

Н.М. Подзолкова, Л.Г. Созаева

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ,
РЕАБИЛИТАЦИЯ



25 лет с Вами
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Н.М. Подзолкова, Л.Г. Созаева

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ,
РЕАБИЛИТАЦИЯ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

УДК 618.15/.16-022.6-07-085(035.3)
ББК 57.153,14-4-5я81
П44

01-УПС-3504

Авторы:

Подзолкова Наталия Михайловна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России;

Созаева Лариса Габичовна — доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Подзолкова, Н. М.

П44 Вульвовагинальные инфекции в акушерстве и гинекологии. Диагностика, лечение, реабилитация / Н. М. Подзолкова, Л. Г. Созаева. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 160 с. — DOI: 10.33029/9704-5582-1-VAG-2020-1-160.

ISBN 978-5-9704-5582-1

Цель данного руководства — оптимизировать тактику диагностики, лечения и реабилитации женщин с воспалительными заболеваниями вирусно-бактериальной этиологии в акушерско-гинекологической практике. В работе представлены современные научные данные, определяющие диагностические критерии и стандарты лечения воспалительных заболеваний вульвовагинального тракта.

Руководство разработано сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».

Издание предназначено врачам акушерам-гинекологам, хирургам, дерматовенерологам, онкологам амбулаторно-поликлинического звена, клиническим ординаторам по специальностям «Акушерство и гинекология» и «Кожные и венерические болезни».

УДК 618.15/.16-022.6-7-085(035.3)

ББК 57.153,14-4-5я81

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2020

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2020

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2020

ISBN 978-5-9704-5582-1

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Бактериальный вагиноз	8
Вульвовагинальный кандидоз	43
Папилломавирусная инфекция в акушерстве и гинекологии	64
Генитальный герпес	104
Реабилитация (<i>Евстигнеева И.С., Лутошкина М.Г.</i>) . . .	130
Заключение	146
Список литературы	148

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ♣ — торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
- Ⓢ — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- ⊗ — лекарственное средство аннулировано в Российской Федерации
- БВ — бактериальный вагиноз
- ВВК — вульвовагинальный кандидоз
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ВПГ — вирус простого герпеса
- ВПЧ — вирус папилломы человека
- ГГ — генитальный герпес
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ПВИ — папилломавирусная инфекция
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- РШМ — рак шейки матки
- CI (*confidence interval*) — доверительный интервал
- CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*) — цервикальная интраэпителиальная неоплазия
- OR (*odds ratio*) — отношение шансов

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции вульвовагинального тракта занимают первое место в структуре гинекологической заболеваемости женщин репродуктивного возраста. Несмотря на очевидный прогресс в разработке барьерных методов контрацепции, совершенствовании местной и системной антибактериальной терапии, внедрении образовательных программ, адресованных в первую очередь подросткам, к сожалению, снизить заболеваемость этими инфекциями не удастся. Скорее, наоборот, неспецифические вагиниты становятся все более серьезной проблемой не только с точки зрения их раннего возрастного дебюта, распространенности, высокой вероятности рецидивирующего течения, но и очевидного влияния вагинальных инфекций на функциональное состояние женских половых органов, следовательно, на репродуктивный потенциал пациенток фертильного возраста.

За последние годы благодаря развитию молекулярных методов диагностики и *omiks*-технологий сформировалось четкое представление об индивидуальности и многокомпонентности микробиоты влагалища, причем не только по видовому составу, но и по количественной характеристике каждого из ассоциантов. Одни и те же условно-патогенные микроорганизмы могут быть в идентичных (схожих) условиях возбудителями «неспецифических» (оппортунистических) вагинитов, а в других — неотъемлемой составляющей нормальной микрофлоры. Не вызывает сомнения, что нарушение количественных соотношений в бактериальном сообществе влагалища приводит к развитию клинических проявлений дисбиоза или воспалительных процессов.

Согласно статистическим данным, не менее 80% женщин из числа гинекологических больных, обращающихся в поликлиники и консультативные центры с различными видами вульвовагинитов, цервицитов, уретритов, имеют смешанную бактериально-грибково-трихомонадную инфекцию (рис. 1).

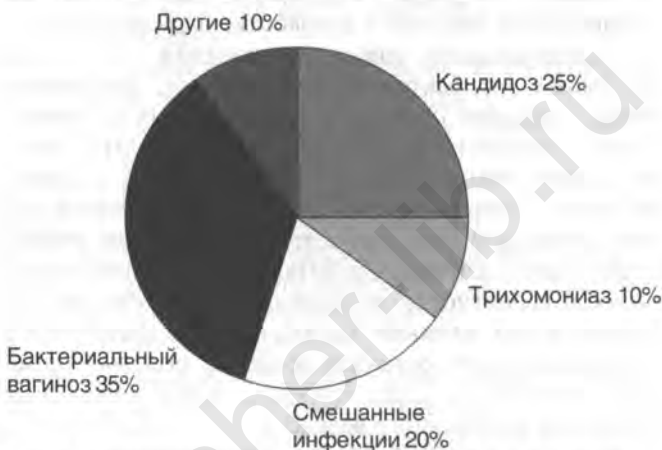


Рис. 1. Этиологическая структура вульвовагинальных инфекций

Параллельно с ростом заболеваемости и, к сожалению, широкого распространения бесконтрольного самолечения отмечается увеличение частоты антибиотик-ассоциированных осложнений, развития лекарственной устойчивости к большинству противомикробных, антимикотических и отчасти противовирусных препаратов на фоне изменения иммунологической реактивности организма и снижения его резистентности.

С этих позиций рациональная коррекция локального биоценоза должна проводиться не только антибактериальными и зубиотическими средствами, но и терапией, правильно учитывающей и влияющей на метаболизм всей микроэкосистемы влагалища.

Важнейшей составляющей комплекса мероприятий, направленных на восстановление микроэкологического баланса вульвовагинального тракта, является коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника, отвечающего за локальные эпителиальные и иммунопрофильные клеточные структуры. Вместе с клеточной составляющей важными элементами являются необходимые для микроорганизмов пробиотические комплексы перорального применения для потенцирования эубиотического эффекта интравагинально вводимых иммунобиологических препаратов.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Бактериальный вагиноз (БВ) — инфекционный, невоспалительный синдром, обусловленный дисбалансом вагинальной микрофлоры, вызванный резким снижением лактобактерий и повышением количества анаэробной условно-патогенной микрофлоры [3].

Синонимы: анаэробный вагиноз, аминокольпит, вагинальный дисбактериоз, «синдром дефицита лактобактерий». В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) эта нозология не зарегистрирована, так как термин «бактериальный вагиноз» появился после выхода указанной классификации в свет.

Эпидемиология — распространенность в различных популяциях женщин и в зависимости от расы, возраста, сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний составляет от 17 до 80%. Столь высокие вариации статистических данных о заболеваемости БВ зависят от использования различных методов диагностики БВ, их неоднозначной трактовки, локальных особенностей женской популяции, социально-демографических факторов.

БВ — это патология экосистемы влагалища, вызванная усиленным ростом облигатно-анаэробных бактерий. Резкое снижение кислотности влагалища и концентрации лактобацилл осуществляется совокупностью нескольких инфекционных составляющих, вследствие чего БВ является полимикробным заболеванием.

Этиология. При данном заболевании, как правило, выявляют смешанную флору с явным доминированием таких морфотипов микроорганизмов, как анаэробы, микроаэрофилы (пептококки, пептострептококки, бактероиды, мобилюнкус, привателла, липтотрикс,

атопубис вагиналис, микоплазмы, гарднереллы), а также небольшого количества клеток вагинального эпителия. Массивное разрастание смешанной флоры связано с потерей «нормальных» лактобактерий, доминирующих в вагинальной экосистеме. Полезные лактобактерии (рис. 2, см. цв. вклейку):

- 1) воздействуют на эпителий влагалища;
- 2) продуцируют антибактериальные вещества и, вероятно,
- 3) влияют на регуляцию местного иммунитета влагалища.

В структуре инфекционных заболеваний женских половых органов репродуктивного возраста частота выявления БВ составляет 40–60%, у беременных — 20–25%.

БВ — это мультифакторный синдром. Основную роль в возникновении БВ отводят нарушению микробиоценоза влагалища, происходящему в результате воздействия экзогенных и эндогенных факторов.

Эндогенные факторы, способствующие нарушению микрофлоры влагалища:

- снижение количества H_2O_2 -продуцирующих лактобацилл;
- гормональные изменения;
- заболевания желудочно-кишечного тракта;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- снижение местного иммунитета.

Экзогенные факторы, способствующие нарушению микрофлоры влагалища:

- сопутствующее лечение антибиотиками, цитостатиками, глюкокортикоидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами и др.;
- внутриматочные спирали, пессарии, диафрагмы, влагалищные тампоны и др.;
- погрешности гигиены половых органов;
- пороки развития или анатомические дефекты наружных половых органов и влагалища;

- применение спермицидов в качестве метода контрацепции;
- лучевая терапия.

Одним из основных факторов риска развития БВ является сексуальная активность, и большинство экспертов считают, что БВ не возникает у женщин, которые никогда не имели половых контактов [38]. Среди сексуально активных женщин дополнительными факторами риска являются наличие нескольких половых партнеров, проведение спринцеваний, курение, использование внутриматочной контрацепции, а также применение местных и/или системных антибактериальных препаратов [8].

Первичными возбудителями БВ считаются анаэробные бактерии — *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Mycopla smahominis* и др. При этом, как правило, отсутствует выраженная воспалительная реакция со стороны влагалища, концентрация *Gardnerella vaginalis* повышается в 100 раз, а анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*) — в 1000 раз и более. Параллельно увеличивается количество не продуцирующих H_2O_2 анаэробных лактобактерий, что способствует возникновению основного клинического симптома заболевания — белей. Происходит снижение концентрации факультативных лактобацилл, что приводит к уменьшению количества молочной кислоты, снижению кислотности влагалищного содержимого и росту анаэробов.

В сложной цепи патогенеза инфекционных заболеваний женских половых органов существенная роль отводится локальным и системным иммунным реакциям организма.

Местную иммунную защиту обеспечивают иммуноглобулины (sIgA, IgA, IgG, IgM, IgD, IgE), которые обуславливают антибактериальную активность слизи влагалища и канала шейки матки (рис. 3). Помимо этого, в составе влагалищного секрета присутствуют

антимикробные пептиды, уровень которых под действием циклических гормональных изменений, свойственных репродуктивному возрасту, претерпевает закономерные изменения: они снижаются и остаются на стабильно низком уровне на протяжении всей лютеиновой (секреторной) фазы. Кроме этого, в 2-ю фазу менструального цикла снижается активность клеточного звена иммунитета, в частности, подавляются созревание Т-клеток и натуральных киллеров, а также синтез фактора некроза опухоли- α [58].

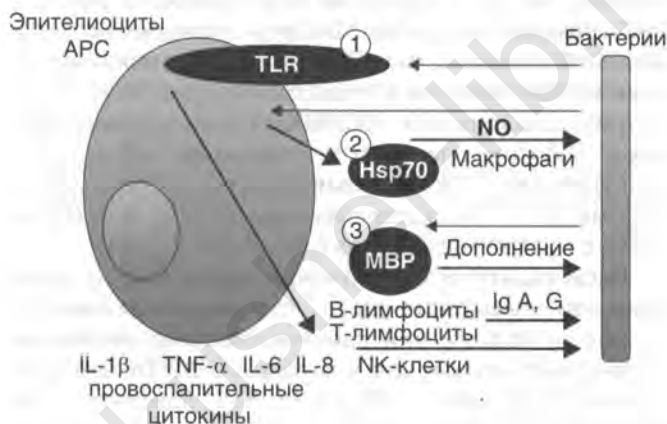


Рис. 3. Гипотеза изменения иммунитета при бактериальном вагинозе (Mirmonsef et al., 2010)

Вызванное микробами ингибирование активации Toll-Like Receptor может блокировать механизмы провоспалительного иммунного ответа и привести к пролиферации бактерий. Болезнь развивается в результате:

- ингибирования активации Toll-Like Receptor (сбороподобный рецептор);
- снижения продукции hsp70 (белок теплового шока 70 кДа);

- нарушения функции маннозосвязывающего лектина.

Снижение неспецифической резистентности у этих больных является одной из причин воспалительного процесса, рецидивирующего его течения, торможения регенерации и восстановления функции пораженных органов и тканей [5, 10].

В настоящее время установлено, что БВ является фактором риска не только рецидивирующего течения воспалительных заболеваний женских половых органов, но и осложнений беременности, родов и послеродового периода. Многочисленными исследованиями показано, что БВ в гинекологической практике может привести к плазмоцитоклеточному эндометриту, сальпингиту; воспалительным осложнениям после аборт, операций и инвазивных процедур, а в акушерстве — к хориоамниониту, послеродовому эндометриту, преждевременным родам, рождению детей с низкой массой тела (рис. 4) [2, 3, 6, 49].

В систематическом обзоре и метаанализах было доказано повышение риска развития интраэпителиальной неоплазии или плоскоклеточного интраэпителиального поражения у женщин с БВ (отношение шансов (odds ratio — OR) 1,15; 95% доверительный интервал (confidence interval — CI) 1,24–1,83). Кроме того, показано, что на фоне БВ сохраняется активная репликация вируса папилломы человека (ВПЧ), что также влияет на риск развития поражений шейки матки.

Резкое снижение уровня H_2O_2 -продуцирующих лактобактерий, вплоть до их полного уничтожения, является триггером многогранного комплекса последующих патологических изменений. К сожалению, до сих пор неизвестно, когда происходит исчезновение лактобактерий — до или после изменения флоры. Предстоит еще выяснить и глобальные причины уменьшения количества H_2O_2 -продуцирующих

Механизм воздействия инфекционного агента при бактериальном вагинозе

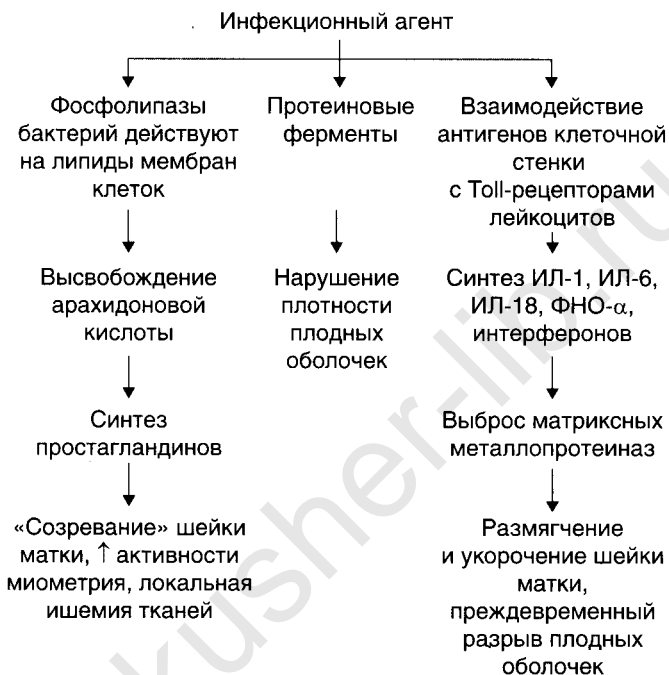


Рис. 4. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов (Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А., 2013)

лактобактерий. Однако уже установлено, что прогрессирующее нарушение микроэкологии влагалища характеризуется ростом облигатных анаэробных бактерий, их уровень может увеличиваться в 1000 раз и более. Это приводит к еще большему угнетению роста и жизнедеятельности влагалищных лактобактерий. Анаэробные бактерии синтезируют ферменты-аминопептидазы, которые расщепляют пептиды до аминокислот, а затем до аминов, последние обуславливают

характерный для БВ «рыбный запах» — клинически значимый симптом данного заболевания. Амины способствуют еще большему сдвигу pH в сторону щелочной среды [19].

Таким образом, создаются условия для прикрепления бактерий, присутствующих во влагалище в большом количестве, к эпителиальным клеткам, которые слущиваются с поверхности слизистой оболочки влагалища. Зрелые эпителиальные клетки с адгезированными на них микроорганизмами, ассоциированными с БВ (гарднерелла, мобилункус, грамположительные кокки), носят название «ключевые» клетки (рис. 5).

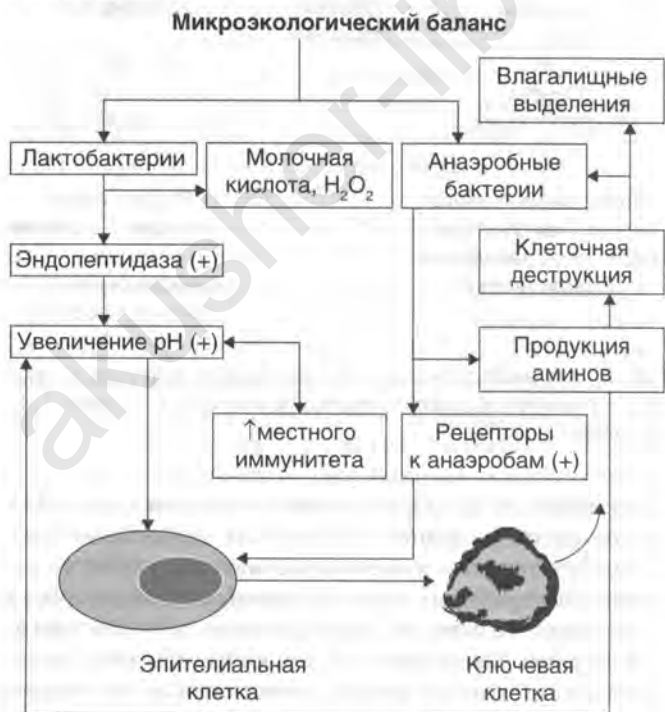


Рис. 5. Патогенез бактериального вагиноза

ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Основными клиническими проявлениями БВ являются гомогенные выделения из влагалища, пенистые, слегка тягучие, белого или серого цвета с неприятным рыбным запахом. Продолжительность существования этих симптомов при отсутствии адекватного лечения может исчисляться годами. При длительно текущем процессе выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, нередко напоминают творожистую массу, равномерно распределяются по стенкам влагалища без выраженного его воспаления. Количество белей варьирует от умеренных до весьма обильных, но в среднем составляет около 20 мл/сут.

