ слизистой оболочки влагалища против *C. albicans* и защищают ультраструктуру вагинального эпителия при ВВК²².

В сравнительном исследовании А.В. Савичевой и соавт. (2004) показано, что поликомпонентный препарат местного действия Тер-

жинан более эффективен в терапии ВВК, чем монокомпонентные препараты²³.

Завершая выступление, профессор Е.Н. Андреева констатировала, что правильное ведение пациенток с выделениями из половых путей предполагает выявление возбудителя и подбор оптимального лечения с учетом вероятности коморбидной патологии и психологического статуса.

Диагностика генитальных инфекций: что обязательно учитывать, что вычеркнуть

По словам заслуженного деятеля науки РФ, руководителя лаборатории микробиологии Научно-исследовательского института (НИИ) акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, профессора Алевтины Михайловны САВИЧЕВОЙ, причины обращений к врачу по поводу вагинальных выделений могут быть связаны с БВ, вульвовагинитом (кандидозным, трихомонадным, бактериальным) или цервицитом (гонорейным, хламидийным, неспецифическим).

Возможна ли эмпирическая терапия? Как известно, она применяется до подтверждения окончательного медицинского диагноза или без полного понимания этиологии и направлена против предполагаемой, наиболее вероятной причины инфекционного заболевания. Раннее начало борьбы с инфекцией позволяет минимизировать проявления заболевания и риск осложнений.

Комбинированный препарат Тержинан давно и успешно применяется в клинической практике,

в том числе для эмпирической терапии.

В многоцентровом исследовании D.B. Mian и соавт. (2022) оценивали эффективность комбинации тернидазола, неомицина сульфата, нистатина, преднизолона при синдромальном ведении вагинитов²⁴. В нем приняли участие 233 женщины с диагнозом вагиноза и вагинита. Из них 200 женщин были обследованы, и только по результатам лабораторного исследования они смогли принимать комбинированный препарат. 33 пациентки получили эмпирическую терапию исследуемой комбинацией. Продемонстрирована высокая эффективность терапии вагинитов указанной комбинацией.

Важно, что в группе эмпирической терапии купирование симптомов наблюдалось уже через 2,6 дня. Во всех группах отмечалась удовлетворенность терапией: 97,3% пациенток остались довольны лечением.

Результаты исследования, проведенного под руководством профессора В.Е. Радзинского, подтвердили целесообразность

использования эмпирической терапии препаратом Тержинан у женщин с вагинитом²⁵. Согласно полученным данным, Тержинан показал высокую эффективность в качестве эмпирической терапии вагинита: у 96,5% женщин отсутствовали клинические симптомы и нормализовался характер выделений; у 97% количество лейкоцитов в мазке достигло 0–3 в поле зрения; у всех пациенток наблюдались элиминация патогенной флоры (Фемофлор-16) и тенденция к увеличению количества лактобактерий.

Лабораторная диагностика вульвовагинальных инфекций представляется несколькими методами: микроскопическим, культуральным (бактериологическим) и молекулярным (Флороценоз, Фемофлор-16). Исследование на инфекции урогенитального тракта нужно начинать с оценки микробиоценоза влагалища, цервикального канала и уретры.

При исследовании вагинального мазка необходимо обращать внимание на отношение лейкоцитов к эпителию, наличие лактобацилл, ключевых клеток, дрожжеподобных грибов, трихомонад. Нормой считается соотношение лейкоцитов к эпителию 1:1. О наличии

²² Zhang X., Li T., Chen X., et al. Nystatin enhances the immune response against *Candida albicans* and protects the ultrastructure of the vaginal epithelium in a rat model of vulvovaginal candidiasis. BMC Microbiol. 2018; 18 (1): 166.

²³ Савичева А.М. Оценка действия препарата тержинан на дрожжеподобные грибы рода *Candida* и вагинальные лактобациллы in vivo и in vitro. Практикующий врач. 2004; 3: 43–46.

²⁴ Mian D.B., Loué V.A.S., Angoi A.V., et al. Efficacy of ternidazole-neomycin sulfate-nystatin and prednisolone association in syndromic management of vaginitis in low and middle incomes countries. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2022; 11 (3): 670–675.

