

Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста

Т.М. Соколова, д.м.н., проф., И.О. Маринкин, д.м.н., проф.,
К.Ю. Макаров, д.м.н., проф., В.М. Кулешов, д.м.н., проф., У.В. Пилецкая

Адрес для переписки: Ульяна Владимировна Пилецкая, deka2506@rambler.ru

Для цитирования: Соколова Т.М., Маринкин И.О., Макаров К.Ю. и др. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 9. С. 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-9-16-20

Цель исследования – оценить эффективность эмпирической терапии острого вульвовагинита с использованием современного комбинированного препарата Гайномакс, оказывающего противомикробное, противогрибковое и противовоспалительное действие.

Материал и методы. Исследование выполнено в 2019–2020 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. В исследовании участвовали 72 пациентки репродуктивного возраста с диагнозом острого вульвовагинита. На основании жалоб, клинических симптомов и объективного осмотра им назначали эмпирическую терапию комплексным антимикробным препаратом Гайномакс. Пациенток разделили на две репрезентативные группы. Пациентки первой группы получали Гайномакс в стандартной дозе по одному суппозиторию один раз в сутки в течение семи дней вагинально, пациентки второй – Гайномакс в удвоенной дозе по одному суппозиторию два раза в день вагинально на протяжении трех дней. Проводили гинекологическое обследование, рН-метрию, бактериоскопическое и бактериологическое исследование влагалищной жидкости (Фемофлор-16), оценивали динамику клинических симптомов.

Результаты. В первой и второй группах отмечалось полное исчезновение неприятного запаха – 91,7 и 88,9% пациенток, ощущений зуда и жжения во влагалище – 91,7 и 94,4% пациенток соответственно. Наблюдались трехкратное увеличение частоты обнаружения *Lactobacillus spp.* со степенью обсемененности 10^6 – 10^7 КОЕ/мл в первой и второй группах, подавление концентраций облигатно-анаэробных представителей в 8 и 7 раз соответственно (ассоциаций *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, а также *Eubacterium spp.*), факультативно-анаэробных бактерий (*Enterobacteriaceae* и *Streptococcus spp.*) в 5,5 и 5 раз соответственно. После лечения дрожжеподобные грибы рода *Candida* не обнаружены ни у одной пациентки.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали высокую клиническую (в обеих группах 100%) и микробиологическую (94,1 и 93,8% в первой и второй группе соответственно) эффективность эмпирической терапии Гайномаксом у 72 женщин репродуктивного возраста с острым вульвовагинитом.

Ключевые слова: острый вульвовагинит, эмпирическая терапия, репродуктивный возраст, антибиотикорезистентность, бактериальный вагиноз, генитальный кандидоз



На рубеже тысячелетий в наших представлениях произошла настоящая революция. На смену принятому когда-то за аксиому постулату Коха «одна болезнь – один возбудитель» пришло понимание, что в подавляющем большинстве случаев эти состояния имеют смешанную этиологию, а нозологические формы, вызванные единственным патогеном, редки. При ведении пациентки с бактериальным вагинозом или вагинитом акушер-гинеколог должен руководствоваться новыми данными о причинах и патогенезе указанных заболеваний [1–3].

«Одинокие» микробы встречаются нечасто, обычно имеет место «коктейль» из бактерий, грибов, вирусов и простейших. Широкое разнообразие «постоянных обитателей» биотопа обеспечивает его нормальное функциональное состояние, а также препятствует колонизации «внешними» облигатными и факультативными патогенами заболеваний [4]. У одной пациентки одновременно можно наблюдать взаимоисключающие состояния микробиома влагалища. Например, кандидозный или аэробный вагинит, «зачинщики» которого нуждаются в кислороде, и бактериальный вагиноз, вызванный анаэробными микроорганизмами [4, 5].