В отношении специфичности таких клинических признаков, как зуд, диспареуния и дизурия, единого мнения нет. Большинство авторов справедливо считают, что эти симптомы неспецифичны для БВ, так как выявляются лишь у 15,9–22,9% пациенток и могут быть следствием иных гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Нередко женщины с БВ предъявляют жалобы на продолжительные и более обильные менструации, боли внизу живота, выделения из половых путей желтого цвета и др., однако данные симптомы также нельзя считать специфичными. Как правило, их появление требует тщательной дифференциальной диагностики с иными гинекологическими заболеваниями и прежде всего с воспалительными заболеваниями органов малого таза, вероятность которых выше у больных БВ [9, 10, 61].

Клинической особенностью БВ является отсутствие признаков воспаления (отека, гиперемии) стенок влагалища.

Кольпоскопическая картина характеризуется наличием дистрофических изменений (рис. 6,

см. цв. вклейку), которые нередко сочетаются с патологическими, как правило, доброкачественными, процессами шейки матки [37].

Описано и бессимптомное течение заболевания, при котором положительные лабораторные признаки БВ выявляются на фоне отсутствия каких-либо клинических проявлений заболевания.

В стандартный комплекс диагностических критериев БВ входят:

- *данные гинекологического исследования.* При наружном осмотре в области преддверия влагалища отмечаются типичные для БВ выделения. При этом обычно не наблюдаются покраснения и отечность наружных половых органов и стенок влагалища. Однако при наличии другой сопутствующей инфекции эти явления могут наблюдаться;
- *определение кислотности влагалищного отделяемого.* Величина pH влагалищного отделяемого также является одним из критериев диагностики БВ. Показатель pH влагалищного отделяемого у здоровых женщин репродуктивного возраста обычно менее 4,5. У пациенток с БВ этот показатель значительно выше, составляя обычно 5,0–6,0. Величина pH содержимого влагалища менее 4,5 фактически позволяет исключить наличие БВ. Для измерения pH используют специальные лакмусовые тестирующие полоски;
- *аминный тест.* Наличие неприятного рыбного запаха, который может быть подтвержден с помощью аминного теста. У здоровых пациенток под действием этого теста запах не появляется. Для проведения аминного теста на материал с содержимым влагалища воздействуют 10% раствором калия гидроксида (КОН 10%). Если при этом появляется рыбный запах, то

тест считается положительным. Аминный тест позволяет объективно поставить диагноз у 94% больных БВ;

- *микроскопическое исследование.* Одним из наиболее специфичных диагностических критериев БВ является обнаружение в отделяемом из влагалища ключевых клеток. Ключевые клетки (выявляются при микроскопическом исследовании) представляют собой зрелые клетки влагалищного эпителия с расположенными на них в большом количестве микроорганизмами. Среди женщин, у которых выявляются ключевые клетки, у 98,8% имеется БВ [47].

Положительный результат только одного из четырех приведенных тестов является недостаточным для постановки диагноза БВ, поэтому диагностически значимым следует считать наличие трех из четырех положительных признаков (критерии Амсея):

- *выделения белого или серого цвета, покрывающие стенки влагалища;*
- *изменение кислотности влагалищного содержимого ($pH \geq 4,5$);*
- *положительный аминный тест;*
- *обнаружение ключевых клеток при нативной микроскопии вагинальных мазков (Bedside).*

В настоящее время последний критерий рассматривается в качестве важнейшего и наиболее достоверного этапа диагностики БВ (рис. 7, см. цв. вклейку).

Чувствительность Амсель-критериев для постановки диагноза БВ составляет более 90%, а специфичность достигает 77%. Разработанные и предложенные в практику коммерческие экспресс-тесты (AffirmVPIII-тест, ОЗОМВВBluetest, FemExam и др.) для диагностики БВ широкого распространения не получили в связи с их дороговизной и высокой чувствительностью более простых и менее затратных критериев Амсея.

В 1991 г. R. Nugent предложил полуколичественный подсчет морфотипов бактерий в мазках вагинальной жидкости, окрашенных по Граму. В настоящее время 10-балльную шкалу используют в качестве золотого стандарта в диагностике БВ. Количество баллов в пределах 7–10 считается патогномичным для БВ; от 4 до 6 — переходное состояние; от 0 до 3 — нормальный микробиоценоз (табл. 1).

Таблица 1

Определение морфотипа бактерий в мазках вагинальной жидкости (Nugent R., 1991)

Баллы*	Морфотипы <i>Lactobacillus spp.</i>	Морфотипы <i>G. vaginalis</i> , <i>Bacteroides spp.</i>	Изогнутые грамвариабельные палочки
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ или 2+
2	2+	2+	3+ или 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

* Баллы: 0 — отсутствие каких-либо морфотипов (бактериальных клеток) в поле зрения; 1+ — присутствует менее 1 морфотипа; 2+ — присутствует от 1 до 4 морфотипов; 3+ — присутствует от 5 до 30 морфотипов; 4+ — присутствует 30 морфотипов и более.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Следует подчеркнуть, что, согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США, а также данным российских исследователей, проводить лечение женщин с бессимптомным течением БВ не нужно, так как часто происходит спонтанное (без какого-либо лечебного вмешательства)

улучшение лабораторных показателей в течение нескольких месяцев. Терапия БВ необходима для купирования клинических проявлений у женщин с симптомами инфекции и профилактики послеоперационных осложнений у пациенток с бессимптомным течением заболевания.

Вместе с тем по-прежнему остаются актуальными проблемы, влияющие на эффективность стандартных схем терапии БВ. К ним относятся: снижение эффективности препаратов первой линии терапии и прежде всего производных нитроимидазола, высокая частота рецидивов заболевания (до 30–50%), связанная, в частности, с образованием бактериальной пленки.

Биопленка — это микробное сообщество, прикрепленное к субстрату и заключенное в матрикс синтезированных ими полимерных веществ. Биопленка как вирулентный механизм, усиливающий патогенность бактерий, формируется из колоний различных микробов. Впервые они были выявлены на клетках эпителия у пациенток с БВ, у которых доминировали виды *G. vaginalis* и *A. vaginae*. Наличие во влагалище биопленки обеспечивает значительное увеличение выживаемости микроорганизмов в присутствии агрессивных сред и реальное снижение эффективности антимикробных препаратов, способствует росту анаэробных бактерий и считается одной из вероятных причин частых рецидивов БВ.

Согласно современным клиническим стандартам, основанным на принципах доказательной медицины, при БВ в качестве первой линии терапии используется системное или местное применение препаратов группы нитроимидазола (метронидазола, тинидазола, секнидазола) и клиндамицина, а также антисептиков (деквалиния хлорида) [10–12, 19].

Клиническая эффективность метронидазола была доказана в рандомизированных плацебо-

контролируемых исследованиях и составила по критериям Амселя 90% [19]. Местная терапия БВ 0,75% гелем метронидазола (5 г × 1 раз в сутки в течение 5 дней) является столь же эффективной, как и пероральный прием препарата в течение 7 дней. При местной аппликации препарат вносится непосредственно во влагалище, где сосредоточено большое количество возбудителей заболевания, чем достигается высокая эффективность использования малых доз антимикробного препарата, с одной стороны, а с другой — практически исключается системное воздействие на здоровые ткани, снижается вероятность развития системных побочных реакций.

Вне зависимости от пути поступления лекарственного препарата в организм больной *основными задачами антибактериальной терапии БВ остаются: подавление условно-патогенной и патогенной флоры, восстановление роста лактобактерий, создание кислой среды.*

При стандартном лечении на первом этапе используются антибактериальные препараты (5-нитроимидазолы или клиндамицин) [33, 34]. Целью данного этапа лечения является эффективное подавление (эрадикация) патогенной и условно-патогенной флоры с обязательной профилактикой клинической манифестации суперинфекции, например кандидоза.

Эффективность клиндамицина была подтверждена в метаанализе сравнительных и плацебо-контролируемых рандомизированных исследований [8, 19]. Однако пероральный прием клиндамицина (300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) может сопровождаться развитием антибиотик-ассоциированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Учитывая это, при выборе тактики лечения больной нередко предпочтение отдается местному

(влагалищному) пути введения препаратов, который при БВ сопоставим по эффективности с системной антибактериальной терапией. Наиболее целесообразным является 7-дневный курс применения 2% крема вагинально. Возможно применение суппозиторий с клиндамицином по 100 мг интравагинально 1 раз в сутки в течение 3 дней. Вместе с тем следует подчеркнуть, что использование клиндамицина интравагинально привело к увеличению распространенности клиндамицин-устойчивых анаэробных бактерий почти в 3 раза (17% бактериальных штаммов до терапии, 53% — после терапии). При микробиологической оценке результатов лечения этот нежелательный эффект сохранялся у большинства пациенток, по крайней мере, в течение 90 дней после отмены терапии.

Тинидазол относится к II поколению нитроимидазолов. Он имеет более длительный период полураспада, чем метронидазол (12–14 ч по сравнению с 6–7 ч для метронидазола) и обладает меньшим спектром побочных эффектов [27]. Лечение рекомендовано назначать с 1 г тинидазола внутрь 1 раз в сутки в течение 5 дней. Возможна более короткая схема терапии (по 2 г/сут внутрь, 3 дня), однако она сопряжена с развитием большего количества побочных эффектов. Еще одним препаратом из группы 5-нитроимидазолов, рекомендованных для лечения БВ, является секнидазол. В рандомизированном двойном слепом исследовании было доказано, что однократный прием 2 г препарата внутрь так же эффективен, как и 7-дневный курс метронидазола по 500 мг 2 раза в сутки [8]. В отличие от метронидазола, есть данные об эффективности однократного применения 1 г секнидазола.

Альтернативой нитроимидазолам при лечении БВ являются антисептики для интравагинального использования. Наиболее изученным из препаратов

этой группы применительно к БВ является деквалиния хлорид (Флуомизин[®]).

Многоцентровое пострегистрационное рандомизированное исследование, проведенное на территории РФ (БИОС 1) 2-этапной схемы терапии БВ и неспецифического вульвовагинита с применением антисептика 10 мг деквалиния хлорида (Флуомизина[®]), показало не только высокую эффективность данного препарата, но и отсутствие серьезных нежелательных эффектов используемой местной терапии. Активная субстанция деквалиния хлорида (Флуомизина[®]) оказывает антисептическое и антибактериальное действия на большое количество грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая стрепто- и стафилококки, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*; анаэробы, грибы рода кандиды, трихомонады. При интравагинальном введении крайне незначительное количество деквалиния хлорида всасывается в системный кровоток и выводится в неконъюгированной форме через кишечник.

Динамика основных клинических проявлений БВ в процессе лечения деквалиния хлоридом представлена в табл. 2 и 3.

Непосредственно после окончания антибактериальной терапии в клинической практике обязательно не только проведение опроса больных относительно динамики основных симптомов заболевания, но и контрольной бактериоскопии. Клинико-лабораторными критериями эффективности лечения являются:

- купирование клинических симптомов заболевания;
- отсутствие ключевых клеток в мазках, окрашенных по Граму, или в нативном препарате;
- снижение рН влагалищного отделяемого $\leq 4,5$;
- отрицательный аминотест.

Таблица 2

Динамика основных клинических симптомов бактериального вагиноза на фоне терапии деквалиния хлоридом 10 мг [33, 34]

Показатели	До лечения	После лечения	Эффективность — 95% CI, %	
			Эффективность лечения, %	
Включены в группу оценки эффективности лечения БВ	127	127	84	74
В том числе	101	1		
			• присутствуют 3 критерия Амсела и более	
			• присутствуют 2 критерия Амсела	
	6	106		
	• присутствует не более 1 критерия Амсела			
Данные осмотра	103	19	80	
			Имеют гомогенные влажлищные выделения, в том числе	
			• умеренные	
			• обильные	
	9	0		
	• скудные		69	
			88	

Продолжение табл. 2

Показатели	До лечения	После лечения	Эффективность лечения, %	Эффективность — 95% CI, %	
Не имеют гомогенные влага- лищные выделения	13	106			
Нет оценки	0	2			
Имеют pH >4,5	120	60	50	39	61
Имеют pH ≤4,5	7	65			
Нет оценки pH	0	2			
Неприятный запах	108	3	97	91	100
• есть					
• нет	19	119			
• нет оценки	0	5			
Зуд, жжение:	74	6	92	82	97
• есть					
• нет	53	116			
• нет оценки	0	5			

Продолжение табл. 2

Состояние слизистой оболочки влагалища	Показатели	До лечения	После лечения	Эффективность лечения, %	Эффективность — 95% CI, %				
• есть	Норма (бледно-розовая, блестящая)	47	97	65	52	77			
							• нет	80	28
• да	Сосудистый рисунок усилен	73	16	78	65	88			
							• нет	54	108
• есть	Эрозии:	21	16	24	7	50			
							• нет	106	108
• есть	Атрофические изменения:	14	14	0	0	27			
							• нет	113	110

Продолжение табл. 2

Лабораторное обследование	Показатели	До лечения	После лечения	Эффективность лечения, %	Эффективность — 95% CI, %			
	Отечность	41	• есть	5	88	72	97	
			• нет					119
			• нет оценки					3
	Болезненность	41	• есть	5	88	72	97	
			• нет					119
			• нет оценки					3
	Гиперемия	65	• есть	7	89	78	96	
			• нет					117
			• нет оценки					3
	Лактобактерии и другие микроорганизмы	57	• лактобактерии в меньшинстве	54	36	25	48	
			• лактобактерии преобладают					43

Продолжение табл. 2

Показатели	До лечения	После лечения	Эффективность лечения, %	Эффективность — 95% CI, %	
• преобладают другие микроорганизмы	37	6			
		8			
		16			
• только лактобактерии	2				
• нет оценки	14				
Ключевые клетки • имеют	77	7	91	81	97
		109			
		11			
• не имеют	40				
• нет оценки	10				
Количество лейкоцитов в мазке (в поле зрения) ≤20	89	105	71	49	88
		8			
		14			
>20	28				
• нет оценки	10				
Дрожжеподобные грибы • не обнаружены	100	104	29	9	59
		10			
		10			
• дрожжевые клетки	13				

Окончание табл. 2

Показатели	До лечения	После лечения	Эффективность лечения, %	Эффективность — 95% CI, %
• псевдомоний	4	2		
• нет оценки	10	11		
Степень чистоты влагалища			73	60
• I-II степень	32	85		84
• III-IV степень	74	20		
• нет оценки	21	22		

Таблица 3

Изменение степени выраженности основных клинических симптомов бактериального вагиноза на фоне антисептической терапии деквалиния хлоридом 10 мг [33, 34]

Степень выраженности клинических проявлений симптома заболевания	Степень выраженности клинических проявлений симптома			
	1 (слабая)	2 (средняя)	3 (сильная)	B среднем
Сроки (в днях) прекращения выделений из половых путей (ME±SD*)	3,2±1,2	4,8±2,2	5,4±2,1	4,5±2,1
Сроки в днях прекращения неприятного запаха (ME±SD*)	3,7±2,0	4,3±2,0	4,9±2,3	4,2±2,1
Сроки (в днях) прекращения зуда/жжения (ME±SD*)	3,3±1,8	4,4±1,5	5,1±2,4	4,0±1,9
Сроки (в днях) прекращения болезненности при половом акте (ME±SD*)	5,4±3,2	5,8±2,0	6,4±3,6	5,6±2,9

* ME — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Второй этап лечения предполагает восстановление микрoэкологического баланса вульвовагинального тракта (рис. 8, см. цв. вклейку). С этой целью наиболее целесообразно применение эубиотиков, включая лактобактерии, хотя эффективность данной группы лекарственных средств в качестве монотерапии БВ или после проведения курса антибактериальной терапии в системных обзорах не была подтверждена или опровергнута [42].

Эубиотики (пробиотики) — это медицинские иммунобиологические препараты на основе живых бактерий, антагонистически активные в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов — возбудителей острых кишечных инфекций и токсикоинфекций и не оказывающие отрицательного влияния на представителей нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и влагалища. Помимо этого, в состав препаратов данной группы входят различные биологически активные вещества, являющиеся продуктами метаболизма собственно бактерий: бактериоцины, антибиотикоподобные вещества, аминокислоты, ферменты, полисахариды и т.д.

Механизм действия эубиотиков (пробиотиков) связан с подавлением активности **патогенных и условно-патогенных микроорганизмов** благодаря продукции антибактериальных веществ, конкуренции за источники питания и рецепторы адгезии, а также с влиянием на ферментативную активность микробов и локальный иммунитет (увеличение уровня антител и активности макрофагов) больной.

Восстановительная терапия, как правило, начинается не ранее чем через 3 дня после окончания антимикробного лечения. В клинической практике возможно курсовое (10–14 дней) применение любого из указанных препаратов (табл. 4, рис. 9). Однако упомянутое выше многоцентровое исследование БИОС 1, 2, проведенное в России, показало, что наиболее значимый

положительный клинический эффект достигается у пациенток, получавших Гинофлор Э* (85%) против 41% в группе других восстанавливающих пробиотических препаратов, содержащих лактобактерии) [47, 52].

Таблица 4

Препараты-пробиотики, зарегистрированные на территории РФ в качестве лечебных средств

Лактобактерии	Бифидобактерии	Споровые пробиотики
Лактобактерии ацидофильные (Ацилакт*) Аципол* Гинофлор Э* Нутролин В ^в Вагозан ^в	Бифидобактерии бифидум (Бифидумбактерин*) Бифидин ^в Бифидобактерии бифидум + лизоцим (Бифилиз*)	Бациллюс субтилис (Споробактерин*) Бациллюс субтилис (Бактиспорин*) Биоспорин*
Лактобактерии ацидофильные (Экофемин*) Лактобактерии (Лактобактерин*) Лактогин ^в Лактобактерии (Лактожиналь*) Лактулоза + лигнин гидролизный (Лактофильтрум*)	Бифидобактерии бифидум (Пробифор*) Бифидобактерии лонгум + энтерококкус фециум (Бифиформ*) Лайфпак пробиотикс Бифидобактерии бифидум + кишечные палочки (Бификол*) Бифилонг ^в Бифидум Форте	

Можно предположить, что улучшение клинических результатов двухэтапной схемы терапии с применением Гинофлора Э* может быть связано с наличием в составе данного препарата микродозы эстриола. Известно, что эстриол способствует накоплению в клетках вагинального эпителия гликогена, который, в свою очередь, является основным питательным субстратом для лактобактерий, играющих решающую роль в обеспечении колонизационной резистентности влагалища [32, 34, 38].