²⁵ Радзинский В.Е., Ануфриева В.Г., Белнина А.А. и др. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста в рутинной клинической практике. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 160–168.

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

вагинита свидетельствует соотношение лейкоцитов к эпителию 5:1 и более. При этом общее число лактобацилл снижено, преобладают другие микроорганизмы, ключевые клетки отсутствуют. Для цервикального канала и уретры наличие лейкоцитов в норме составляет менее десяти в поле зрения.

Экспериментальные исследования *in vitro* показывают, что *Lactobacillus crispatus* может препятствовать колонизации *Candida* более эффективно, чем *L. iners*, за счет большего производства молочной кислоты.

Клинический случай 1. Пациентка Ц., 37 лет, лечится от ВВК у акушера-гинеколога и гастроэнтеролога, планирует беременность. В НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта пациентке проведено тщательное лабораторное исследование. Результаты исследования: дрожжевые клетки, псевдомицелий отсутствует, много лактобацилл, особенно *L. iners*, грибы рода *Candida*, как правило *C. glabrata*. На основании данных обследования пациентке назначили однократный прием Ломексина 1000 мг вагинально.

Диагностика ВВК предполагает при наличии клинических проявлений вульвовагинальной инфекции выполнение микроскопического исследования. При выявлении бластоспор, псевдогрибов необходимо провести ПЦР-тест и определить вагинальный pH. Если pH влагалищных выделений выше 5, следует подумать о другой инфекции, например БВ. Наличие более трех острых случаев ВВК за последние 12 месяцев свидетельствует о рецидивирующем характере заболевания.

Докладчик продемонстрировала актуальность дифференцированного подхода к лечению на примере.

Клинический случай 2. Пациентка В., 45 лет. Проведение экстракорпорального оплодотворения в течение 20 лет – без эффекта. Во время прохождения профилактического осмотра выявлена *G. vaginalis*. Назначено лечение. «Проведенные нами микроскопическое исследование и ПЦР-тест показали отрицательный результат в отношении *G. vaginalis*. В лечении нет необходимости», – констатировала эксперт. БВ можно диагностировать, только если концентрация *G. vaginalis* выше 10^6 ГЭ/мл.

Клинический случай 3. Пациентка К., 46 лет, лечится по поводу БВ. По данным ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор-16), лактобацилл мало, в основном *G. vaginalis* и другие анаэробы, соотношение лейкоцитов к эпителию менее 1:1. Микроскопическое исследование не выявило ключевых клеток, возможны псевдоключевые клетки. Это пример так называемого небопленочного БВ или умеренного анаэробного дисбиоза влагалища. В данном случае можно назначить препарат Тержинан в обычном режиме с последующим использованием лактобацилл.

Клинический случай 4. Пациентка С., 34 года, беременность – 37 недель. Клинически здорова. Врач настаивает на лечении по поводу уреаплазм. Данные микроскопического исследования: соотношение лейкоцитов к эпителию менее 1:1 на фоне превалирования лактобацилл, уреаплазма в мазке – 10^4 КОЕ/мл. В лечении нет необходимости.

Критериями диагностики аэробного вагинита (АВ) считаются соотношение лейкоцитов к эпителию 10:1 и более, преобладание других микроорганизмов, выраженный аэробный дисбиоз (Фемофлор-16). Для лечения пациенток с АВ и БВ лучше использовать местные антибиотики, а не системные. Последние показаны

при выявлении стрептококка группы В, *S. aureus*.

Предпочтение отдается комбинированным препаратам, содержащим антибиотик (инфекционный агент), стероид, действующий на воспалительный компонент, и, возможно, эстроген (атрофический компонент), а при наличии *Candida* – противокандидозный препарат.

Препарат Тержинан содержит оптимальную комбинацию компонентов для лечения вагинитов:

- тернидазол 0,2 г оказывает трихомоноцидное действие, активен в отношении анаэробных бактерий, в частности гарднерелл;
- неомицин 0,1 г действует бактерицидно на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы;
- нистатин 100 000 МЕ высокоэффективен в отношении грибов рода *Candida*;
- преднизолон MSB 0,003 оказывает выраженный противовоспалительный, противоаллергический, противоэкссудативный эффекты, что ускоряет действие антимикробных компонентов.