J. Sobel и соавт. выделяют две разновидности смешанных инфекций: микст-инфекцию и коинфекцию [6]. При микст-инфекции все патогены совместно повреждают слизистую оболочку половых путей, вступая в сложные взаимоотношения, направленные на повышение вирулентности и лекарственной резистентности. Коинфекции выявляются на фоне активного воспалительного процесса, вызванного доминантным возбудителем. Остальные остаются незаметными и проявляют себя только после ликвидации предшественника (явление, часто наблюдаемое на практике) [6]. А. Swidsinski и соавт. утверждают, что бактериальный вагиноз (БВ) – полимикробная биопленка, передаваемая половым путем [7]. БВ – невоспалительный синдром, при котором разросшиеся колонии анаэ-

робиов (включая *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp. и др.) вытесняют *Lactobacillus* spp. [7, 8]. Для «чистого» БВ клинически характерны только патологические выделения из половых путей. Такие симптомы, как зуд, жжение, диспареуния, присоединяются при колонизации влажных мест кандидами или аэробами. Подобная ситуация не редкость: дефицит лактобактерий и сдвиг pH способствуют образованию ассоциаций бактерий, грибов и даже вирусов. Наиболее частые сочетания – БВ и аэробный вагинит, БВ и кандидозный вульвовагинит [4, 5, 9]. Сочетание урогенитальных инфекций затрудняет выбор тактики лечения.

Антибиотикоустойчивость представляет междисциплинарную и межгосударственную проблему, для эффективного решения которой как на госпитальном, так и амбулаторном уровне необходима консолидация врачей разных специальностей [10]. Рост устойчивости микроорганизмов к антибиотикам ставит перед акушером-гинекологом сложную задачу. Научное обоснование сочетанности большинства вагинальных инфекций и дисбиоза влагалища заставляет врачей более скрупулезно подходить к диагностике и лечению. Лекарственное средство для местной терапии вульвовагинитов должно «перекрывать» весь спектр вероятных возбудителей за счет входящих в его состав веществ разнонаправленного действия. Во избежание снижения комплаентности вместо нескольких средств целесообразно назначать комбинированный препарат с максимально широким спектром действия, охватывающим большинство потенциальных возбудителей вагинальной инфекции – бактерий, грибов и простейших.

Материал и методы

Исследование выполнено в 2019–2020 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Пациентки, участвовавшие в исследовании,

соответствовали установленным критериям: возраст от 18 до 45 лет включительно, клинически верифицированный диагноз «вульвовагинит».

Критерии исключения:

- ✓ гиперчувствительность к одному или нескольким компонентам препарата Гайномакс;
- ✓ прием антисептиков, антимикотиков, антибиотиков на момент включения в исследование;
- ✓ необходимость системного применения глюкокортикостероидов, цитостатиков и системных антибиотиков;
- ✓ документально подтвержденная ВИЧ-инфекция, сифилис и другие инфекции, передаваемые половым путем (хламидийная инфекция, гонорея, трихомониаз), выявленные на этапе скрининга;
- ✓ острые соматические заболевания;
- ✓ период беременности или грудного вскармливания.

Наблюдение за пациентками включало последовательные визиты.

На первом визите (скрининг, включение в исследование) получали письменное информированное согласие пациенток, проводили проверку на соответствие критериям включения, оценивали критерии исключения. После осмотра и взятия материала для анализов (бактериоскопия и pH-метрия влагалищных выделений, анализ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Фемофлор-16)) на основании жалоб, клинических симптомов пациенткам сразу назначали эмпирическую терапию комплексным антимикробным препаратом Гайномакс. Все пациентки были разделены на две репрезентативные группы. 36 (50%) пациенток первой группы принимали Гайномакс по одному суппозиторию один раз в сутки в течение семи дней, согласно утвержденной инструкции; 36 (50%) пациенток второй группы – Гайномакс по одному суппозиторию два раза в сутки на протяжении трех дней, согласно утвержденной инструкции.