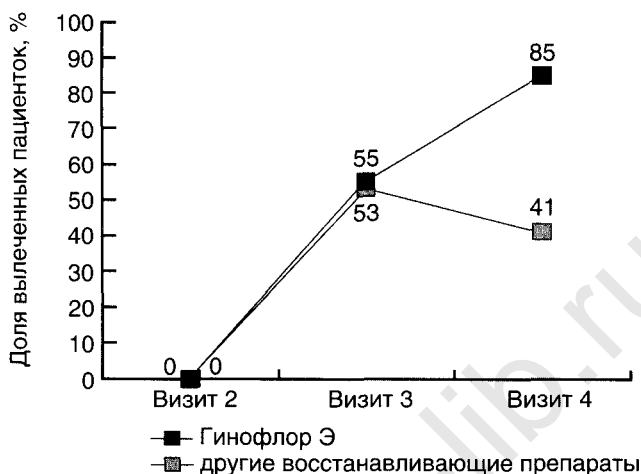


Рис. 9. Сравнительная оценка эффективности восстановительной терапии бактериального вагиноза

Стандартные схемы двухэтапного лечения БВ в гинекологической практике представлены в табл. 5.

Таблица 5

Стандартные схемы двухэтапного лечения бактериального вагиноза в гинекологической практике

Первый этап терапии	Второй этап терапии
Средства первого выбора	
Метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки 5–7 дней или 2,0 г внутрь однократно	Живые лактобациллы (Гинофлор Э®) — вагинальные таблетки 1–2 раза в сутки 6–12 дней
Тинидазол 2,0 г внутрь однократно	Живые лактобациллы (Лактожиналь®) — вагинальные капсулы, 2 раза в сутки 7 дней
Клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней	Лактобациллы (Вагилак®) — капсулы внутрь 1 раз в сутки, 14 дней и более

Окончание табл. 5

Первый этап терапии	Второй этап терапии
Альтернативные средства	
Деквалиния хлорид (Флуомизин®) — вагинальные таблетки 1 раз в сутки 6 дней	Аскорбиновая кислота (Вагинорм С®) — вагинальные таблетки 1 раз в сутки 6–15 дней
Метронидазол (Метрогил®) — гель вагинальный 2 раза в сутки 5 дней	Молочная кислота (Фемилекс®) — свечи вагинальные 1 раз в сутки 10 дней
Клиндамицин (Далацин*) — вагинальный крем 2% 1 раз в сутки 7 дней	Молочная кислота (Гинофит*) — гель вагинальный
Повидон-йод (Бетадин*) — вагинальные свечи 1–2 раза в сутки 7–14 дней	Молочная кислота (Лактагель*) — гель вагинальный

В большинстве научных публикаций и клинических протоколов подчеркивается целесообразность двухэтапного лечения БВ, хотя возможности одноэтапной терапии авторами не отрицаются [12, 42]. Экспериментальное (*in vitro*) обоснование возможности одноэтапной терапии БВ получено А.М. Савичевой и Е.В. Рыбиной [38]. В клинической практике установлено, что применение инновационных препаратов из группы лактобактерий для ацидификации влагалища в модели одноэтапной комплексной терапии БВ (нитроимидазол + пробиотик одновременно) позволяет повысить приверженность терапии БВ, не снижая ее клинической эффективности.

Нами проведено сравнительное пострегистрационное нерандомизированное открытое клинико-экспериментальное исследование эффективности одноэтапной модели терапии БВ с использованием

штаммов *Lactobacillus casei rhamnosus spp.* 35 — Lcr 35 [лактобактерии (Лактожиналь[♦])] [32]. Изучена адгезия пробиотиков на модели формализированных эпителиоцитов человека по методике В.И. Брилис и соавт. [6] с подсчетом индекса адгезивности микроба — среднего количества микробных клеток на одном участвующем в адгезивном процессе эритроците по формуле:

$$\text{индекс адгезивности микроба} = (\text{СПА/К}) \times 100\%,$$

определяющей стандарт сравнения адгезивной активности морфологических субстратов, где СПА — средний показатель адгезии; К — процент эритроцитов, имеющих на поверхности морфотипы микробов. Определение адгезии пробиотиков к эпителиальным клеткам шейки матки и влагалища проводили по методике Е.М. Горской в нашей модификации [32].

Активность адгезии отдельных штаммов пробиотиков условно дифференцировали на четыре степени:

- неадгезивную (средний показатель адгезии = 0);
- низкоадгезивную (средний показатель адгезии = 1–10);
- среднеадгезивную (средний показатель адгезии = 10–20);
- высокоадгезивную (средний показатель адгезии выше 20).

По фармакологическим свойствам Лактожиналь[♦] можно условно рассматривать как трибиотик, т.е. препарат, содержащий пробиотик (упомянутый выше штамм лактобактерий Lcr 35), пребиотик (питательную среду для роста лактобактерий: лактозы моногидрат) и продукты жизнедеятельности лактобактерий (бактериоцин лактоцин-160, молочная кислота, продуцируемая лактобактериями).

Таблица 6

**Сравнительная характеристика адгезивной активности
пробиотиков и рекомбинантов, используемых
в гинекологии [32]**

Название штамма препарата (форма)	Эпителиальные клетки влагалища	Эпителиальные клетки цервикального канала	Эритроциты, индекс адгезивности микроба
Лактобактерии (Лактожиналь [▲]) (Lcr 35), вагинальные капсулы	20,6±3,3 (ВА)	20,6±3,3 (ВА)	5,9±0,2 (СрА)
Биоспорин [▲] (<i>B. subtilis</i> , <i>Bs. lihiniiformis</i>), таблетки	20,0±1,76 (ВА)	23,86±2,07 (ВА)	2,42±0,16 (НА)
Лактобактерии ацидофильные (Ацилакт [▲]), вагинальные свечи	13,57±0,61 (СрА)	15,05±1,1 (СрА)	3,11±0,27 (СрА)

Примечание. ВА — высокоадгезивный; СрА — среднеадгезивный; НА — низкоадгезивный.

Полученные результаты позволили сделать вывод о высокой эффективности одновременной элиминации инфекта и стимуляции индигенной микрофлоры у больных БВ — 83,4% ($p \leq 0,05$), что позволило индивидуализировать проводимую терапию, повышая приверженность к лечению. Можно полагать, что основным механизмом терапевтического действия пробиотиков, и в частности лактобактерий, является активная конкуренция за рецепторы адгезии эпителиоцитов вагинального биотопа, что и подтвердили результаты экспериментальной части нашего исследования (рис. 10, см. цв. вклейку).

Рецидивирующее течение БВ. Однако вне зависимости от использованных схем лечения приблизительно у 30% больных с первоначальным хорошим эффектом терапии БВ в течение 3 последующих месяцев развивается рецидив заболевания, и более чем у 50% он развивается в течение 12 мес после отмены терапии. По мнению большинства исследователей, такая высокая частота рецидивов не связана с неэффективностью проводимой терапии, а объясняется сложностью восстановления нормальной микрофлоры и колонизационной резистентности во влагалище, а также с крайней сложностью полной элиминации условно-патогенных микроорганизмов из образовавшихся биопленок [34].

При развитии рецидива заболевания у больных с симптомным течением БВ показано проведение повторного 7–10-дневного курса терапии метронидазолом (перорально или 0,75% гель интравагинально) или клиндамицином. При развитии более трех доказанных эпизодов БВ в течение 12 мес целесообразно применение длительного курса терапии метронидазолом (метронидазол гель 2 раза в неделю от 4 до 6 мес).

В исследовании БИОС 1, 2 показано, что применение Гинофлора Э* на втором этапе терапии БВ в 1,5–2 раза снижает число рецидивов БВ. Аналогичные результаты получены Ozkınaу и соавт., которые продемонстрировали снижение количества рецидивов БВ после лечения препаратом Гинофлор Э* в 1,5 раза по сравнению с плацебо, что, по мнению авторов, демонстрирует хорошие возможности препарата как средства для предотвращения развития повторных эпизодов БВ. Помимо этого, отмечено, что устранение дисбиоза влагалища и восстановление нормальной микрофлоры оказывают позитивное действие на состояние шейки матки, способствуя уменьшению или полному исчезновению локальной

воспалительной реакции и редукции эпителиальных изменений атипических клеток плоского эпителия неопределенного значения [33].

Современное представление о патогенезе БВ определяет огромную роль иммунных механизмов в развитии заболевания. Это в первую очередь локальный иммунитет слизистых оболочек, который призван поддерживать нормальный биоценоз мочеполовых путей, сдерживая и блокируя патогены на местном уровне. При его недостаточности и распространении инфекционно-воспалительного процесса, а также при развитии осложнений речь уже идет о нарушении в системном иммунитете. Таким образом, нарушение функции местного и системного иммунного ответа может приводить к частому рецидивированию БВ, которое, помимо длительной этиотропной терапии, требует комплексного применения препаратов, направленных на коррекцию и стабилизацию иммунных механизмов защиты.

В проведенном нами сравнительном нерандомизированном исследовании в параллельных группах было показано клиническое преимущество применения азоксимера бромид [Полиоксидоний* (ООО «НПО Петровакс Фарм» вагинальные суппозитории 12 мг)] [20]. Использование данного лекарственного средства в составе комплексной терапии рецидивирующего БВ позволило купировать клинические симптомы БВ и, что важно с точки зрения патогенеза заболевания, повысить титр лактобацилл в 50% наблюдений. Проведенное лабораторное тестирование позволило объяснить механизм повышения клинической эффективности терапии. Группа, в которую был включен исследуемый препарат, имела более высокую концентрацию sIgA и IgA. Это позволяет объяснить причину более эффективной эрадикации патогенной флоры — на 16,6% выше по сравнению с группой стандартного этиотропного лечения.

Очевидно, что в связи с развитием устойчивости микроорганизмов к действию антибактериальных препаратов необходимо внедрять новые и совершенствовать существующие методики лечения БВ, повышая их эффективность. Одной из них, по мнению В.Е. Радзинского, Е.Ю. Глухова [17], является использование физических факторов и, в частности, низкочастотного ультразвукового воздействия кавитированными лекарственными растворами, обладающего бактерицидным эффектом в отношении лекарственно-устойчивых штаммов микроорганизмов, патогенетически значимых для БВ. Авторы полагают, что биоакустический эффект ультразвукового воздействия проявляется в уменьшении жизнеспособности бактерий в биопленках, так как преобладающее большинство микроорганизмов не имеет механизмов адаптации к нему. Повреждение клеточных мембран микроорганизмов при кавитации ослабляет культуры патогенов, в результате их чувствительность к действию лекарственных средств возрастает [29, 45]. На фоне ультразвуковых кавитационных воздействий раствором хлоргексидина при дисбиотических состояниях снижается общая бактериальная масса. При этом происходит менее интенсивное снижение количества лактобацилл, чем снижение общей бактериальной массы, в результате доля лактобацилл повышается [59]. Этот факт позволяет применять метод немедикаментозного воздействия для коррекции дисбиоза влагалища, что особенно актуально при коррекции дисбиотических состояний у беременных. Однако следует признать, что данный вопрос требует дальнейшего изучения с целью создания доказательной базы целесообразности использования любых физических факторов, в частности низкочастотного ультразвукового воздействия при вульвовагинальных инфекциях, особенно во время беременности и в послеродовом периоде.

Терапия БВ во время беременности и в послеродовом периоде заслуживает особого внимания, так как установлена сильная корреляционная связь БВ и других оппортунистических вагинитов с неблагоприятным исходом беременности и осложненном течении послеродового периода. В многочисленных исследованиях показано, что преждевременные роды и преждевременное излитие околоплодных вод в 3–4 раза чаще встречаются у женщин с БВ, чем при нормальном составе микроценоза влагалища. В метаанализе, опубликованном в 2007 г., представлены данные, согласно которым существует статистически значимое повышение риска развития преждевременных родов у женщин с БВ вне зависимости от того, протекал он во время беременности в бессимптомной форме или имел клинические проявления. Общее OR составило 2,16 (95% CI 1,56–3,00). Среди прочих осложнений беременности и послеродового периода у женщин с БВ отмечено более частое развитие послеродового эндометрита (OR 2,53; 95% CI 1,25–5,08), наиболее значимое после оперативного родоразрешения (в 3–7 раз), а также повышенный риск позднего самопроизвольного выкидыша (OR 6,32, 95% CI 3,65–10,9).

Однако, несмотря на связь между БВ и неблагоприятными исходами беременности, целесообразность проведения скрининга и лечения бессимптомного БВ во время беременности является спорной. В соответствии с данными метаанализа рандомизированных исследований установлено, что лечение бессимптомной инфекции не снижает частоту случаев преждевременных родов [24], однако в группе женщин с БВ и другими факторами риска развития преждевременных родов (анамнез, короткая шейка матки, истмико-цервикальная недостаточность и пр.) оно может быть эффективным.

Представленный в 2013 г. в базе данных Cochrane метаанализ 21 исследования с участием

7847 беременных с БВ (симптоматическая или бессимптомная форма) продемонстрировал эффективность применения антибиотикотерапии для санации влагалища и незначительное уменьшение вероятности развития преждевременных родов до 37 нед (OR 0,88; 95% CI 0,71–1,09) или риска преждевременного разрыва плодного пузыря (OR 0,74; 95% CI 0,30–1,84) [49]. Лечение, проведенное до 20 нед беременности, также не снижает риск развития преждевременных родов (OR 0,85; 95% CI 0,62–1,17) [49, 52].

В 2008 г. в США было проведено исследование Preventive Services Task Force, которое оценивало эффективность лечения бессимптомного БВ у женщин с высоким риском преждевременных родов [63]. По данным трех из четырех включенных исследований, было доказано снижение риска развития преждевременных родов. В одном исследовании не было выявлено никакой пользы. В 2011 г. был проведен метаанализ пяти рандомизированных испытаний женщин с бессимптомным течением БВ, получавших терапию клиндамицином или плацебо в сроки до 22 нед беременности. Доказано снижение риска развития преждевременных родов у пациенток, получавших терапию [3,7% (49/1183) по сравнению с 6,2% (72/1163); OR 0,60; 95% CI 0,42–0,86], и позднего выкидыша [0,3% (2/639) по сравнению с 1,9% (12/631); OR 0,20; 95% CI 0,05–0,76] [62]. Кроме того, была установлена большая эффективность применения пероральных форм клиндамицина по сравнению с влагалищным его введением (пероральная терапия OR 0,39; 95% CI 0,20–0,76; вагинальное введение OR 0,73; 95% CI 0,47–1,14).

На основании этих данных Американский колледж акушеров и гинекологов, Preventive Services Task Force и Центр по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют проводить терапию БВ у беременных с его симптомным течением или у пациенток

с бессимптомным течением и риском развития преждевременных родов. По мнению большинства исследователей, занимающихся данной проблемой, в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать терапию бессимптомного БВ пациенткам во время беременности в качестве рутинной практики [61, 62].

Вместе с тем при симптомном течении БВ показано проведение терапии (табл. 7), причем использование пероральных препаратов не ассоциируется с риском развития неблагоприятных эффектов у плода и некоторых акушерских осложнений [49].

Таблица 7

Стандартные схемы лечения бактериального вагиноза во время беременности

Первый этап терапии	Второй этап терапии
Во время беременности	
Деквалиния хлорид (Флуомизин®) — вагинальные таблетки, 1 раз 6 дней (в I триместре)	Живые лактобациллы (Гинофлор Э®) — вагинальные таблетки, 1–2 раза в сутки 6–12 дней
Метронидазол 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней (только с II триместра)	Живые лактобациллы (Лактожиналь®) — вагинальные капсулы, 2 раза в сутки 7 дней
Клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или вагинальный крем 2% 1 раз в сутки 7 дней (только с II триместра)	Лактобациллы (Вагилак®) — капсулы внутрь 1 раз в сутки 14 дней и более

Однако не следует применять метронидазол в I триместре беременности, так как он проникает через плаценту, следовательно, имеет потенциальное тератогенное действие, хотя подобного рода исследования в клинической практике не проводились [40]. Способ введения препарата во время беременности

по своей эффективности не отличается от применения его вне беременности, и пероральное и интравагинальное использование метронидазола является эффективным.

Терапия БВ на фоне лактации. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, допустимо использовать клиндамицин при грудном вскармливании. Развитие побочных эффектов наименее вероятно при интравагинальном способе введения препарата, так как только 30% его всасывается из влагалища. В качестве альтернативы может быть использован деквалиния хлорид (Флуомизин*), согласно инструкции, разрешенный при нарушениях биоценоза влагалища смешанной этиологии у беременных и кормящих женщин, в том числе инфицированных ВПЧ [10–12].

Полиоксидоний* в гинекологии

(Воспалительные заболевания органов малого таза, кольпит/вагинит, цервицит, кандидоз, ВПЧ)

Полиоксидоний* в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний помогает снижению частоты возникновения рецидивов¹ и сокращению сроков лечения². Совместное применение Полиоксидония с антибактериальными средствами способно усиливать удар по возбудителю инфекции: Полиоксидоний* может снижать

¹ Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. *Consilium Medicum*. 2008. Т. 12, № 6. С. 26–30.

² Золотов И.С., Остроменский В.В. Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов // *Гинекология*. 2011. Т. 13, № 3.

клинические проявления воспаления¹, а антибиотик — устранять вредоносные микроорганизмы.

Полиоксидоний[®] обладает противовоспалительным, антиоксидантным и детоксицирующим свойствами², что может способствовать облегчению самочувствия женщины. Препарат совместим практически со всеми схемами лечения и может применяться повторными курсами через 3–4 мес².

Схема применения: Полиоксидоний[®] суппозитории 12 мг — вагинально/ректально 3 дня подряд, далее — через день. Курс — 10 введений². При рецидивирующих инфекциях: Полиоксидоний[®] флаконы 6 мг в/м 3 дня подряд, далее — через день².