В российском исследовании оценивали эффективность препарата Тержинан в терапии вульвовагинальных инфекций. В исследовании приняли участие 307 пациенток в возрасте от 17 до 54 лет. Клинический и микробиологический контроль после десятидневного курса лечения осуществлялся в течение шести месяцев²⁶.

Тержинан продемонстрировал быстрый клинический эффект при вагинитах разной этиологии. Показано, что при неспецифическом вульвовагините препарат обеспечивает наиболее быстрый клинический эффект (купирование жалоб ко вторым-третьим суткам). При БВ клинический эффект от лечения достигается быстрее, чем микробиологическое

²⁶ Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Лечение вульвовагинальных инфекций с позиций доказательной медицины. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 14 (1): 69–74.

выздоровление. При ВВК микробиологический эффект наступает раньше, чем клинический.

Увеличение роли *C. non-albicans* при ВВК требует от современных антимикотиков эффективности в отношении более широкого спектра *Candida*²⁷.

Все более распространенной становится устойчивость *C. albicans* к азолам. Во влагалище микроорганизмы – возбудители патологического процесса окружают себя внеклеточными матрицами, формируя биопленки. *Candida* образует ассоциации с бактериями, что повышает ее резистентность к традиционной антимикробной терапии. Более чем у 23% женщин наблюдается резистентность к флуконазолу^{27, 28}.

В большинстве современных международных рекомендаций для лечения ВВК предусмотрен фентиконазол.

При неосложненном ВВК фентиконазол назначают в дозе 600 мг/сут. Фентиконазол – действующее вещество препарата Ломексин – обладает высокой активностью против максимального спектра грибов рода *Candida* и ассоциированных с ними бактерий²⁸. Профессор А.М. Савичева привела еще один пример рационального подхода к диагностике и лечению. *Клинический случай 5*. Пациентка Т., 32 года. В течение трех лет лечится от ВВК флуконазолом, который сначала принимала ежедневно в течение шести месяцев. Теперь самостоятельно покупает препарат и принимает во время рецидива заболевания. Обратилась за консультацией в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта с клинически выраженным ВВК. Результаты исследования микробиоценоза влагалища показали соотношение

лейкоцитов к эпителию 15:1, наличие кандид, лактобацилл, стрептококков и стафилококков, что послужило основанием для установления диагноза смешанного вульвовагинита.

Пациентке назначили препарат Ломексин 600 мг № 2 с интервалом три дня или Ломексин 1000 мг однократно, для купирования зуда – крем Ломексин на вульву.

Резюмируя сказанное, профессор А.М. Савичева отметила, что эмпирическая терапия вульвовагинальных инфекций возможна, особенно при использовании комбинированных препаратов.

Препарат Тержинан следует использовать для лечения БВ, АВ, ВВК и смешанных инфекций, а также в качестве эмпирической терапии.

Ломексин считается препаратом выбора при ВВК, в том числе вызванном *C. albicans* и *C. non-albicans*.

Вульвовагинальный кандидоз излечим? Дифференцированный подход к лечению острого и хронического ВВК

По словам руководителя отдела гинекологии и эндокринологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, профессора Натальи Игоревны ТАПИЛЬСКОЙ, актуальность проблемы ВВК обусловлена неуклонным ростом распространенности кандидозной инфекции и высоким уровнем рецидивирования заболевания.

Анализ распространенности ВВК по 11 странам показал, что каждая четвертая женщина репродуктивного возраста не менее одного раза обращается к специалисту по поводу ВВК. По данным Всемирной организации здравоохранения, у 8% женщин имеет место рецидивирующий кандидозный вульвовагинит.

Именно с высоким уровнем заболеваемости и рецидивирования связан непрекращающийся интерес к ВВК: только в 2023 г. этой проблеме было посвящено свыше 90 публикаций.

Профессор Н.И. Тапильская озарила участников симпозиума с результатами многоцентрового исследования эффективности и безопасности препарата Ломексин 600 мг при неосложненном ВВК (ЛИРА)²⁹.