Основными компонентами Гайномакса являются тиоконазол (100 мг) и тинидазол (150 мг). Тиоконазол –

синтетическое противогрибковое средство с высокой активностью в отношении дрожжеподобных и других грибов (дерматофиты). Он эффективен и против бактериальных возбудителей: *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp., некоторых грамположительных бактерий (включая *Staphylococcus* и *Streptococcus* spp.). В клинических исследованиях показано, что тиоконазол эффективнее миконазола как по клиническим показателям (98 и 78% соответственно), так и микробиологическим (эрадикация возбудителя – 76 и 67% случаев соответственно). Кроме того, тиоконазол субъективно в два раза более комфортен в применении, чем миконазол [11].

Тинидазол эффективен в отношении протозойных возбудителей (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia*) и большинства анаэробных бактерий (*G. vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *B. melaninogenicus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *Veillonella* spp.).

Механизм действия тинидазола до конца не изучен. Восстановление нитрогруппы опосредуется ферредоксиновой системой и низким окислительно-восстановительным потенциалом, вырабатываемым только анаэробными бактериями. Этим объясняется тот факт, что поглощение тинидазола у анаэробов происходит активнее, чем у аэробов, хотя тинидазол проникает через клеточные мембраны и тех и других. При восстановительной реакции образуются активные промежуточные вещества, нарастает градиент диффузии, что усиливает поглощение тинидазола [11].

На втором визите, через 10–12 дней после завершения семи- или трехдневной терапии препаратом Гайномакс, проводили контрольное обследование, включавшее повторное гинекологическое обследование, оценку динамики клинических симптомов, показателя pH и микробного пейзажа отделяемого из влагалища (Фемофлор-16). Оценивали удовлетворенность и комп-

лаентность терапии, нежелательные явления, связанные с приемом Гайномакса, определяли долю пациенток с полным излечением, а также регистрировали случаи неэффективности терапии. Все выполняемые медицинские процедуры в рамках исследования были рутинными, используемыми в повседневной клинической практике, что определило неинтервенционный (наблюдательный) характер исследования.

Результаты и обсуждение

Средний возраст исследуемых пациенток первой группы составил $29,2 \pm 1,5$ года, второй – $28,7 \pm 1,2$ года. На момент обращения за медицинской помощью жалобы и клинические симптомы острого вульвовагинита были типичными: влажные выделения с неприятным запахом отмечали 33 (91,7%) пациентки первой группы и 32 (88,9%) – второй, зуд и жжение во влагалище – 34 (94,4%) и 34 (94,4%) женщины соответственно. Гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, серый налет на его стенках при объективном осмотре выявлены у 30 (83,3%) пациенток первой группы и 31 (86,1%) – второй. Творожистые выделения наблюдались у 11 (30,6%) и 10 (27,8%) пациенток первой и второй группы соответственно, бели жидкой консистенции с сероватым оттенком цвета – у 14 (38,9%) и 16 (44,4%), гнойные – у 11 (30,6%) и 10 (27,8%) соответственно. Умеренные выделения выявлены у 19 (52,8%) пациенток первой группы и 15 (41,7%) – второй, обильные выделения – в 17 (47,2%) и 21 (58,3%) случае соответственно. Бактериоскопия влагалищных выделений до лечения показала выраженную воспалительную реакцию, характеризующуюся высоким уровнем лейкоцитов, у всех пациенток (100%). Ключевые клетки обнаружены у 14 (38,9%) пациенток первой группы и 16 (44,4%) – второй. Результаты ПЦР в режиме реального времени продемонстрировали превалирование во влагалищной микрофлоре условно-патогенных микроорганизмов в клинически значимых концентрациях (таблица). Нормальные микроорганизмы (*Lactobacillus*

Частота обнаружения микроорганизмов, верифицированных в микробиоте влагалища пациенток, в динамике исследования