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

На правах рекламы

¹ Лебедев В.А., Пашков В.М. Современные принципы терапии кольпитов // Трудный пациент. 2011. Т. 9, № 8–9. С. 12–16.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний[®].

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) — воспалительное заболевание мочеполового тракта, обусловленное дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Шифр по МКБ-10: В37.

Эпидемиология. Грибы рода *Candida* определяются в нижних отделах генитального тракта у 10–20% здоровых женщин репродуктивного возраста, у 6–7% — в постменопаузе и у 3–6% девочек препубертатного возраста.

ВВК является широко распространенным заболеванием, чаще наблюдается у женщин репродуктивного возраста. ВВК является вторым после БВ нарушением микробиоценоза влагалища и обнаруживается у 40% женщин с жалобами на бели. В структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища кандидозный вульвовагинит составляет 30–45%. Известно, что 70–75% женщин имеют в течение жизни хотя бы один эпизод кандидозного вульвовагинита, при этом у 5–10% из них заболевание приобретает рецидивирующий характер. К 25 годам не менее 50%, а в постменопаузе — около 75% женщин имеют хотя бы один диагностированный врачом эпизод заболевания [1, 7, 8].

Этиология. К грибам рода *Candida*, вызывающим развитие ВВК, относятся *Candida albicans* — доминирующий возбудитель заболевания (около 90–95%), а также *Candida non-albicans* (чаще — *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, реже — *C. lipolytica*, *C. rugosa*, *C. norvegensis*, *C. famata*, *C. zeylanoides*), как правило, выявляемые при рецидивирующем урогенитальном кандидозе, сахарном диабете, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и в последние годы нередко в пери- и постменопаузе

при вульвовагинальной атрофии, связанной с дефицитом эстрогенов.

Candida spp. — условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся факультативными анаэробами и обладающие тропностью к тканям, богатым гликогеном, в частности к слизистой оболочке влагалища.

Идентификация грибковой флоры может свидетельствовать о заболевании и являться показанием к терапии только в случае наличия у пациентки признаков локального воспаления [39].

Инфицирование грибковой флорой происходит в результате ее проникновения во влагалище из прямой кишки, перианальной области или в результате рецидива заболевания влагалища. Симптоматика заболевания связана с поражением многослойного плоского эпителия влагалища мицелием гриба. Механизм, с помощью которого грибы рода *Candida* преобразуются из бессимптомной колонизации в инвазивную форму, вызывающую вульвовагинит, связан с факторами вирулентности и выраженностью ответной воспалительной реакции организма [27].

Рецидивирующий ВВК — это четыре эпизода и более симптоматической инфекции в течение одного года. В большинстве случаев источником реинфекции является влагалищный биотоп или кишечник, практически всегда связанный с *Candida albicans*. Полагают, что рецидивирующий характер течения заболевания обусловлен снижением во влагалище концентрации маннозосвязывающего лектина, который является одной из ключевых рецепторных молекул системы врожденного иммунитета, и, возможно, повышением концентрации интерлейкина-4. Интерлейкин-4 блокирует опосредованный макрофагами противогрибковый ответ и угнетает местный секреторный иммунитет. Доказано, что у женщин-носительниц полиморфизма генов, кодирующих выработку маннозосвязывающего лектина и интерлейкина-4, чаще,

чем в популяции, развивается рецидивирующий кандидозный вульвовагинит [35]. Проникновение даже небольшого количества грибковой флоры вызывает у носительниц резко выраженную воспалительную реакцию, в то время как у пациенток с нормальным уровнем маннозосвязывающего лектина течение инфекции может быть бессимптомным.

Классификация по МКБ-10:

- В37.3 Кандидоз вульвы и вагины;
- В37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций;
- В37.9 Кандидоз неуточненный.

Традиционная клиническая классификация ВВК, принятая в РФ, включает острую и хроническую форму в соответствии с характером течения заболевания. Ряд экспертов предложили модифицированную клиническую классификацию, согласно которой выделяют:

- *неосложненный (спорадический) ВВК*: как правило, вызывается *C. albicans*, является впервые выявленным или развивающимся спорадически (<4 раз в год), сопровождается умеренными проявлениями вульвовагинита, наблюдается у женщин, не имеющих факторов риска развития заболевания, а также состояний, сопровождающихся подавлением реактивности организма (сахарный диабет, прием цитостатических, глюкокортикоидных препаратов и др.);
- *осложненный ВВК*: как правило, вызывается *Candida non-albicans*; является рецидивирующим (обострения не реже 4 раз в год); сопровождается, но не всегда, выраженными объективными симптомами вульвовагинита (яркая островоспалительная эритема, отек, изъязвления, трещины слизистых оболочек и кожи перианальной области); наблюдается у женщин, имеющих дополнительные риски развития заболевания и измененный иммунный статус.

Факторы, предрасполагающие к развитию кандидозного вульвовагинита [34, 46]:

- сахарный диабет и ожирение. На фоне гипергликемии ВВК развивается чаще, чем при эугликемии, и в большинстве наблюдений связан с видами *non-albicans*;
- применение антибиотиков широкого спектра действия. У каждой третьей женщины во время или после применения антибактериальных препаратов развивается кандидозный кольпит, что связано с угнетением нормальной бактериальной флоры и ростом потенциально патогенных грибов;
- изменение уровня половых стероидных гормонов. ВВК чаще развивается на фоне приема оральных контрацептивов, во время беременности (в любом триместре), при назначении с лечебной целью препаратов половых стероидных гормонов;
- снижение иммунитета. Кандидозная инфекция чаще развивается у пациенток с иммуносупрессией, как медикаментозной (применение глюкокортикоидов, иммуносупрессивных препаратов), так и вирусной (ВИЧ-инфекция);
- местная контрацепция. Использование влагалищных диафрагм и внутриматочных спиралей связано с большей вероятностью развития кандидозного кольпита. Применение спермицидов не повышает риск развития грибковой инфекции.

ВВК *не относится* к заболеваниям, передаваемым половым путем. Однако это не исключает взаимосвязи между рецидивом заболевания и половым актом. Значительное повышение частоты кандидозного вульвовагинита отмечается в группах женщин с регулярной половой жизнью. Кроме того, партнеры инфицированных женщин в 4 раза чаще колонизованы грибковой флорой, чем партнеры неинфицированных женщин. Также характер полового контакта может влиять на развитие заболевания, доказана его

связь с оральными и реже аногенитальными контактами. Взаимосвязь между частотой развития кандидозного вульвита и гигиеническими процедурами (спринцевание, использование тампонов) или с ношением тесной и синтетической одежды противоречива.

Для рецидивирующего кандидоза все описанные выше факторы риска имеют второстепенное значение, наиболее значимыми, вероятно, являются снижение местного иммунитета слизистых оболочек и генетическая предрасположенность [31]. Роль полового пути передачи при рецидивирующей инфекции остается нерешенной. Однако, согласно данным большинства рандомизированных исследований [50, 51, 54], проведение лечения полового партнера не требуется.

Дополнительными факторами риска развития ВVK являются ношение тесной одежды, белья из синтетических тканей, применение гигиенических прокладок, анатомические дефекты аногенитальной зоны.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Субъективные симптомы:

- 1) белые или желтовато-белые творожистые, густые или сливкообразные выделения из половых путей, как правило, усиливающиеся перед менструацией;
- 2) зуд и/или жжение на коже и слизистых оболочках аногенитальной области;
- 3) дискомфорт в области наружных половых органов;
- 4) болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- 5) зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия).

Интенсивность клинических проявлений варьирует, но при контаминации *C. glabrata* или *C. parapsilosis* заболевание чаще протекает мало- или бессимптомно.

Объективные симптомы:

- 1) поражения, скудные беловатые вагинальные выделения, гиперемия и отечность в области вульвы, влагалища;
- 2) белые, желтовато-белые творожистые, густые или сливкообразные вагинальные выделения на слизистой оболочке вульвы и во влагалище;
- 3) трещины кожных покровов и слизистых оболочек в области вульвы, задней спайки влагалища и перианальной области;
- 4) при рецидивирующем кандидозном вульвовагините могут наблюдаться сухость, атрофичность, лихенификация в аногенитальной области (рис. 11, см. цв. вклейку).

К осложнениям ВВК у женщин относится развитие воспалительных заболеваний органов малого таза, возможно вовлечение в патологический процесс мочевыделительной системы (уретроцистит).

На фоне кандидоза возрастает частота развития осложнений беременности, а также увеличивается риск ante- или интранатального инфицирования плода, преждевременных родов. В послеродовом периоде у женщин возможно развитие кандидозного эндометрита.

У новорожденных кандидоз может протекать в виде локализованной инфекции (конъюнктивит, омфалит, поражение ротовой полости, гортани, легких, кожи) или/и диссеминированного поражения органов и систем, развившегося в результате кандидемии [55, 56].

ДИАГНОСТИКА

Поскольку ни один из клинических признаков кандидозного вульвовагинита не является патогномоничным, верификация диагноза ВВК базируется на результатах лабораторных исследований. В первую очередь на результатах микроскопического

исследования нативных препаратов, препаратов с добавлением 10% раствора калия гидроксида и препаратов, окрашенных по Граму (преобладание вегетирующих форм грибов *Candida* — псевдомицелия и почкующихся дрожжевых клеток) (рис. 12, см. цв. вклейку). Чувствительность микроскопического исследования составляет 65–85%, специфичность (при наличии клинических проявлений) — 100%.

Несмотря на то что в большинстве случаев с помощью микроскопии можно быстро и достоверно поставить диагноз, не всегда есть возможность оперативно выполнить это исследование. Часто мешает отсутствие опыта в микроскопии, а также загруженность врача вследствие большого потока пациентов. В этой связи особую ценность имеют бесприборные экспресс-тесты, способные быстро выявлять *Candida* в отделяемом из влагалища.

Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям рекомендует использовать в клинической практике только валидированные экспресс-тесты, в том числе разработанный компанией Savyon Diagnostics (Израиль) [50], а также Vaginal Yeast Test (США) [51] — латеральный иммунохроматографический экспресс-тест, предназначенный для качественного выявления антигенов *Candida* в цервикальном секрете, собранном с помощью тампона. Данные тесты обладают высокой чувствительностью и специфичностью по отношению к культуральному методу (86 и 94% соответственно), по отношению к микроскопии — 93 и 95% соответственно. Точность метода составляет 90%. При этом отсутствует перекрестная реактивность с основными возбудителями БВ (*Gardnerella vaginalis*, *Mobilincus curtissi*, *Prevotella bivia*, *Streptococcus A*, *Streptococcus B*).

Чувствительность к антимикотикам определяется дополнительно на тест-системах FUNGI-TECT (Biorad, США), воспроизводящих стандарт M-27NCCLC, и включает 6 препаратов фунгицидного

действия. Тест-система разработана с учетом минимальных предельно допустимых концентраций препаратов и *breakpoint*. Данная тест-система, во-первых, позволяет определять дозозависимую чувствительность к препарату устойчивых штаммов, а дополнительное (уточняющее) исследование рекомендуется при неудовлетворительных клинико-лабораторных результатах лечения ВВК.

Во-вторых, исключает необходимость выполнения трудоемкого и дорогостоящего культурального исследования, которое не рекомендуется проводить рутинно всем пациенткам, так как возможно выявление колонизации, а не инфекции. Культуральный метод диагностики информативен для исключения инфекций *non-albicans*, резистентных к азолам, или в случае рецидивирующего течения заболевания с целью индивидуализации подбора антимикотической терапии. Для идентификации *Candida albicans* и других видов *C. non-albicans* используют различные среды, в частности CandiSelect (BioRad), *AlbicansID2* (BioMerieux), CORNMERLagar.

И наконец, верификация возбудителя кандидозного вульвовагинита возможна с помощью молекулярно-биологических методов, направленных на обнаружение специфических фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и/или РНК возбудителя, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации (информативность 99%). На практике необходимость видовой идентификации возбудителя в немногочисленных клинических случаях обусловлена устойчивостью некоторых видов *Candida* к антимикотическим препаратам.

Основной задачей для клинициста, наблюдающего женщину с вульвовагинальными жалобами и прежде всего с патологическими выделениями из половых путей, следует считать необходимость уточнения основного этиологического фактора, так как целый

ряд различных инфекционных и неинфекционных заболеваний вульвовагинального тракта может проявляться идентичными клиническими симптомами, что требует тщательной дифференциальной диагностики, без которой невозможно адекватное этиотропное лечение (табл. 8).

ЛЕЧЕНИЕ

Показанием к проведению лечения является установленный на основании клинико-лабораторных исследований диагноз «урогенитальный кандидоз». Выявление элементов гриба *Candida spp.* при микроскопическом исследовании или культуральной идентификации *Candida spp.* при отсутствии воспалительных симптомов заболевания не служит показанием для лечения, так как 10–20% женщин являются бессимптомными носителями *Candida spp.* Самодиагностика и самолечение кандидозного вульвовагинита часто неточны и не должны поощряться. Результаты ряда исследований, проведенных путем анкетирования, показали, что правильная самодиагностика кандидозного вульвовагинита осуществляется только в 11%. При этом в 19% у пациенток на самом деле был БВ, в 21% — смешанный вагинит, в 2% — трихомониаз и в 14% — нормобиоценоз влагалища.

Цели лечения:

- клиническое выздоровление;
- нормализация лабораторных показателей: отсутствие элементов грибов и повышенного количества лейкоцитов при микроскопическом исследовании, отсутствие роста или значительное снижение концентрации грибов при культуральном исследовании отделяемого мочеполового тракта;
- предотвращение развития осложнений, связанных с беременностью, послеродовым периодом и выполнением инвазивных гинекологических процедур;
- восстановление влагалищной микробиоты.

Таблица 8

Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика вульвовагинальных воспалительных заболеваний

Параметры	Норма	Кандидоз	БВ	Трихомониаз
Симптомы	Отсутствуют	Зуд, болезненность, диспареуния	Зловонные выделения, диспареунии нет	Зловонные выделения, жжение, контактное кровотечение, диспареуния, дизурия
При осмотре	Нормальные выделения из влагалища в объеме от 1 до 4 мл (за 24 ч), представлены белыми или прозрачными, тонкими или плотными, в основном без запаха	Гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, выделения густые, белые, творожистые, плотно прилегающие к стенкам влагалища	Бело-серые выделения, тонкой пленкой покрывающие стенки влагалища	Желто-зеленые выделения, эритема слизистой оболочки влагалища и шейки матки
pH влагалища	4,0-4,5	4,0-4,5	>4,5	5,0-6,0
Аминный тест	Отрицательный	Отрицательный	Положительный (у 70-80% женщин)	Часто положительный

Продолжение табл. 8

Параметры	Норма	Кандидоз	БВ	Трихомоноз
Нативная микроскопия	Полиморфноядерные лейкоциты/эпителиальные клетки <1, палочковая флора, эпителий +++	Полиморфноядерные лейкоциты/эпителиальные клетки <1, палочковая флора, эпителий +++, псевдомицелий (у 40%), представленный не <i>Candida albicans</i>	Полиморфноядерные лейкоциты/эпителиальные клетки <1, уменьшение палочковой флоры, увеличение коккобацилл, ключевые клетки на 20% эпителиальных клеток	Полиморфноядерные лейкоциты +++++, смешанная флора, подвижные трихомонады (у 60% пациенток)
Микроскопия окрашенных мазков 10% калия гидроксидом	Отрицательная	Псевдогрибы (у 70% пациентов)	Отрицательная	Отрицательная

Окончание табл. 8

Параметры	Норма	Кандидоз	БВ	Трихомониаз
Другие тесты при отрицательном результате микроскопии	–	Культуральное исследование	Культуральное исследование	Культуральное исследование или полимеразная цепная реакция (ПЦР)
Дифференциальный диагноз	Физиологическая лейкорея	Контактный или аллергический дерматит, химическое повреждение вульводиния	Трихомониаз (повышение pH), атрофический вагинит, десквамативный вагинит	Гнойный вагинит, десквамативный вагинит, атрофический вагинит, плоский эрозивный лишай

Проведение терапии необходимо только в случае развития инфекции, т.е. при выявлении локальной воспалительной реакции [54]. Схема лечения зависит от характера течения заболевания. В 90% наблюдений кандидозная инфекция протекает в неосложненной форме, основными критериями которой являются:

- единичные, нечастые эпизоды (≤ 3 эпизодов в год);
- легкое течение заболевания;
- инфицирование *Candida albicans*;
- заболевание, диагностированное у соматически здоровых и небеременных женщин.

В этих клинических ситуациях эффективность антимикотической терапии превышает 90%. Результат достигается в первые 1–3 дня от начала лечения. Осложненные инфекции требуют проведения более длительного, как правило, индивидуально подобранного курса терапии с учетом вида гриба рода *Candida*.

Согласно международным рекомендациям [Центр по контролю и профилактике заболеваний (2014), Всемирная организация здравоохранения (2015), IUSTI/WHO, 2018], препаратом первой линии для системной терапии как острого, так и рецидивирующего ВВК является флуконазол, что связано с высокой чувствительностью большинства дрожжевых грибов рода *Candida* к этому антимикотику. Результаты рандомизированных исследований показали одинаково высокую эффективность как местного, так и системного применения антимикотических препаратов (выше 90%), однако применение коротких схем лечения может приводить к снижению эффективности терапии до 70–80% [62].

Местное применение лекарственных средств позволяет достичь клинического эффекта на 1–2 дня раньше, чем при пероральном приеме, и не имеет побочных эффектов, таких как желудочно-кишечные расстройства, головная боль, сыпь, преходящие нарушения функции печени, которые в ряде случаев

наблюдаются на фоне системной терапии антимикотиками (азолами) [13].

В связи с тем что эффективность перорального и топического применения антимикотиков сопоставима, способ использования противогрибкового препарата определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

Необходимо подчеркнуть, что кремы и суппозитории, используемые для лечения урогенитального кандидоза, изготовлены на масляной основе и могут повредить структуру латексных презервативов и диафрагм. Исходя из этого, следует обсудить с пациенткой возможные небарьерные методы контрацепции (на период лечения).