В исследовании участвовали 125 женщин в возрасте от 19 до 45 лет с клиническим диагнозом неосложненного ВВК, подтвержденного клинико-лабораторными методами. При оценке симптомов ВВК на скрининге (визит 1) 99% пациенток отмечали наличие

выделений, 95% – зуд в области вульвы, 80% – жжение в области вульвы и влагалища, 59% – боль различной степени выраженности. У 98% пациенток выявлена локальная реакция. Индекс воспаления составил 99%.

Пациентки принимали препарат Ломексин 600 мг, капсулы вагинальные, по схеме: одна капсула интравагинально на первом визите, вторая капсула – через три дня. При полном исчезновении симптомов через три дня пациентки могли не использовать вторую капсулу. Пациентки фиксировали в дневнике динамику самочувствия, симптомов ВВК, переносимости препарата, дату применения первой и при необходимости второй капсулы препарата Ломексин 600 мг. Эффективность и безопасность терапии оценивали через 14 дней (визит 2) и через три месяца после лечения (визит 3).

²⁷ Mohammadi F., Hemmat N., Bajalan Z., Javadi A. Analysis of biofilm-related genes and antifungal susceptibility pattern of vaginal *Candida albicans* and non-*Candida albicans* species. *Biomed. Res. Int.* 2021; 2021: 5598907.

²⁸ Stoodley P., Sauer K., Davies D.G., Costerton J.W. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu. Rev. Microbiol.* 2002; 56: 187–209.

²⁹ Байрамова Г.Р., Савичева А.М., Тапильская Н.И. и др. Эффективность и безопасность применения препарата фентиконазол в терапии неосложненного вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология.* 2023; 5: 124–131.

ТЕРЖИНАН

эмпирическая терапия вагинитов!¹

- ▶ Максимальный спектр действия на основных возбудителей вагинитов²
- ▶ Минимальное количество рецидивов после терапии³
- ▶ Возможно применение во время беременности и в период лактации²
- ▶ Показан для профилактики урогенитальных инфекций перед гинекологическими операциями²



Краткая общая характеристика лекарственного препарата Тержинан

Качественный и количественный состав Действующие вещества: неомицин + нистатин + преднизолон + теризидолон. Каждая вагинальная капсула содержит 65 000 ЕД неомицина (в виде неомицина сульфата), 100 000 ЕД нистатина, 3,0 мг преднизолона (в виде преднизолона натрия метасульфобензоата), 200 мг теризидола.
Показания к применению Лечение вагинитов, вызванных чувствительными к препарату миксородами, в т.ч. бактериальным вагинитом, трихомонадой влагалища, вагинитом, вызванным грибами рода *Candida*, смешанным вагинитом. Профилактика урогенитальных инфекций/вагинитов, в том числе: перед гинекологическими операциями; перед родами и абортom; до и после установки внутриматочных средств; до и после диатермокоагуляции шейки матки; перед гистерографией. **Противопоказания** Гиперчувствительность к теризидолу, неомицину, нистатину, преднизолону или к любому из вспомогательных веществ. **Особые указания и меры предосторожности при применении** В случае лечения вагинитов, трихомонады рекомендуется одновременно лечение половых партнеров. Не следует прекращать лечение во время менструации. **Фертильность, беременность и лактация** **Беременность** Возможно применение препарата с 3 триместра беременности. Применение препарата в первом триместре беременности возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода. **Лактация** Применение препарата в период лактации возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для младенца. **Нежелательные реакции** **Реакции нежелательных реакций** Чувство жжения, зуд и раздражение во влагалище (особенно в начале лечения). В отдельных случаях возможны аллергические реакции. **Держатель регистрационного удостоверения** Франция. Лабораплат Биусар-Фармацель, 70 avenue de Jolimard de Tolly, Имюль-де-Вальсеин, 93800 Понти. Тел.: 09 33 1 45 19 10 00; факс: 09 33 1 47 31 44 08; e-mail: LBR-PV-info@medecordati.com. Номер регистрационного удостоверения: ЛП №0012031 (FR-RUS). Дата первой регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации) Дата первой регистрации: 13.09.2002.