Микроорганизм	Частота обнаружения со степенью обсемененности 10^6 – 10^7 КОЕ/мл			
	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нормофлора				
<i>Lactobacillus</i> spp.	3 (8,3%)	10 (27,8%)	4 (11,1%)	12 (33,3%)
Факультативно-анаэробные микроорганизмы				
<i>Enterobacteriaceae</i>	5 (13,9%)	–	3 (8,3%)	–
<i>Streptococcus</i> spp.	11 (30,6%)	1 (2,8%)	10 (27,8%)	1 (2,8%)
<i>Staphylococcus</i> spp.	8 (22,2%)	1 (2,8%)	6 (16,7%)	1 (2,8%)
Облигатно-анаэробные микроорганизмы				
<i>Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphoromonas</i> spp.	14 (38,9%)	2 (5,6%)	16 (44,4%)	2 (5,6%)
<i>Eubacterium</i> spp.	5 (13,9%)	1 (2,8%)	4 (11,1%)	–
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	5 (13,9%)	–	5 (13,9%)	1 (2,8%)
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	4 (11,1%)	–	5 (13,9%)	–
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	5 (13,9%)	–	4 (11,1%)	–
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corinebacterium</i> spp.	5 (13,9%)	–	3 (8,3%)	–
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4 (11,1%)	–	4 (11,1%)	–
<i>Atopobium vaginae</i>	4 (11,1%)	–	5 (13,9%)	–
Дрожжеподобные грибы				
<i>Candida</i> spp.	11 (30,6%)	–	10 (27,8%)	–
Микоплазмы				
<i>Mycoplasma hominis</i>	3 (8,3%)	–	5 (13,9%)	–

spp.) в титрах 10^6 – 10^7 КОЕ/мл были идентифицированы только у 3 (8,3%) пациенток первой группы и 4 (11,1%) – второй. Структуру дисбиоза представляли в основном облигатно-анаэробные микроорганизмы, среди которых наибольшую этиологическую значимость в развитии воспалительного процесса имели ассоциации *G. vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. – 14 (38,9%) и 16 (44,4%) пациенток первой и второй группы соответственно. Достаточно часто встречались факультативно-анаэробные микроорганизмы. Из них наибольшей этиологической значимостью в развитии воспалительного процесса характеризовался *Streptococcus* spp. – 11 (30,6%) и 10 (27,8%) случаев в первой и второй группе соответственно. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* в концентрациях, превышающих физиологическую норму, обнаружены у 11 (30,6%) пациенток первой группы и 10 (27,8%) – второй.

Анализ эффективности эмпирической терапии острого вульвовагинита с использованием препарата Гайномакс показал отсутствие жалоб на патологические влагалищные выделения на втором визите у 34 (94,4%) пациенток первой и 35 (97,2%) пациенток второй группы. Значительное уменьшение объема влагалищных выделений отметили 30 (83,3%) и 29 (80,6%) пациенток первой и второй группы соответственно. На полное исчезновение неприятного запаха, ощущений зуда и жжения во влагалище указали 33 (91,7%) пациентки первой и 34 (94,4%) пациентки второй группы. При объективной оценке нормализация окраски стенок влагалища, умеренный объем и «слизистый» характер выделений зафиксированы у всех участниц исследования. У большинства из них бактериоскопия влагалищных мазков после проведенной эмпирической терапии выявила существенное снижение количества лейкоцитов в поле зрения (рис. 1). Показатель pH влагалищных выделений значимо снизился и соответствовал диапазону 4,0–4,9 Ед – 29 (80,6%) пациенток