Таблица 9

Терапия больных неосложненным кандидозным вульвовагинитом

Препарат	Форма, доза, длительность применения препарата
Интравагинальные препараты	
Бутоконазол	2% крем, 5 г, 3 дня
Клотримазол	1% крем, 5 г или 200 мг, влагалищные таблетки однократно, перед сном, 7–14 дней
Клотримазол	100 мг, таблетки, 2 раза в сутки, 3 дня
Клотримазол	500 мг однократно
Миконазол	2% крем, 5 г, 7 дней
Миконазол	100 мг, свечи, 7 дней
Фентиконазол	600 мг, 2 капсулы с интервалом 3 дня
Фентиконазол	1000 мг, 1 капсула однократно
Фентиконазол	2% крем, 5 г, 1–2 раза в сутки, 7 дней
Нистатин	1 таблетка (100 000 ЕД), 14 дней

Окончание табл. 9

Препарат	Форма, доза, длительность применения препарата
Терконазол ^у	0,4% крем, 5 г, 7 дней
Терконазол ^у	80 мг, свечи, 3 дня
Сертаконазол	Суппозитории вагинальные 300 мг однократно
Пероральные препараты	
Флуконазол	150 мг однократно, 200 мг однократно
Итраконазол	200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней

Таблица 10

Препараты для лечения кандидозной инфекции

Действующее вещество	Торговое название	Схема лечения
Бутоконазол	Гинофорт ^а крем	2% крем, 5 г, 3 дня
Клотримазол	Клотримазол ^а Кандид ^а крем	1% крем, 5 г или 100 мг, таблетки, 7–14 дней; 100 мг, таблетки, 2 раза в сутки, 3 дня; 500 мг однократно
Миконазол	Миконазол ^у = Микозон ^а	2% крем, 5 г, 7 дней; 100 мг, свечи, 7 дней
Фентиконазол	Ломексин ^а	600 мг, 2 капсулы с интервалом 3 дня; 1000 мг, 1 капсула однократно; 2% крем, 5, 1–2 раза в сутки, 7 дней
Терконазол ^у	Терконазол ^у Теразол ^у 3 (свечи)	0,4% 5,0 крем, 7 дней; свечи 80 мг, 3 дня вагинально
Флуконазол	Дифлюкан ^а	150 мг однократно таблетки

Окончание табл. 10

Действующее вещество	Торговое название	Схема лечения
Итраконазол	Орунгал*	200 мг однократно таблетки
Натамицин	Пимафуцин*	100 мг свечи 1 раз в сутки, 6 дней
Сертаконазол	Залаин*	Суппозитории вагиналь- ные 300 мг

Схемы лечения

Лечение кандидоза вульвы и вагины

- *Натамицин*, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней;
или
- *Клотримазол*, вагинальная таблетка 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 3 дней или 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней;
или
- *Клотримазол*, крем 1% 5 г 1 раз в сутки интравагинально перед сном в течение 7–14 дней;
или
- *Итраконазол*, вагинальная таблетка 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 10 дней;
или
- *Миконазол*, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней;
- *Тержинан** — препарат с противовоспалительным, противопротозойным, антибактериальным и противогрибковым действием, предназначенный для местного применения в гинекологии.

Действующее вещество в 1 таблетке: нистатин — 100 000 МЕ; тернидазол — 200 мг; неомицина сульфат — 100 мг; преднизалон (в форме метасульфобензоат натрия) — 3 мг.

Противопоказан в I триместре беременности.

- *Эльжина** — противомикробный комбинированный препарат для вагинального применения.

Состав 1 вагинальной таблетки: неомицин сульфат — 65 000 МЕ; орнидазол — 500 мг; эконазол нитрат — 100 мг; преднизалон (в форме натрия фосфата) — 3 мг.

Противопоказан при беременности и лактации.

- *Фентиконазол*, вагинальный крем 7 дней.

При наличии выраженных объективных симптомов кандидозного вульвовагинита следует увеличить длительность интравагинальной терапии препаратами группы азолов до 10–14 дней или увеличить дозу флуконазола: 150 мг перорально дважды с промежутком в 72 ч.

Азоловая структура антимикотических препаратов препятствует синтезу эргостерина (эргостерола), одного из основных компонентов мембраны грибковой клетки, обуславливая тем самым фунгистатический эффект. Непосредственной мишенью для действия азолов является фермент С-14 α -деметилазаланостерол, участвующий в синтезе эргостерола (ему соответствует холестерин человека). Для того чтобы ингибиторы эргостеролового синтеза оказывали свое действие, необходимы их проникновение внутрь грибковой клетки, накопление в достаточной концентрации, перемещение к микросомам, на которых расположен фермент-мишень, и связь с этим ферментом.

Однако известно, что патогенные грибы формируют механизмы устойчивости к азольным соединениям: снижение концентрации препарата в клетке за счет препятствий его поступлению или, наоборот, усиленного выведения из клетки, разрушение или химическая модификация препарата на его пути к мишени, нарушенное взаимодействие с мишенью за счет ее видоизменения или исчезновения. Кроме того, существуют адаптационные механизмы, при

которых количество ферментов-мишеней возрастает до такой степени, что препарата для связи с ними не хватает [55].

Для преодоления устойчивости к азолам в состав антимикотического препарата был введен принципиально новый компонент — бензотиофен, высоколипофильное соединение, облегчающее проникновение лекарственного препарата в эпителий. Относительно новый эффективный антимикотик сертаконазол, обладающий структурным сходством с аминокислотой триптофаном, легко встраивается в клеточную мембрану, и в результате взаимодействия вещества с липидами мембраны грибов нарушается ее проницаемость. Это провоцирует разрыв плазматической мембраны грибковой клетки, приводящий к ее гибели. При этом клинический эффект проявляется при однократном введении и минимальных концентрациях (300 мг) препарата. Спектр противомикробного действия сертаконазола чрезвычайно широк: перекрывает все виды грибов рода *Candida*, другие патогенные дрожжевые грибы *Torulopsis*, *Trichosporon*, *Malassezia (Pityrosporymorbiculare)*, дерматофиты *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, filamentные грибы-оппортунисты *Scopulariopsis*, *Altermania*, *Acremonium*, *Aspergillus*, *Fusarium* [10, 13, 39, 46].

При непереносимости препаратов группы азолов или развитии устойчивости к ним патогенных грибов целесообразно также применение описанного выше антисептика — деквалиния хлорида (Флуомизин[®]), который является четвертичным аммониевым соединением с широким спектром противомикробной и антимикотической активности [35].

Лечение хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза

Лечение хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза проводится в два этапа. Целью

первого этапа является купирование рецидива заболевания. Для этого используются схемы лечения, указанные выше.

При хроническом рецидивирующем урогенитальном кандидозе, вызванном чувствительными к азолам *Candida*, рекомендовано применение топических азольных препаратов курсом до 14 дней или системных антимикотиков:

- флуконазола 150 мг перорально трижды с интервалами в 72 ч;
- натамицина 100 мг интравагинально 1 раз в сутки в течение 6–12 дней (при выявлении *C. non-albicans*).

После достижения клинического и микробиологического эффекта рекомендуется второй этап терапии — поддерживающей, в течение 6 мес одним из препаратов:

- натамицин — вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю;
- клотримазол — вагинальная таблетка 500 мг 1 раз в неделю;
- деквалиния хлорид (Флуомизин*) 150 мг перорально 1 раз в неделю.

При развитии обострений заболевания после отмены поддерживающей терапии менее 4 раз в течение года лечение рецидива проводится по схемам лечения отдельного эпизода. Если обострение развилось более 4 раз за год, следует возобновить курс поддерживающей терапии.

Во время беременности применяют один из перечисленных ниже топических антимикотических лекарственных средств.

- Натамицин — вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 3–6 дней (разрешен к применению с I триместра беременности).
- Клотримазол — вагинальные таблетки 100 мг или 1% крем 5 г 1 раз в сутки интравагинально перед

сном в течение 7 дней (разрешены к применению с II триместра беременности).

- Деквалиния хлорид (Флуомизин*) № 6.

Клинико-лабораторный контроль излеченности рекомендуется проводить через 14 дней после окончания лечения.

Критерии излеченности:

- купирование всех клинических симптомов заболевания;
- отсутствие морфологических признаков кандидоза в окрашенных мазках и при культуральном исследовании;
- нормализация микроценоза влагалища.

По мнению ряда авторов, на фоне стандартной этиотропной терапии с целью сокращения сроков лечения и снижения числа рецидивов ВК, а следовательно, повышения эффективности лечения возможно использовать метод ультразвуковой кавитационной терапии [57].

Метод заключается в орошении воспаленных тканей мелкодисперсной струей лекарственного раствора, обработанного (кавитированного) низкочастотным ультразвуком, что обеспечивает тщательную очистку слизистых оболочек от патологических выделений, разрушение бактериальных пленок, благодаря чему существенно повышается эффективность использования местных интравагинальных лекарственных средств.

Рекомендуемые параметры ультразвуковой кавитационной терапии при лечении ВК с использованием аппарата ФОТЕК серии АК100М: расход лекарственного раствора 100–200 мл/мин, уровень ультразвуковых колебаний — 50 ед., продолжительность воздействия — 3–5 мин, количество процедур на курс лечения — 3–8.

Медикаментозные средства, рекомендованные для кавитации ультразвуком:

- раствор натрия хлорида 0,9% (стерильный изотонический раствор);
- водный раствор хлоргексидина 0,05%.

На правах рекламы

Тактика при неудачах лечения:

- анализ причин, способствующих возникновению или рецидиву заболевания. Возможная смена антимикотической терапии. В случае ВВК, резистентного к стандартной терапии, а также рецидивирующей формы кандидозной инфекции рекомендованы видовая идентификация *Candida*, определение чувствительности к антимикотическим препаратам, а также проведение патогенетического лечения, направленного на исключение факторов, предрасполагающих к поддержанию хронического течения заболевания;
- мультидисциплинарный диагностический поиск для исключения возможных экстрагенитальных причин рецидивирования кандидоза (сахарного диабета, анемии, заболеваний легких и желудочно-кишечного тракта, длительного применения антибактериальных препаратов, глюкокортикоидов, иммунокорректоров и т.п.);
- комбинация системного и местного лечения;
- системная коррекция дисбиотических синдромов.

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) человека является одной из самых распространенных и социально значимых сексуально-трансмиссивных инфекций, способных вызывать онкологические заболевания аногенитальной и экстрагенитальной локализации, такие как аденокарцинома или плоскоклеточный рак шейки матки (РШМ), неоплазии вульвы и влагалища, аногенитальные бородавки или кондиломы (рис. 13, см. цв. вклейку); респираторный папилломатоз гортани и др. [26, 31].

В настоящее время известно около 200 морфотипов ВПЧ. Современная медицина описывает более 70 разновидностей ВПЧ, вызывающих различные заболевания кожи или слизистых оболочек у человека.

В зависимости от степени онкогенного риска ВПЧ делятся на группы:

- ВПЧ низкого онкогенного риска (6, 11, 42, 43, 44 и др.);
- ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 48, 50, 51, 55–57), которые являются основными этиологическими факторами развития плоскоклеточного РШМ, неоплазии вульвы и влагалища. ВПЧ высокого онкогенного риска обнаруживают в 96,4–99,7% образцов опухолевой ткани шейки матки [16].

Развитию РШМ предшествуют рецидивирующие на протяжении многих лет в различных клинических вариантах повреждения эпителия шейки матки — цервикальные интраэпителиальные неоплазии (*cervical intraepithelial neoplasia* — CIN), отражающие последовательные этапы вирусного канцерогенеза.

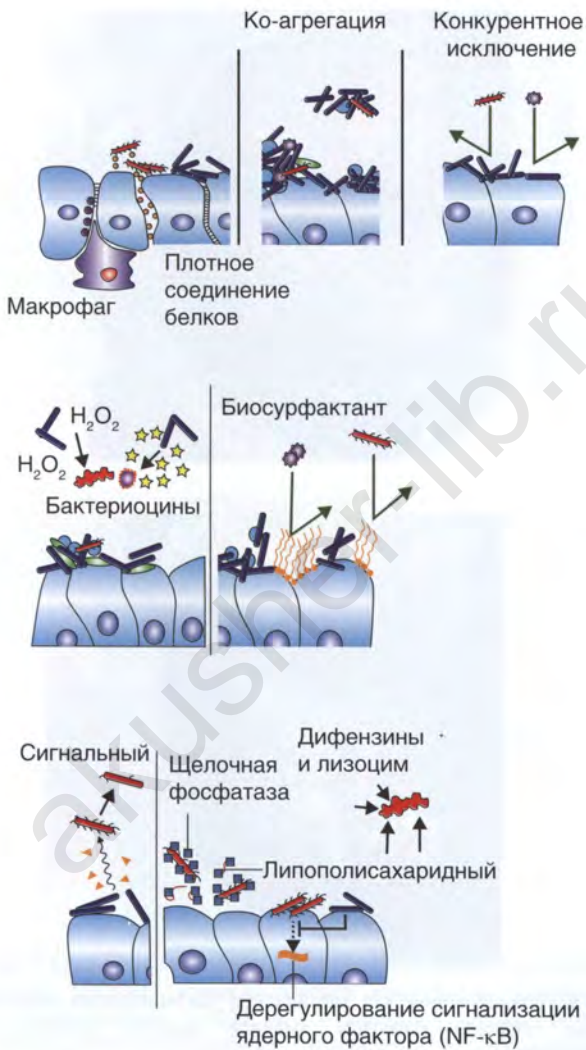


Рис. 2. Полезные свойства лактобактерий, связанные с продукцией антимикробных веществ и моделированием иммунного ответа (Reidetal, 2011; Merk et al., 2005)

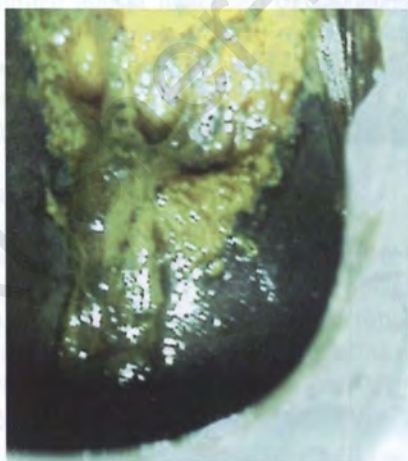
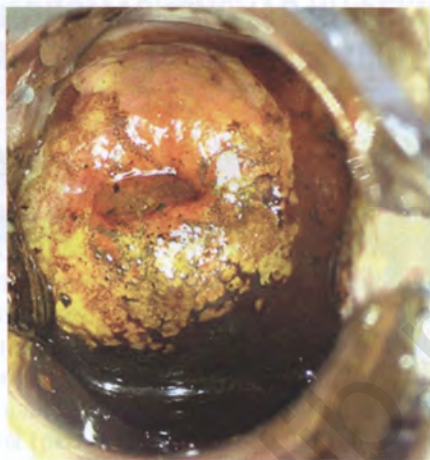
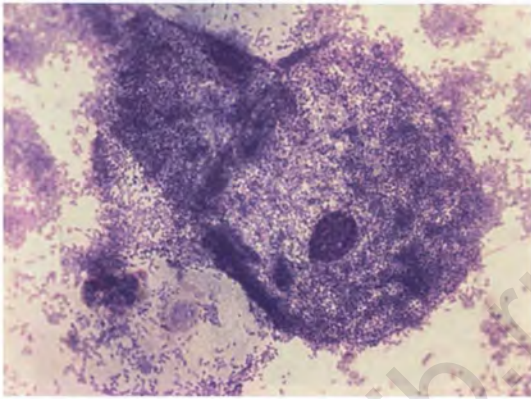
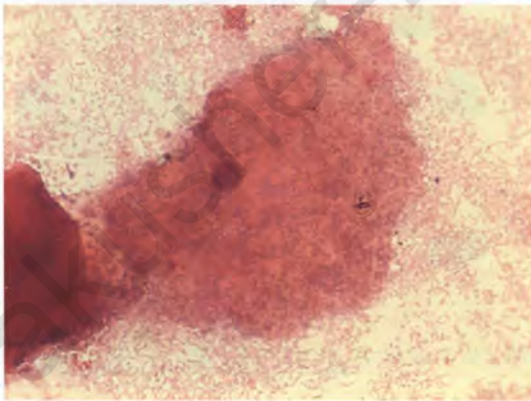


Рис. 6. Кольпоскопическая картина при бактериальном вагинозе. Проба Шиллера (симптом «манной крупы») (собственное наблюдение)

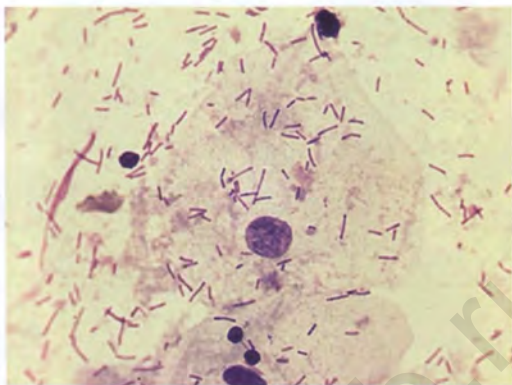


а

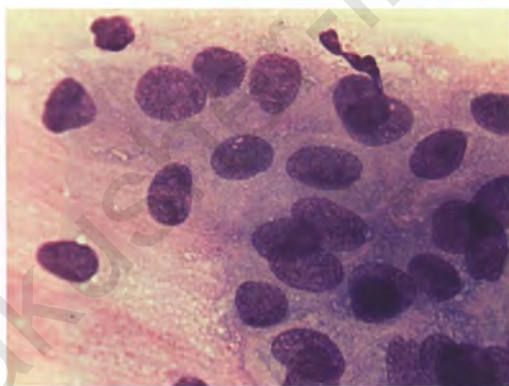


б

Рис. 7. Бактериальный вагиноз. Влагалищный мазок: а — ключевые клетки, обильная коккобациллярная микрофлора. Окрашивание по Романовскому, $\times 1000$; б — ключевые клетки, обильная грамвариабельная микрофлора. Окрашивание по Граму, $\times 1000$



а



б

Рис. 8. Влагищный мазок после лечения, окрашивание по Романовскому, $\times 1000$: а — репродуктивный возраст. Лактобактерии. Клетка плоского эпителия, палочки — лактобактерии; б — постменопауза. Атрофический тип мазка — клетки плоского эпителия глубоких слоев, микрофлора не определяется