Перед назначением ознакомиться с полным текстом общей характеристики лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Радзинский В.Е. и соавт. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин в routine клинической практике. *Акушерство и гинекология*, №2, 2002; 2. Общая характеристика лекарственного препарата Тержинан от 13.09.2002. <http://rusfic.com/ru/>; 3. Проктолова В.Н., Мокжанинская Е.А. Лечение вульвовагинитов и вагинитов: клинико-лабораторная эффективность. *Гинекология*, 2013; 4: 4-9

ЛОМЕКСИН

АНТИМИКОТИК
ПРОЛОНГИРОВАННОГО
ДЕЙСТВИЯ¹

активный против всех видов кандиды
и ассоциированных бактерий²

- ▶ Отсутствие резистентности^{3,4}
- ▶ Длительная антирецидивная защита⁵

Ломексин способен справиться с молочницей*
с помощью 1 вагинальной капсулы²



РУ ЛС-002508 от 29.12.2011
Ишем для вагинального и наружного применения
РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные)

www.lomexin.ru

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин

Состав на 1 капсулу: фентиконазол нитрат 600 мг или 1000 мг. **Состав на 100 г крема:** фентиконазол нитрат 2,00 г. **Показания к применению:** Ломексин капсулы: вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомонадоз, Ломексин крем: грибовые заболевания кожи, вызванные дерматофитами (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*), дрожжеподобными грибами (*Candida spp.*), а также *Phytonyctria oleracea* и *P. ovale*; дерматомикозы лица; дерматофития туловища, таковая дерматофития, дерматофития кистей, дерматофития стоп; кандидоз кожи (включая интертригию); кандидоз кожных складок; межпальцевый кандидоз стоп и кистей; кандидоз кожных половых органов (баланит, вульвит); стригущий лишай (вызванный *Trichophyton rubrum* и *P. ovale*); вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомонадоз. **Противопоказания:** Ломексин капсулы и крем: повышенная чувствительность к фентиконазолу и другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. Препарат нельзя применять во время менструации (при интравагинальном применении). Ломексин капсулы: антипротозойная реакция на оральные соев. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** противомикозный. **Условия отпуска:** Ломексин капсулы: капсулы вагинальные 600 мг – отпускают без рецепта. Капсулы вагинальные 1000 мг – отпускают по рецепту. Ломексин крем: отпускают без рецепта. **Производители:** Ломексин капсулы: Катапент Италия С.П.А., Виа Нептуниесе им 20 100, 04011 Априлия (Латина), Италия. Ломексин крем: Рекордати химическая и фармацевтическая индустрия С.П.А., Виа Маттео Чивитале 1, 20148 Милан, Италия. **Зарегистрировано:** МЗ РФ, РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы); РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем).

Больше подробных сведений о препарате, показаниях, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные), РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения).

Перед назначением ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.



Список литературы:
1. Pelli P. et al. *Journal of Dermatology* 1999; 11(3):2-42; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные); РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения); 3. Малова И. С., Кузнецова Ю. А. Вестник дерматологии и венерологии, 2015, 2:68-75; 4. Воронцов О. А. и соавт. Успехи современного естествознания - 2015 - №9 - с. 21-5; 5. *Antifungal 5 in 1* *Antibiotic Agents Chemother* 2009 May;53(5):719-4; * Молочница - вульвовагинальный кандидоз

РЕКЛАМА

Организация, принимающая претензии «ООО Русфик»:
123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. ИАЖ
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com, www.rusfic.ru



Согласно результатам исследования, через 14 дней после интравагинального применения препарата Ломексин 600 мг у 97% пациенток исчезли выделения, у 98% – зуд. Жжение и боль отсутствовали. Значимое уменьшение объективных признаков ВВК (выделения, отек, эритема) через 14 дней применения препарата сохранялось и через три месяца после лечения. По данным теста Микозоскрин, через 14 дней после интравагинального применения препарата Ломексин дрожжеподобные грибы рода *Candida* не выявлялись у 94% пациенток, через три месяца после лечения они отсутствовали у 93% пациенток.

Локальная воспалительная реакция по результатам теста Иммунокантекс через 14 дней после терапии препаратом Ломексин отсутствовала у 89% пациенток.