первой и 30 (83,3%) пациенток второй группы (рис. 2). Результаты ПЦР (Фемофлор-16) по итогам эмпирической терапии острого неспецифического вульвовагинита препаратом Гайномакс показали значительное снижение концентраций условно-патогенных микроорганизмов влагалищной микробиоты, в основном за счет облигатно-анаэробных представителей (таблица). Частота верификации клинически значимого уровня ассоциаций *G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* spp. снизилась после лечения в 8 и 7 раз соответственно. Доля клинически значимого уровня факультативно-анаэробных бактерий *Streptococcus* spp. сократилась в 5,5 и 5 раз соответственно. После терапии дрожжеподобных грибов рода *Candida* не обнаружено ни у одной пациентки (таблица). Эмпирическая терапия препаратом Гайномакс не ассоциировалась с развитием нежелательных явлений, была безопасной и отличалась высокой комплаентностью. Решение проблемы антибиотикорезистентности видится прежде всего в рациональном использовании антибактериальных средств. Комплекс необходимых для этого мероприятий обозначен как управление антибиотикотерапией (Antibiotic Stewardship) и представлен в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения [12].

Заключение

Клиническая эффективность препарата Гайномакс, который назначали в качестве эмпирической терапии пациенткам с вульвовагинитом – одной из наиболее частых причин обращения за амбулаторной гинекологической помощью, составила 100%, микробиологическая – 94,1 и 93,8% в первой и второй группе соответственно.

Комбинированный препарат Гайномакс последнего поколения характеризуется противомикробным, противогрибковым и противовоспалительным эффектами, высокой эффективностью при вагинитах любой этиологии. Применение препарата ассоциируется с минимальным риском