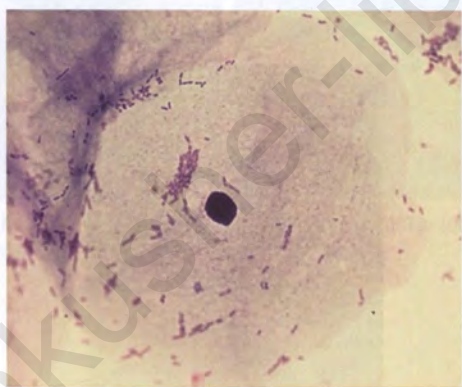
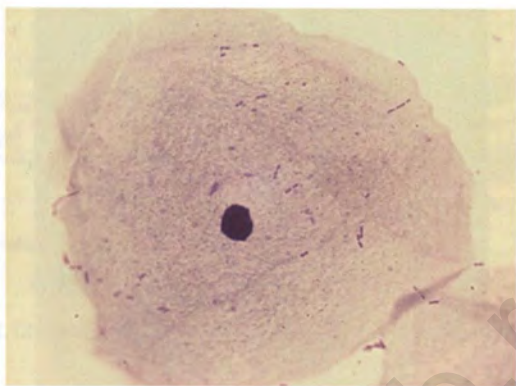
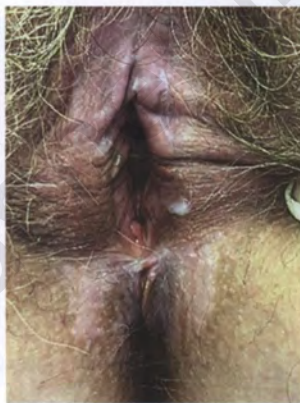


Рис. 10. Клетки многослойного плоского эпителия, лактобактерии Lsg, окраска Май-Грюнвальд. $\times 1000$



а



б

Рис. 11. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз с атрофией и лихенификацией: а — репродуктивный возраст; б — постменопауза

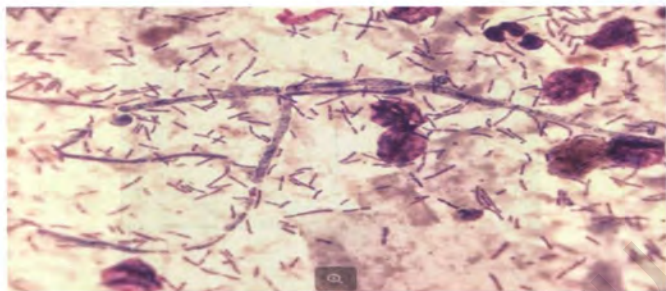


Рис. 12. Споры и мицелии гриба *Candida*. Окраска по Граму, $\times 1000$



Рис. 13. Кондиломы вульвы, надлобковой области (собственное наблюдение)

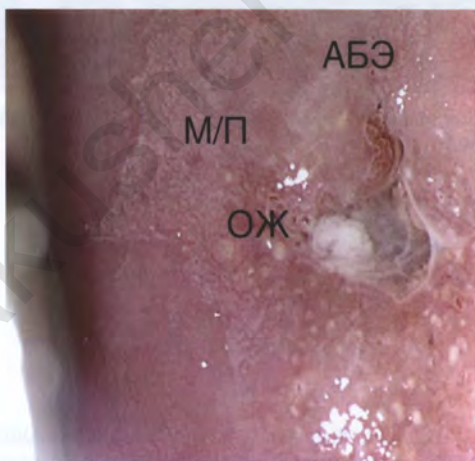
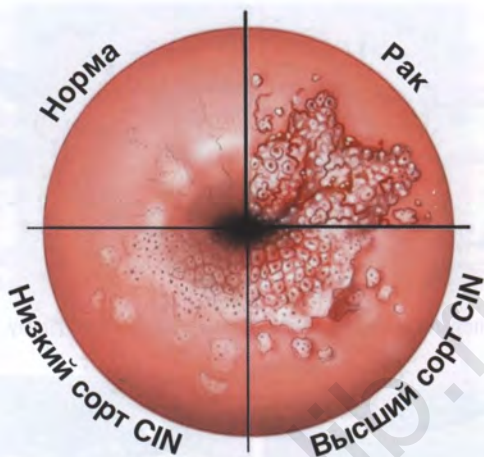
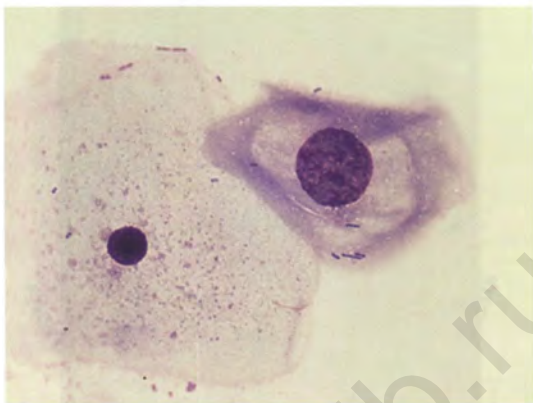


Рис. 15. Кольпоцитологическая характеристика патологических изменений шейки матки: зона трансформации — 3-й тип, ацетобелый эпителий, пунктация (П), мозаика (М), открытые железы (ОЖ) с ороговением, у пациентки с аллергией на йодсодержащие препараты



Рис. 16. Высокоатипичная зона трансформации (ацетобелый эпителий, пунктация, мозаика, йоднегативная зона) (собственное наблюдение)



а



б

Рис. 17. Койлоциты — клетки плоского эпителия с признаками папилломавирусной инфекции. Материал с шейки матки: а — традиционная цитология, окрашивание по Романовскому, $\times 1000$; б — жидкостная цитология, окрашивание по Папаниколау, $\times 400$



Рис. 18. Позитивный, разной степени интенсивности ядерно-цитоплазматический сигнал онкопротеина p16ink4a в диспластических клетках эпителия (окрашивание ядерного компонента в коричневый цвет и цитоплазмы — в синий). Leica DM-1000 с объективами, $\times 10$, $\times 20$ и окулярами, $\times 10$ (собственные данные)



а

б

Рис. 19. а — радиоволновая эксцизия; б — простая (1, 2) и расширенная (3, 4) кольпоскопия через 5 мес после операции и предшествующего ей курса лечения гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицином (Аллокином-альфа*) (собственное наблюдение)

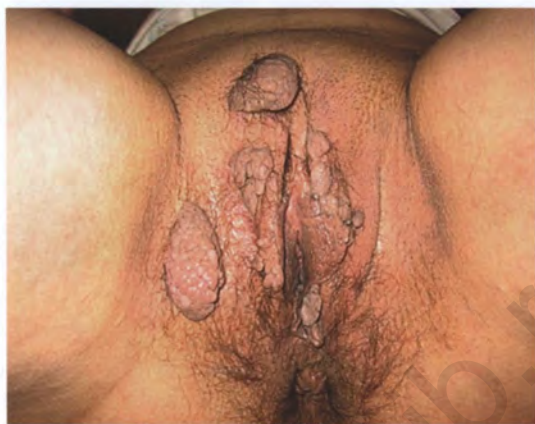


Рис. 21. Беременность 16 нед, кондиломы влагалища и вульвы (собственное наблюдение)



Рис. 23. Генитальный герпес первичный, с множеством билатеральных повреждений слизистой оболочки вульвы (пустулезные высыпания, петехии и экскорации)

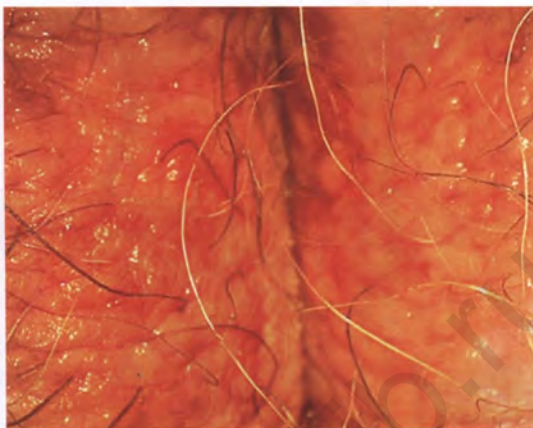


Рис. 24. Герпетический вульвит, атипичное течение (эксориации, петехии)

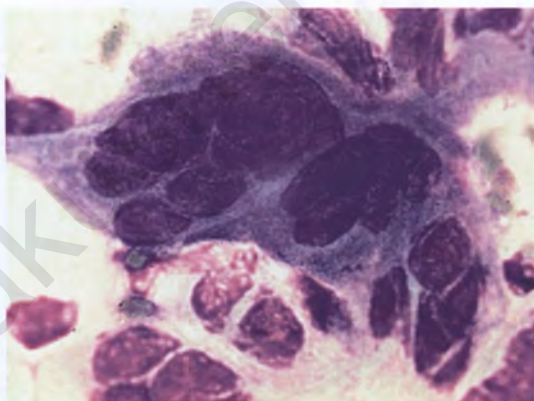


Рис. 25. Многоядерная клетка плоского эпителия с признаками герпесвирусной инфекции. Окрашивание по Романовскому, $\times 1000$



Рис. 26. Абсцесс бартолиниевой железы, кондиломы вульвы, вульвовагинит, хроническая герпетическая инфекция

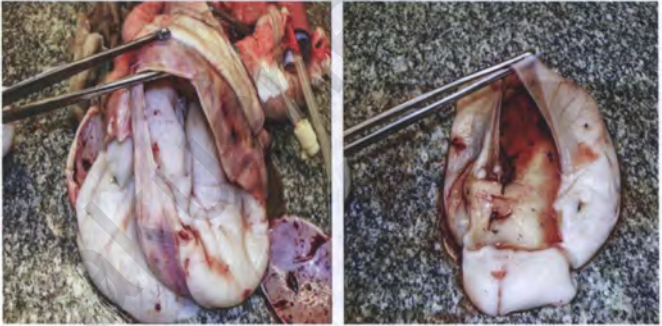


Рис. 29. Тяжелое поражение центральной нервной системы (менингоэнцефалит) на фоне внутриутробной герпесвирусной инфекции



Рис. 30. Ультразвуковые маркеры внутриутробной вирусной инфекции при генитальных инфекциях: а — наличие амниотических тяжей; б — расширение межворсинчатого и субхориального пространства, преждевременное созревание плаценты; в — неиммунная водянка (подкожный отек, плевральный/перикардальный выпот, асцит)

Условно выделяют три степени CIN, соответствующие легкой (CIN I), умеренной (CIN II), тяжелой дисплазии и преинвазивному раку (CIN III).

Если CIN I, относящиеся к легким эпителиальным повреждениям, имеют высокую вероятность спонтанной регрессии (до 60%), то тяжелые повреждения — CIN II–III, включая преинвазивный рак (*carcinoma in situ*), регрессируют редко, имеют высокую вероятность исхода в инвазивный рак (до 37,5%) и требуют хирургического лечения в объеме эксцизии зоны трансформации.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ НИЖНЕГО ОТДЕЛА ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО ТРАКТА

1. *Клинические формы* (видимые невооруженным глазом):
 - экзофитные кондиломы (типичные остроконечные, папиллярные, папуловидные и др.);
 - симптоматические CIN.
2. *Субклинические формы* (невидимые невооруженным глазом, бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом или гистологическом исследовании):
 - плоские кондиломы (типичная структура с множеством койлоцитов);
 - малые формы (различные изменения многослойного плоского и метапластического эпителия с единичными койлоцитами);
 - инвертированные кондиломы с локализацией в криптах;
 - кондиломатозный цервицит и вагинит.
3. *Латентные формы* (отсутствие клинических, морфологических и гистологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ).

4. *CIN* — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения и РШМ:
- *CIN I* — слабая дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них;
 - *CIN II* — умеренная дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них;
 - *CIN III* — тяжелая дисплазия или карцинома *in situ* с койлоцитозом, дискератозом или без них;
 - микроинвазивная плоскоклеточная и железистая карцинома.

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ И ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

1. *Половой путь.* Инфицирование ВПЧ происходит при генитально-генитальном половом акте, мануально-генитальном и орально-генитальном половом контакте. Наличие данного пути передачи инфекции подтверждают следующие факты: возникновение аногенитальных бородавок у полового партнера, инфицирование обоих партнеров одним типом вируса, крайне редкая заболеваемость у женщин, никогда не практиковавших вагинальные контакты, высокий риск заражения с новым половым партнером. ВПЧ-инфекция передается при непосредственном контакте с больным, причем заражение более вероятно при наличии небольших травм в месте инокуляции.
2. *Вертикальный путь.* Доказана повышенная чувствительность эпителия шейки матки к ВПЧ в период беременности.
3. *Бытовой путь.* Возможна передача вируса через нижнее белье, хирургические перчатки, хирургический инструментарий для биопсии и другие

предметы, обсемененные ВПЧ. Медицинский персонал может инфицироваться ВПЧ во время лазерной деструкции генитальных бородавок, вдыхая образующийся дым.

4. Кроме того, инфицирование может произойти *путем аутоинокуляции* или *через предметы*. Чешуйчатый эпителий всех типов может быть инфицирован ВПЧ. Инфицирование ВПЧ может произойти при соприкосновении кожи при генитальном контакте, даже если имел место защищенный половой контакт.

Инкубационный период ПВИ составляет 1–6 мес, максимальное содержание вируса в пораженных тканях обнаруживают на 6-й месяц с момента инфицирования.

Согласно современным исследованиям, основными путями проникновения ВПЧ в организм ребенка являются: перинатальный путь (возможно, трансплацентарная трансмиссия), ауто- и гетероинокуляция, половой контакт. Не исключается возможность не прямой передачи вируса через предметы обихода, однако до настоящего времени риск инфицирования перинатальным и контактно-бытовым путем изучен недостаточно.

Частота *передачи ВПЧ от матери к плоду*, по данным разных исследователей, различается весьма существенно — от 4 до 87%. При этом ВПЧ в течение многих лет может персистировать в клетках слизистой оболочки рта ребенка и являться причиной участвовавшего в последнее время рецидивирующего респираторного папилломатоза гортани. По данным различных исследований, ВПЧ выявляется у 14,6% новорожденных, родившихся у инфицированных матерей. Р. Негмонат и соавт. считают, что хорионический трофобласт является мишенью для ВПЧ и может приводить к прерыванию беременности [14, 18, 31].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Большинство случаев выявления ПВИ у молодых женщин и характерные изменения при цитологическом исследовании разрешаются самостоятельно в течение 1 года (преходящая или латентная инфекция), не оставляя повреждений или наличия ПВИ (рис. 14).



Рис. 14. Адаптировано из: Pagliusi S.R. et al. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccin.* 2004. N 25. P. 569–578.

При наличии ВПЧ в организме более 2 лет развивается персистирующая инфекция, которая и приводит к развитию CIN.

Факторы риска развития ПВИ и РШМ:

- раннее начало половой жизни;
- промискуитет (наличие нескольких половых партнеров);

- молодой возраст;
- курение, злоупотребление алкоголем;
- беременность;
- эндометриоз шейки матки;
- эндогенные факторы (авитаминоз, снижение иммунитета);
- длительный прием комбинированных пероральных контрацептивов ВПЧ-позитивными женщинами.

В настоящее время считается доказанным тот факт, что большинство из этих факторов имеют отношение к репродуктивному здоровью женщин, в частности:

- 1) *к особенностям становления менструальной функции*: раннее или позднее менархе, раннее половое созревание увеличивают риск развития заболеваний шейки матки в 5–7,5 раза;
- 2) *сексуальному анамнезу*: раннее начало половой жизни, чрезмерная сексуальная активность, промискуитет, сексуальные девиации создают условия для инфицирования и усугубляют течение заболеваний;
- 3) *инфицированности женского организма патогенной бактериальной, вирусной инфекцией*. Одинаково значимой в этиологии аденокарциномы и цервикальной плоскоклеточной карциномы признана роль ВПЧ. Показано, что у женщин с *герпесвирусной инфекцией половых органов* наблюдается 2–4-кратное повышение риска последующего развития РШМ, вирус простого герпеса (ВПГ)-2, наряду с ВПЧ, способен индуцировать плоскоклеточную карциному. Особое место отводится ВИЧ. В настоящее время установлено, что РШМ является наиболее часто встречаемой злокачественной опухолью (55%) у ВИЧ-инфицированных женщин, за ним следуют неходжкинские лимфомы и саркома Капоши, системные кандидозы. Среди

болезней, ассоциированных со СПИДом, РШМ занимает 6-е место по частоте. Общеизвестно, что все больные CIN III и РШМ должны тестироваться на ВИЧ-инфекцию;

- 4) *особенностям репродуктивного анамнеза*: ранняя первая беременность и роды, большое число беременностей и родов, травмы шейки матки в родах и во время аборта, гормональные нарушения, применение гормональных контрацептивов в течение 5–9 лет и более у ВПЧ-инфицированных женщин. Установлено, что риск развития плоскоклеточного РШМ достоверно выше у женщин, имеющих 7 родов и более.

Существенное значение имеют и некоторые *социальные и демографические факторы*, например принадлежность к определенной религиозной конфессии, не практикующей циркумцизии, низкий уровень гигиены вообще и половой в частности, курение табака, низкий социальный уровень, нарушение психоинтеллектуального статуса [15, 22, 41, 48].

В настоящее время имеются убедительные данные о высоком риске РШМ у курящих женщин. Отмечается ассоциация курения с ранним началом половой жизни, частой сменой половых партнеров, допускается ко-канцерогенная роль содержащихся в табачном дыме никотина и котинина, обладающих способностью превращаться в канцерогенные агенты (нитрозамины, аминокликаны) в присутствии специфической бактериальной инфекции.

В ряде эпидемиологических исследований показано, что РШМ сравнительно редко поражает мусульманок и евреек, мужья которых подвергались циркумцизии. Этот факт связывают с возможным канцерогенным действием белков смегмы. По мнению других авторов, канцерогены (белки гистон и протамин) содержатся не в смегме, а в

сперме: протамин спермы в культуре тканей вызывает атипию многослойного плоского эпителия шейки матки.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, И ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

В МКБ-10 (1992) заболевания шейки матки представлены следующим образом.