Препарат Ломексин 600 мг, капсулы вагинальные, показал отличную переносимость. 95% пациенток оценили переносимость препарата как очень хорошую, 5% – как хорошую. Только в 1,6% случаев зарегистрированы нежелательные явления в виде жжения в вульвовагинальной области на второй день после применения второй капсулы препарата.

Более четверти женщин (26%) отметили полное исчезновение симптомов ВВК через три дня и приняли решение не продолжать прием препарата. Пациентки, решившие использовать вторую капсулу, имели более выраженные субъективные признаки ВВК.

Эффективность излечения в обеих группах была сопоставима – 94 и 93% излечения на 14-й день и через три месяца после применения одной и двух капсул препарата соответственно.

Таким образом, согласно результатам исследования, препарат Ломексин 600 мг, капсулы вагинальные, характеризуется высокой

эффективностью, переносимостью и безопасностью при неосложненном ВВК. Результаты исследования ЛИРА соотносятся с данными предыдущих исследований, показавших высокую эффективность фентиконазола при ВВК.

Профессор Н.И. Тапильская акцентировала внимание коллег на роли эстрогенов в регулировании восприимчивости к ВВК. Эстрогены повышают содержание гликогена в эпителиоцитах, усиливают avidность вагинального эпителия к грибам, оказывают прямое стимулирующее воздействие на рост грибов, что отражается клинически.

Наиболее восприимчивы к ВВК женщины репродуктивного возраста и в периоде постменопаузы, принимающие менопаузальную гормональную терапию (МГТ). В открытом проспективном исследовании оценивали эффективность и безопасность сочетания двух форм препарата Ломексин (вагинальный крем 2% и капсулы вагинальные 1000 мг) в терапии женщин с рецидивирующим ВВК в периоде перименопаузы³⁰.

В исследование были включены 45 пациенток в перименопаузе с рецидивирующим ВВК. Все ранее получали противогрибковую терапию без прекращения МГТ. У женщин были обнаружены грибы рода *Candida*: у 84,4% – *C. albicans*, у 15,6% – *C. glabrata*. Пациентки также страдали коморбидными патологиями (заболевания щитовидной железы, бронхиальная астма, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, ожирение, СПКЯ, гиперпролактинемия и др.). Не случайно ВВК обозначают как иммунопатологию из-за негативного влияния сниженного иммунитета на прогрессирование заболевания.

Практически у всех пациенток к 7–10-му дню после применения препарата Ломексин разрешились

все проявления рецидивирующего ВВК. Через день применения препарата в двух формах симптомы заболевания отсутствовали у 95,6% женщин. Через десять дней у 95,6% пациенток при микроскопическом и культуральном исследовании содержимого влагиалища дрожжеподобные грибы отсутствовали. Через месяц и три месяца после лечения эффективность препарата составила 88,9%.

Результаты исследования подтверждают данные о высокой эффективности и низком риске рецидива при сочетанном применении препарата Ломексин 1000 мг, капсулы вагинальные, и Ломексин, вагинальный крем 2%.

По словам профессора Н.И. Тапильской, часть половых партнеров-мужчин страдают кандидозным баланопоститом, который характеризуется эритематозными участками на головке члена в сочетании с зудом и раздражением. Этим мужчинам также рекомендовано лечение местными противогрибковыми средствами для купирования симптомов заболевания. Эксперт затронула тему лечения вульвовагинальных инфекций у беременных. Около 30–40% беременных страдают ВВК. У каждого пятого ребенка, рожденного инфицированной матерью, развивается оральная кандидоз. В 25% случаев причиной патологических выделений из половых путей у беременных может быть смешанная инфекция. Доказано, что Тержинан эффективен в предупреждении рецидивов при вагинитах различной этиологии. Тержинан – единственный комбинированный препарат, разрешенный к применению у беременных со второго триместра. Отсутствие системного эффекта Тержинана доказано в исследовании с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии³¹.

³⁰ Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз у женщин в перименопаузе. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2023; 1: 38–45.

³¹ Кузнецова А.Н., Илларионова Е.А., Федорова Г.А. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе таблеток «Тержинан». Байкальский медицинский журнал. 2013; 116 (1): 68–71.