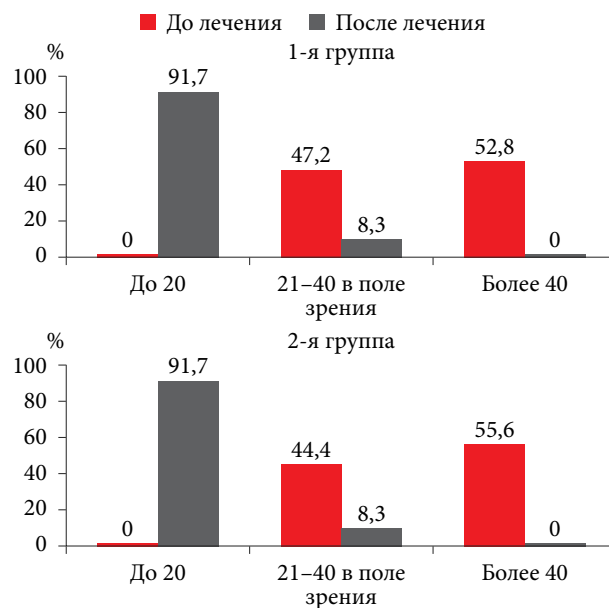


Рис. 1. Количество лейкоцитов (бактериоскопия) до и после лечения

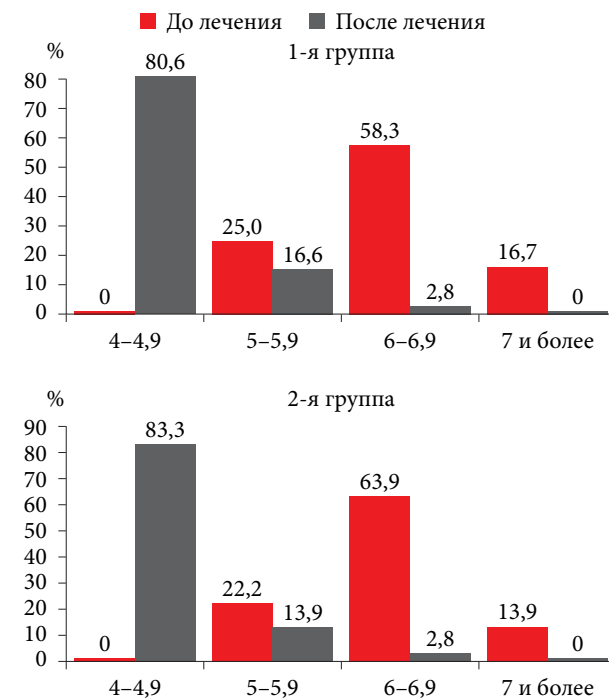


Рис. 2. Показатель pH влагалищных выделений в динамике лечения

резистентности бактерий. Не зарегистрировано ни одного случая отмены препарата по любой причине, оговоренной в протоколе клинического исследования, что свидетельствует о высокой приверженности больных терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016.
2. Хамошина М.Б., Хаддад Х., Оразмурадова А.А. Дисбиоз: однообразие разнообразия. Вагиноз и вагиниты, смешанные и редко встречающиеся // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2019. № 5 (61). С. 73–77.
3. Бебнева Т.Н., Петренко С.И. Кольпоскопия. Атлас / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019.
4. Савичева А.М., Роговская С.И., Бриль Ю.А. Эра антисептиков: своевременно как никогда. Терапия смешанных вагинальных инфекций: как попасть в несколько целей сразу. Информационный бюллетень. Редакция журнала StatusPraesens, 2020.
5. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Баранов И.И. и др. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиоконазола в лечении вагинальных инфекций // Акушерство и гинекология. 2020. № 4. С. 214–223.
6. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis – more than coinfection and with therapeutic implications // Curr. Infect. Dis. Rep. 2013. Vol. 15. P. 104–108.
7. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Mendling W. et al. Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB) // Histol. Histopathol. 2014. Vol. 29. № 5. P. 567–587.
8. Robertson S.R., McLean R.J.C. Beneficial biofilms // AIMS Bioengin. 2015. Vol. 2. № 4. P. 437–448.
9. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Долгушина В.Ф. и др. Эмпирическая терапия заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2019. № 6 (63). С. 71–76.
10. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14. № 5. С. 341–354.
11. Инструкция к медицинскому применению препарата Гайномакс® – ЛПИ000007.
12. WHO. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low and middle-income countries. A practical toolkit. Geneva, 2019.

Embryonic Therapy of Vulvovaginitis in Women of Reproductive Age

T.M. Sokolova, PhD, Prof., I.O. Marinkin, PhD, Prof., K.Yu. Makarov, PhD, Prof., V.M. Kuleshov, PhD, Prof., U.V. Piletskaya

Novosibirsk State Medical University

Contact person: Ulyana V. Piletskaya, deka2506@rambler.ru

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of empirical therapy of acute vulvovaginitis using a modern combination drug with antimicrobial, antifungal and anti-inflammatory effects.

Material and methods. The study was carried out in 2019–2020 at the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Novosibirsk State Medical University of the Russian Ministry of Health. Divided into two representative groups. On the basis of complaints, clinical symptoms and objective examination, patients were prescribed empirical therapy with the complex antimicrobial drug Gainomax. In the first group of 1 suppository once a day for 7 days vaginally and in the second group of 1 suppository twice a day vaginally for 3 days. We conducted a gynecological examination, pH-metro, bacterioscopic and bacteriological examination of vaginal fluid (Femoflore-16), assessed the dynamics of clinical symptoms.

Results. In the first and second groups, there was a complete disappearance of unpleasant smell – 91.7 and 88.9%, feel of itching and burning in the vagina – 91.7 and 94.4% of patients, respectively. Found a three-fold increase in the detection frequency of *Lactobacillus* spp. with a degree of contamination of 10^6 – 10^7 CFU/ml in the first and second groups, suppression of the concentrations of obligate-anaerobic representatives by 8 and 7 times, respectively (associations of *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., and *Eubacterium* spp.), facultative anaerobic bacteria (*Enterobacteriaceae* and *Streptococcus* spp.) by 5.5 and 5 times, respectively. Yeast-like fungi of the genus *Candida* were not identified in the groups.

Conclusion. The study demonstrated in the first and second groups a high clinical 100 and 100% respectively and microbiological 94.1 and 93.8%, respectively, the effectiveness of empirical therapy Gainomax in 72 women of reproductive age with acute vulvovaginitis.

Key words: acute vulvovaginitis, empirical therapy, reproductive age, antibiotic resistance, bacterial vaginosis, genital candidiasis