- N72 Воспалительная болезнь шейки матки. Цервицит. Экзоцервицит. Эндоцервицит.
- N80.8 Эндометриоз.
- N84.1 Полип цервикального канала.
- N86 Эрозия и эктропион шейки матки. Декубитальная трофическая язва, выворот шейки матки.
- N87.0 Слабовыраженная дисплазия шейки матки — CIN I.
- N87.1 Умеренная дисплазия — CIN II.
- N87.2 Резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках, — CIN III.
- N88.0 Лейкоплакия шейки матки.
- N88.1 Старые разрывы шейки матки. Спайки шейки матки.
- N88.8 Другие уточненные невоспалительные болезни шейки матки.
- N88.9 Невоспалительная болезнь шейки матки неуточненная.

Существует мнение, что патология шейки матки подобна айсбергу: лишь незначительная часть процессов находится на поверхности и может быть замечена глазом. Рутинный осмотр шейки матки в зеркалах далеко не всегда позволяет выявить наличие патологических изменений. В связи с этим при обследовании больных целесообразно придерживаться

определенной системы, ставшей в настоящее время классической (рис. 15, 16, см. цв. вклейку).

- Сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр.
- Цитологический метод (тест по Папаниколау).
- Расширенная кольпоскопия.
- ВПЧ-тест (качественный и количественный).
- Обследование на урогенитальные инфекции: микроскопия мазка, посев на урогенитальную флору.
- ПЦР-диагностика инфекций, передаваемых половым путем.
- Гистологическое исследование биоптата шейки матки и выскабливание слизистой оболочки цервикального канала.

Цитологический метод. Общеизвестно, что одним из основных методов диагностики заболеваний шейки матки является цитологический метод исследования. Его основной целью служат выявление морфологических особенностей клеток, их взаиморасположение в тканевых комплексах, характеризующих конкретный процесс. Цитологический метод дает возможность оценить структуру и клеточный уровень повреждения тканей, попавших в мазок-отпечаток.

Различают *скрининговое* (при массовых профилактических обследованиях) и *прицельное* (во время проведения кольпоскопии) *цитологическое исследование мазков*.

Основными достоинствами цитологического метода являются: простота, безболезненность и безопасность получения материала, возможность исследования патологического очага в динамике, возможность диагностики злокачественного процесса в самой начальной стадии, оценка состояния клеток в разном жизненном состоянии, экономичность. Кроме того, цитологический метод исследования позволяет определить гормональное воздействие на экзо- и эндоцервикс. Для оценки эстрогенного влияния на

шейку матки также используется стандартизованная классификация по Папаниколау, при исследовании влагалищных мазков — кариопикнотический индекс, индекс созревания (*Maturation index*), представляющий собой численное соотношение парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток.

Недостатком цитологического метода исследования является невозможность установления признаков инфильтративного роста в связи с отсутствием в цитологическом материале тканевого субстрата, это ограничивает диагностические пределы метода.

Мазки для цитологического исследования обрабатываются различными способами. В клинической практике наиболее часто используются гематологические (по Паппенгейму, Романовскому—Гимзе, Лейшману, Май-Грюнвальду) и гистологические (по Папаниколау, полихромным метиленовым синим) методы окраски мазков (рис. 17, см. цв. вклейку) [16, 21, 47].

Эффективность метода исследования колеблется от 79,2 до 96,3% и зависит от количества, качества полученного материала и квалификации цитолога. Цитологический метод не является совершенным, а его ошибки, равные 5—40%, охватывают как безобидную вирусную пролиферацию, так и предраковые состояния. Следует подчеркнуть, что трактовка цитологических мазков практическими врачами в настоящее время сильно затруднена ввиду путаницы в терминологии.

В мировой практике одновременно используются несколько классификаций. В 1989 г. рабочей группой Национального института рака, заседавшей в г. Бетесда (Мэриленд, США), была предложена двухстадийная система оценки результатов цитологического исследования, названная **мэрилендской**, или **Бетесда-системой**. В классификации нет новых терминов, она основана на разной степени плоскоклеточного интраэпителиального повреждения (*squamous*

intraepithelium lesion), вызываемого различными патогенными агентами.

1. Нормальные клетки.
2. Изменения клеток нижней границы — интраэпителиальное поражение.
3. Клеточные изменения: низкой (легкое интраэпителиальное поражение) и высокой (тяжелое интраэпителиальное поражение) степени атипии.

Низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (легкое интраэпителиальное поражение) является проявлением продуктивной вирусной инфекции и включает в себя койлоцитоз и CIN I. *Высокая степень* (тяжелое интраэпителиальное поражение) — истинный предрак, включает CIN II, CIN III и *carcinoma in situ*.

К неклассифицируемым атипичным клеткам плоского эпителия, согласно Бетесда-системе, относятся клетки, не удовлетворяющие критериям изменений той или иной степени злокачественности. В эту категорию не входят атипичные клетки, возникшие на фоне воспаления, атрофии или репарации, так как по мэрилендской системе они являются доброкачественными (табл. 11).

В настоящее время система Бетесда широко используется во всем мире цитологами и клиницистами.

Оценка качества мазка (The Bethesda System):

- **материал полноценный** — мазок хорошего качества, содержащий клетки плоского эпителия, клетки эндоцервикса и/или метаплазированные клетки;
- **материал недостаточно полноценный** — отсутствуют клетки эндоцервикса и/или метаплазированные клетки или клеточный состав скудный;
- **материал неудовлетворительный для оценки** — материал, по которому нельзя судить о наличии или отсутствии патологических изменений шейки матки.

Таблица 11

Сравнение различных морфологических классификаций неинвазивных и инвазивных заболеваний шейки матки

Папаниколау	Дисплазия	CIN	ВПЧ-эффект	Система Бетесда
Класс 1	Норма	Норма		Норма
Класс 2	Атипия	Атипия		Атипические клетки плоского эпителия
Класс 3	Легкая дисплазия	CIN I	Койлоцитоз	Легкое интраэпителиальное поражение
			CIN I	
Класс 4	Умеренная дисплазия	CIN II		Тяжелое интраэпителиальное поражение
	Тяжелая дисплазия	CIN III		
	Карцинома <i>in situ</i>			
Класс 5	Инвазивный рак	Рак		Инвазивный рак

Для получения максимально достоверной информации от проведения исследования следует придерживаться некоторых важных правил: **мазок не следует брать:** ранее 48 ч после полового контакта, во время менструации, в период лечения от генитальных инфекций, после ультразвукового исследования, ранее 48 ч после использования тампонов, спермицидов, раствора уксуса или йода + [калия йодида + глицерола] (Люголя раствора с глицерином^{*}), после вагинального исследования или спринцевания.

Правила забора мазка:

- забор материала из цервикального канала на глубине не менее 2,5 см;
- отдельный забор материала с поверхности шейки матки и цервикального канала;
- для параллельной оценки гормонального статуса (при необходимости) берут соскоб с заднего свода влагалища.

ВПЧ-тестирование. До настоящего времени активно обсуждается целесообразность включения типирования ВПЧ в скрининговые программы, отчасти потому, что остаются нерешенными диагностические проблемы, специфичные для ВПЧ-инфекции, ассоциированной с CIN, к которым следует отнести:

- низкую антигенпрезентацию вирусов и отсутствие виремии;
- элиминацию вируса при адекватной комплексной терапии в течение 2 лет и более;
- медленный и в малом количестве синтез капсидных белков, обеспечивающих иммуногенность;
- нарушение продукции интерлейкинов.

Дискуссии в отношении методов скрининга населения для диагностики РШМ включают 3 основных направления: тест по Папаниколау (большой опыт и много исследований), тест по Папаниколау вместе с ВПЧ-тестом (утверждено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для женщин старше 30 лет в США,

но не принято в других странах) и ВПЧ-тест вместе с кольпоскопией (отдельные исследования в некоторых странах) [12].

Большинство исследователей считают рациональным проведение тестов на ДНК ВПЧ у пациенток с изменениями плоского эпителия низкой степени или неклассифицируемыми атипичными клетками, выявленными при цитологическом исследовании.

Следует признать, что в настоящее время наиболее распространенным методом тестирования ВПЧ является ПЦР. ПЦР с тип- и видоспецифическими праймерами является наиболее чувствительным методом, позволяющим выявлять вирусные последовательности в геноме клеток неоплазий и опухолей шейки матки в 95–100% случаев.

Digene Hybrid Capture II — метод количественного анализа ВПЧ, который позволяет определить критическую концентрацию вируса или вирусную нагрузку, напрямую связанную с потенциалом малигнизации. Метод позволяет определить одновременно всю группу из 13 или 14 наиболее онкогенных типов ВПЧ. Система гибридизации в растворе Hybrid Capture System, благодаря жестким стандартам в контрольных пробах, дает возможность объективного количественного определения ДНК в единице материала и его клинически значимых пороговых концентраций, характерных для CIN (100 000 генокопий/мл, или 1 пг/мл). В настоящее время принято считать, что при показателях уровня ДНК ВПЧ выше этой границы вероятность развития патологического процесса высока, ниже — низка [21, 22, 37].

Во многих странах мира на протяжении многих лет интенсивно разрабатываются эффективные варианты комплексной диагностики ВПЧ-инфекции, включая тотальный скрининг. Многие программы наиболее эффективного скрининга основаны на жидкостной цитологии, предполагающей забор пробы клеточного материала шейки матки в стабилизирующую среду

и при необходимости — иммуноцитохимическое определение повышенной экспрессии гена-супрессора *p16ink4a*. В норме кодируемый этим геном белок *p16ink4a* блокирует вызываемую фактором роста стимуляцию деления клетки за счет угнетения цитокинзависимой киназы, что приводит к нарушению фосфорилирования белка ретинобластомы. В этих условиях белок ретинобластомы связывается с фактором транскрипции E2F, блокирует его митотическую активность и останавливает деление клетки.

При ВПЧ-инфекции ДНК вируса, встроенная в геном хозяина, начинает синтезировать два онкогена — E6 и E7. Онкоген E7 связывается с белком ретинобластомы, препятствуя тем самым ингибированию E2F. Это приводит к неконтролируемому делению клетки и повышенному синтезу белка *p16ink4a*, что может быть зафиксировано с помощью иммуноцитохимической реакции (рис. 18, см. цв. вклейку).

Определение онкобелка *p16ink4a* позволяет выявить ранние стадии возникновения предрака и РШМ, а также дополняет результаты генотипирования ВПЧ или кольпоскопии.

Морфологический метод. Для получения достоверных результатов необходимо проводить прицельную биопсию под контролем кольпоскопического исследования из пораженных участков шейки матки с выскабливанием слизистой оболочки цервикального канала с целью получения небольшого объема ткани влагиалищной части шейки матки, с последующим морфологическим исследованием и окончательной верификацией предполагаемого клинического диагноза.

Основные *показания* для проведения биопсии шейки матки:

- аномальные кольпоскопические признаки;
- слабовыраженные кольпоскопические признаки ВПЧ в сочетании с идентификацией высокоонкогенных типов ВПЧ;

- аномальные результаты цитологического исследования (легкое интраэпителиальное поражение, тяжелое интраэпителиальное поражение) или получение цитограммы, соответствующей 3–5-му классу мазков по Папаниколау.

Противопоказания для проведения биопсии шейки матки в настоящее время стандартизированы и ограничены, по сути дела, двумя состояниями:

- наличием на момент обследования гинекологических и экстрагенитальных острых воспалительных заболеваний;
- выявленной у больной выраженной коагулопатии.

Выскабливание цервикального канала рекомендуется в следующих случаях:

- выявление CIN в биоптате экзоцервикса;
- после удаления полипов цервикального канала;
- при визуальном обнаружении патологических изменений, затрагивающих цервикальный канал;
- при аномальных результатах цитологического исследования цервикального канала (легкое интраэпителиальное поражение, тяжелое интраэпителиальное поражение);
- при неудовлетворительной кольпоскопии в сочетании с ВПЧ и/или аномальными результатами цитологии;
- с целью контроля эффективности проведенного лечения CIN (при подозрении на рецидив).

Считается, что кольпоскопически ориентированная биопсия повышает точность диагностики CIN на 25%. Некоторые авторы рекомендуют брать несколько образцов тканей, особенно при наличии множественных и кольпоскопически неоднородных патологических очагов. Ревизия цервикального канала необходима для исключения предраковых изменений и злокачественной трансформации эндоцервикса [16, 36].

Выраженные аномальные кольпоскопические признаки являются абсолютным показанием для биопсии

шейки матки (независимо от данных ВПЧ-теста). Слабовыраженные кольпоскопические признаки также являются показанием для биопсии при обнаружении высокоонкогенных типов ВПЧ, низкоонкогенных — для взятия мазка на цитологическое исследование.

Уточнение морфологических критериев поражений шейки матки и полноценное гистологическое заключение имеют первостепенное значение для определения рациональной тактики ведения больной и определения прогноза заболевания. Считается, что диагностика 10–15% опухолей и предопухолевых состояний требует применения дополнительных методов исследования: гистохимии, иммуногистохимии, цистохимии и электронной микроскопии, так как гистохимические реакции не являются строго специфичными в определении отдельных клеточных типов опухоли.

Электронная микроскопия во многих случаях может помочь выявить плоскоклеточную, мышечную, железистую и другую дифференцировку в опухолях. Возможность такого анализа значительно расширилась с появлением иммуногистохимии [36].

Инновационные методы исследования. Среди данных методов наиболее часто применяется иммуногистохимический анализ с использованием широкого спектра тканеспецифических, цитоспецифических маркеров, маркеров пролиферации, опухолеассоциированных антигенов, гормонов, ферментов, а также белковых продуктов клеточных онкогенов, генов-супрессоров и др.

Иммуноцитохимическое обнаружение 16 и 18 вариантов ВПЧ в образцах CIN дает возможность квалифицировать такие процессы, как неоплазии с высоким риском развития РШМ.

В качестве иммуногистохимических маркеров наибольшее распространение получили иммунные сыворотки, выявляющие в опухолях рецепторы, ростовые факторы, про- и антиапоптозные факторы P53 и

VCL-2. В развитие плоскоклеточного РШМ могут быть вовлечены повреждения в механизмах контроля процессов гиперплазии эпителия и плоскоклеточной метаплазии, в том числе активация генов супрессоров опухолевого роста P53 и др. Кроме того, известно, что неопластические эпителиальные клетки шейки матки, как и их неизменные предшественники, обладают эстрогеновыми рецепторами. Однако роль эндокринной системы в гистогенезе опухолей и предопухолевых заболеваний шейки матки до сих пор остается малоизученной и является предметом множества мультидисциплинарных дискуссий.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Тактика ведения и основные принципы терапии больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией

При выборе метода лечения ВПЧ-инфекции учитывают возраст, анамнез, соматический статус больной, предшествующую противовирусную терапию, а также локализацию, количество, размеры бородавок, остроконечных и плоских кондилом. Тактика лечения должна быть индивидуальной с учетом переносимости тех или иных методов лечения. Обязательно проводятся терапия других сопутствующих инфекционных заболеваний и коррекция дисбиотических нарушений влагалищного биотопа.

Результаты первого этапа обследования: осмотра, кольпоскопии и ПЦР и/или DIGENE-теста определяют дальнейшую тактику ведения женщин с ПВИ.

При выборе метода лечения доброкачественных процессов и пред-РШМ необходимо стремиться к соблюдению двух основных принципов: обеспечение надежного излечения, предполагающее в том числе предупреждение

рецидивов заболевания, а также рациональное применение органосохраняющих и щадящих методов лечения у женщин молодого возраста.

Консервативное лечение доброкачественных заболеваний шейки матки не должно быть длительным: при неэффективности лечения в течение 1–3 мес и/или рецидиве воспалительных изменений следует прибегать к деструктивным методам лечения.

При выявлении сопутствующей урогенитальной инфекции основу базовой антибактериальной терапии составляют антибиотики широкого спектра действия с высокой способностью проникновения в клетку.

Таким требованиям соответствуют комбинации макролидов последнего поколения с нитроимидазолами, а также защищенных пенициллинов с фторхинолонами II поколения.

Длительность применения любых комбинаций антибактериальных препаратов системного или местного применения в среднем составляет 10–14 дней. Терапию основного воспалительного процесса затрудняет наличие БВ и сопутствующей анаэробной микрофлоры, поэтому целесообразно применять схемы лечения БВ, описанные выше, а также рационально выбирать пробиотикотерапию аутентичными штаммами микрофлоры человека: *Lactobacillus ramnosus*, *Bifidobacterium lactus* (ЭКОБИОН баланс микрофлоры по 1–2 капсулы 1 раз в сутки во время еды 14 дней).

Для профилактики кандидоза на фоне применения антибиотиков необходимо назначение системных или местных антимикотических препаратов. На практике наиболее часто рекомендуются сертаконазол (Залаин*) 300 мг, однократно вагинально, или бутоконазол (Гинофорт*) дважды во время курса антибиотикотерапии.

Учитывая высокую инфицированность женщин патогенными вирусами, препараты противовирус-

ного действия целесообразно включать в комплексную терапию больных с хроническими и рецидивирующими воспалительными заболеваниями малого таза.

В зависимости от клинической картины, при выявлении вирусных агентов в настоящее время применяют *противовирусные* и *иммуномодулирующие препараты*, необходимость использования которых при лечении больных с хроническими инфекционными процессами является доказанной. В Российской Федерации зарегистрировано в качестве лечебных средств большое число препаратов, отнесенных в эту группу (табл. 12). Вопрос о целесообразности включения одного из них в схему комплексной терапии конкретной больной должен решаться индивидуально.

Следует подчеркнуть, что инозин пранобекс имеет наиболее высокий уровень доказательности исследований относительно эффективности и безопасности клинического применения препарата, опубликованных в наиболее авторитетных научных изданиях, включенных в международные базы цитирования. В 2007 г. был представлен метаанализ применения инозина пранобекса, включавший в общей сложности оценку 2369 наблюдений применения монорежима и 3369 — комбинированного назначения инозина пранобекса [65].

Инозин пранобекс является синтетическим комплексным производным пурина. Обладает иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием, используется для лечения ВПЧ, герпесвирусной инфекции 1, 2, 3 (вирус ветряной оспы или варицелла-зостер), 4 (вирус Эпштейна—Барр) и 5-го типа (цитомегаловирус), контагиозного моллюска, комбинированных форм вирусно-бактериальной инфекции.

Таблица 12

Иммуностимулирующие и противовирусные препараты, зарегистрированные в Российской Федерации для лечения вирусных инфекций генитального тракта у женщин

Иммуностимуляторы. Препараты синтетического происхождения	
Альфа-глутамил-триптофан + аскорбиновая кислота + бендазол (Цитовир-3*) порошок, ЗАО МБНПК «ЦИТОМЕД».	
Альфа-глутамил-триптофан + аскорбиновая кислота + бендазол (Цитовир-3*) сироп, ЗАО МБНПК «ЦИТОМЕД».	
<i>Inosine pranobex</i>	
Инозин пранобекс (Гроприносин*), Гедеон Рихтер.	
Инозин пранобекс (Изопринозин*), Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	
<i>поп appropriated</i>	
Аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит*), порошок для приготовления раствора для в/м введения, ООО «СЭЛВИМ».	
Аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит*), суппозитории ректальные 100 мг, ООО «СЭЛВИМ».	
Противовирусные средства	
Аналоги нуклеозидов	Препараты других групп, обладающие противовирусной активностью
<ul style="list-style-type: none"> Для системного применения <p><i>Famciclovir</i> <i>Lamivudine</i></p> <p>Валацикловир (Валтрекс*), ГлаксоСмит Кляйн Трейдинг ЗАО.</p> <ul style="list-style-type: none"> Для наружного применения <p>Ацикловир (Зовиракс*), ГлаксоСмит Кляйн Хелскер АО</p>	<p>Интерфероны <i>Interferon alfa-2b</i> <i>Peginterferon alfa-2a</i></p> <p>Индукторы синтеза интерферонов <i>Tilorone</i></p> <p>Тилорон (Лавомакс*), АО «НИЖФАРМ» Тилорон (Тилорон-СЗ*), ЗАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА» Гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин (Аллокин-альфа*), ООО «АЛЛОФЕРОН»</p>

В настоящее время препарат представлен на российском рынке двумя продуктами: инозин пранобекс (Гроприносин[®]) («Гедеон Рихтер»), инозин пранобекс (Изопринозин[®]) («Тева»).

Данные, полученные при проведении лечения пациенток с CIN I и CIN II свидетельствуют, что при применении инозина пранобекса [Гроприносина[®] («Гедеон Рихтер», Венгрия)], в виде монотерапии инозина пранобексом (Гроприносином[®]) (1 г 3 раза в сутки, 3 курса по 5 дней с интервалом 1 мес) выраженный клинический эффект наблюдался в 88,6% наблюдений, при этом полностью исчезало поражение эпителия экзоцервикса, что было подтверждено кольпоскопически и гистологически. В процессе 6-месячного наблюдения рецидив отмечен только в 1 (2,6%) наблюдении.

При лечении инозином пранобексом (Гроприносином[®]) 115 больных с субклиническими формами ВПЧ-поражений эпителия шейки матки и подтвержденным ПЦР-исследованием вирусоносительством ВПЧ 16 (41%), 18 (25%), 31 (32%), 36 (12%) и 51 (11%) типа, а также их сочетания элиминация вируса через 3, 6 и 12 мес наблюдения отмечена у 111 (96,5%) пациенток [15].

А.И. Давыдов и соавт. [15, 16, 30] изучали отдельные результаты комбинированного лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ. Для деструкции пораженного эпителия шейки матки (1-й этап) использовали дистанционные методы высокоинтенсивной хирургии — углекислотный (CO₂) лазер и аргоновую плазму (PlasmaJet). После хирургического вмешательства назначали инозин пранобекс (Гроприносин[®]) (2-й этап) по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 10 дней с пролонгацией курсов лечения (2 или 3 курса в зависимости от вирусной нагрузки ВПЧ и тяжести CIN) с интервалом 10–14 дней. Спустя 60 дней после завершения комбинированного лечения полная элиминация ВПЧ отмечена в 93,7% наблюдений. Через 3 и 24 мес частота рецидива ВПЧ

у пациенток с полной элиминацией вируса составила 2,1 и 5,9% соответственно, что, по мнению авторов, указывает на высокую эффективность и целесообразность применения последеструктивных методов лечения CIN инозина пранобекса (Гроприносина[★]).

Сравнительное нерандомизированное открытое пострегистрационное исследование, выполненное А.Г. Кедровой и соавт. (59), позволило сделать вывод о высокой клинической эффективности инозина пранобекса (Изопринозина[★]), «Тева» (Израиль), в лечении ВПЧ-ассоциированных изменений эпителия влагалищной порции шейки матки у женщин репродуктивного возраста с цитологическими признаками CIN I и/или кольпоскопическими изменениями эпителия и доказанным вирусоносительством ВПЧ. При контрольном осмотре через 6 мес после окончания курса лечения цитологическая норма была выявлена в 67,4% наблюдений против 35,9% в группе сравнения ($p < 0,05$). Авторы подчеркивают, что оптимальные результаты достигаются при 28-дневном режиме лечения (77,1 против 56,1% при 14-дневном режиме).

Такая же тенденция наблюдалась и при оценке кольпоскопической картины. Отмечено, что после 28-дневного курса лечения инозином пранобексом (Изопринозином[★]) положительная динамика выявлена у 80,9% женщин против 59% в группе сравнения ($p < 0,05$). Молекулярный контроль по ДНК ВПЧ-нагрузке показал снижение вирусной нагрузки или элиминацию вируса после лечения у 77 (86,5%) женщин. По данным авторов, в группе сравнения за 6 мес наблюдения самостоятельная элиминация вируса зафиксирована у 43,6% обследованных, что связано с естественным жизненным циклом вируса и активацией собственной иммунной системы. Однако скорость и эффективность противовирусной защиты были достоверно лучше в группе женщин, принимавших инозин пранобекс (Изопринозин[★]) ($p < 0,05$) [57].

Схема назначения препарата инозин пранобекс (Гроприносин[†], Изопринозин[†]) при ПВИ определена сроками регенерации клеток эпителия шейки матки, который составляет в среднем 28 дней.

Продолжительность курса лечения определяется характером поражения и особенностями течения ПВИ и герпетической инфекции у женщин.

- ПВИ: в качестве монотерапии препарат назначается на протяжении 14–28 дней в дозе 1000 мг 3 раза в сутки.
- Рецидивирующие остроконечные кондиломы: в качестве монотерапии или в комбинации с хирургическим лечением препарат назначается взрослым в дозе 1000 мг 3 раза в сутки. Проводят 3 курса по 14–28 дней с интервалом 1 мес.
- Дисплазия шейки матки, ассоциированная с ПВИ: 2–3 курса по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней с интервалом 10–14 дней.
- Герпетические инфекции.

Острый период: по 2 таблетки 3 раза в сутки, 5–10 дней до исчезновения симптомов заболевания.

Период ремиссии: супрессивная терапия по 2 таблетки 1 раз в сутки 30 дней для уменьшения числа рецидивов.

В настоящее время одним из широко используемых в гинекологии иммуномодулирующих препаратов системного действия является глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид[†]) (АО «Пептек», Россия). Препарат применяется у взрослых в комплексной терапии заболевания по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

В проспективном сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании оценивали эффективность комбинированной терапии хронического цервицита, ассоциированного с ПВИ [14, 26, 30]. При контрольном тестировании через 3 мес после завершения курса лечения было установлено, что в

группе больных, которые получали антибиотики тетрациклинового ряда или макролиды, с последующей криодеструкцией шейки матки ДНК вируса обнаружена у 21,7% пациенток, т.е. эффективность составила 78,3%, в то время как добавление в комплексную терапию глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопида[®]) повысило эффективность лечения до 92%.

При этом у пациенток, использовавших глюкозаминилмурамилдипептид, наблюдалось уменьшение общего количества лейкоцитов и числа живых клеток в цервикальном секрете, отмечено повышение активности и интенсивности фагоцитоза ($p < 0,05$). Вместе с тем показатели спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов достоверно снижались после проведенного лечения, а также уменьшалась лизосомальная активность нейтрофилов по сравнению с ее уровнем до лечения.

В ходе проспективного сравнительного плацебо-контролируемого исследования изучали влияние глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопида[®]) на иммунный статус и клиническое состояние больных ВПЧ-инфекцией шейки матки. Основную группу составили пациентки, в состав комплексной терапии которых был включен глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид[®]) (1 мг 1 раз в сутки 10 дней до лазерной вапоризации). Клиническое выздоровление и отсутствие ДНК ВПЧ при ПЦР-тестировании наблюдались у 90% женщин, получавших глюкозаминилмурамилдипептид, с последующей лазерной вапоризацией патологически измененных участков вульвы и шейки матки, и только у 65% из группы сравнения, получавших плацебо и лазерную вапоризацию. Рецидив кондилом в 2 раза реже наблюдался в группе больных, которым в состав комплексной терапии был включен глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид[®]). После лечения глюкозаминилмурамилдипептидом

у больных с положительным клиническим эффектом нормализовались показатели как системного, так и местного иммунитета: увеличилось число CD3⁺CD4⁺, Т-лимфоцитов и повысились уровни sIgA и IgA в слизи цервикального канала [30].

При оценке эффективности терапии глюкозаминилмурамилдипептидом после химической деструкции очагов ВПЧ-инфекции шейки матки в проспективном сравнительном открытом исследовании в параллельных группах у всех пациенток, получавших, помимо солковагина, терапию глюкозаминилмурамилдипептидом (Ликопидом[®]), кондиломы и участки ацетобелого эпителия визуально не определялись. Через 6–8 нед после окончания комбинированного лечения не было выявлено ДНК ВПЧ методом ПЦР, что указывает на подавление репликации ВПЧ. При контрольном осмотре через 6 мес ни в одном наблюдении не обнаружено рецидивов роста кондилом.

На протяжении первого года после лечения рецидивы заболевания отмечены у 7,1% пациенток этой группы. По сравнению с показателями до начала исследования в группе получающих глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид[®]) достоверно увеличились число лейкоцитов, доля сегментоядерных нейтрофилов, содержание IgA, IgG, IgM в плазме крови [56].

Еще одним современным препаратом, обладающим комбинированным механизмом как прямого антивирусного, так и иммуномодулирующего действия, для применения которого не требуется обязательное проведение иммунологических исследований, является гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин (Аллоферон[®]). Действующим веществом препарата служит цитокиноподобный 13-аминокислотный олигопептид гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гисти-

дил-глицил-валил-гистидил-глицин (Аллоферон[®]), получаемый методом пептидного синтеза. Молекула гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин (Аллоферона[®]) выделена из гемолимфы так называемой «хирургической личинки» — личинки насекомого семейства *Calliphoridae* [36].

Прямое противовирусное действие препарат оказывает через блокирование стадии трансляции и разрушения информационной РНК вируса [21, 22].

В системе общего иммунитета гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин (Аллокин-альфа[®]) вызывает:

- индукцию интерлейкина-18 с каскадной активацией и количественным увеличением НК-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD16⁺;
- индукцию интерферона- γ и, как следствие, дифференцировку иммунного ответа по противовирусной схеме (клеточная дифференцировка Т-хелперов I-го типа);
- стимуляцию и повышение функциональной активности плазменных нейтрофилов;
- снижение экспрессии гена ингибирующего цитокина трансформирующего фактора роста- β 1 на фоне ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, что является дополнительным механизмом активации противовирусного ответа Т-регуляторных клеток иммунной системы.

Многочисленными исследованиями показано, что гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин (Аллокин-альфа[®]) высокоэффективен в лечении ПВИ и герпетической инфекции, смешанных (вирусных и бактериальных) инфекций в составе комплексной терапии, а также острого вирусного гепатита В. В терапии герпетической инфекции наиболее эффективен при применении в первую фазу

обострения. Применяется при лечении генитального герпеса (ГГ) и ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки согласно схеме — по 1 мг подкожно через день, 6 инъекций.

Результаты комплексного лечения заболеваний шейки матки с применением гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицина (Аллокина-альфа[®]) показали, что противовирусное лечение должно проводиться обязательно, так как персистенция ВПЧ-инфекции является ключевым фактором развития РШМ. В то же время клиническая эффективность применения препарата значительно повышается при комплексном подходе к лечению больных ПВИ и сочетании противовирусного влияния гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицина (Аллокина-альфа[®]) с деструктивными методами лечения заболеваний шейки матки (рис. 19, см. цв. вклейку; табл. 13).

Проведенные в нашей клинике исследования продемонстрировали, что применение препарата гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицина (Аллокина-альфа[®]) на этапе предоперационной подготовки (6 инъекций подкожно через день) больных репродуктивного возраста с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки способствует регрессу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени и элиминации ДНК ВПЧ при легком интраэпителиальном поражении в 77,4% наблюдений, что позволяет сократить площадь поражения, тем самым уменьшить объем эксцизионного вмешательства или вообще отказаться от него, при условии положительной динамики кольпо- и иммуноцитологических показателей.

По нашим данным, частота рецидивов CIN II после применения комплексного лечения, включающего

проведение эксцизионных методик, и применение гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицина (Аллоферона[®]) в 4 раза меньше по сравнению с пациентками, у которых применяли только эксцизионные методы лечения заболеваний шейки матки (4 и 16%) (см. табл. 13).

Можно полагать, что применение иммуномодуляторов в предоперационном периоде оправдано не только для повышения эффективности лечения высокоонкогенной ВПЧ-инфекции, но и в модели комплексной терапии CIN II–III (тяжелое интраэпителиальное поражение) с целью уменьшения количества реплицирующегося вируса и снижения вирусной нагрузки [36].

По нашему мнению, при адекватной иммуномодулирующей терапии с последующим локальным хирургическим воздействием на область поражения шейки матки динамическое определение онкобелка p16ink4a в совокупности с результатами цитологии и кольпоскопии позволит обеспечить эффективный постэксцизионный мониторинг результатов комбинированного лечения.

Работы сотрудников ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Л.И. Короленковой и В.Д. Ермиловой показали высокую эффективность комбинированного лечения CIN II–III/*carcinoma in situ*. Применение гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицина (Аллоферона[®]) в дозировке 6 инъекций подкожно через день эффективно в предоперационной подготовке больных CIN II–III/*carcinoma in situ* перед процедурой эксцизии зоны трансформации или конизации и приводит к снижению вирусной нагрузки у 71,9%. Уменьшение вирусной нагрузки является отражением лечебного действия на продуктивную ПВИ, инициирующую, сопровождающую и поддерживающую CIN [16, 21].

Таблица 13

Результаты кольпоцитологии и иммуноцитологических исследований после комплексного лечения гистидил-глицил-валил-серил-глицил-глицил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицином (Аллокином-альфа^{*}) в сочетании с эксцизией (n=30)

Цитологическая классификация опухолей и неопухолевых поражений шейки матки Всемирной организации здравоохранения (1973)	Результаты традиционного метода	Результаты жидкостной цитологии	Идентификация биомаркеров p16ink4a
Дисплазия 1 (легкое интраэпителиальное поражение, CIN I)	0	2 (6,66%)	0
Дисплазия 2 (тяжелое интраэпителиальное поражение, CIN II)	14 (46,67%)	17 (56,67%)	10 (33%)
Дисплазия 3 (тяжелое интраэпителиальное поражение, CIN III)	2 (6,66%)	2 (6,66%)	2 (6,66%)

Опираясь на данные многочисленных исследований и собственный клинический опыт, мы рекомендуем придерживаться следующего алгоритма ведения больных с ПВИ (рис. 20).



Рис. 20. Алгоритм ведения больных папилломавирусным поражением шейки матки

Больных с ВПЧ-ассоциированными поражениями половых органов следует предупредить, что данная инфекция является сексуально-трансмиссивным заболеванием, поэтому обследование и лечение необходимо проводить обоим партнерам, а на период терапии и ближайшие 6–9 мес рекомендовать барьерные методы контрацепции.

Местное лечение вируса папилломы человека. Основные принципы терапии остроконечных кондилом, связанных с вирусом папилломы человека

Местное лечение клинических проявлений ПВИ, как правило, 6-го и 11-го типа направлено на удаление кондилом и атипически измененного эпителия, с применением различных видов химических коагулянтов, цитостатиков и физиохирургических методов лечения, однако частота рецидивов остроконечных кондилом остается высокой — от 30 до 70%. Поэтому после удаления папилломатозных разрастаний для профилактики рецидива ПВИ целесообразна местная и общая терапия противовирусными препаратами, индукторами интерферона, неспецифическими иммуномодуляторами.

Цитотоксические методы лечения

- *Подofilлин[®]* — 10–25% раствор. *Подofilлотоксин* — 0,5% раствор или гель Смола с цитотоксическим действием. Раствор наносится на патологически измененный участок, смывается через 4–6 ч с интервалом 3–6 дней. Курс лечения — 5 нед.
- *Подofilлотоксин (Кондилин[®])* — 0,5% раствор, аналог подофиллотоксина, наносится аппликатором на пораженные участки, избегая попадания на здоровую кожу 2 раза в сутки, курс лечения — 3 дня.

- *Ферезол*^{*} — смесь 60% фенола и 40% трикрезола^в. Обработка кондилом проводится 1 раз в 10 дней до клинического эффекта.
- *Фторурацилл* — 5% крем. Цитотоксический препарат для лечения кондилом. Применяют 1 раз в сутки на ночь в течение 10 дней.

Препараты с цитотоксическим, антимиотическим механизмом действия не применяют для лечения перианальных, ректальных, уретральных, вагинальных и цервикальных бородавок.

Возможны побочные реакции — рвота, тошнота, мокнущие дерматиты. Не рекомендуют наносить препарат на площадь более 10 см². Препараты противопоказаны беременным и детям.

Химические деструктивные методы терапии

- *Солкодерм*^{*} — смесь органических и неорганических кислот. Наносится на пораженный участок аппликатором после обработки спиртом. Одновременно обрабатывается площадь до 4–5 см. Перерыв между сеансами 1–4 нед. Возможно применение препарата для лечения ПВИ вульвы и промежности у беременных.
- *Эпиген, спрей*, — основное действующее вещество глицирризиновая кислота, обладает противовирусным, противозудным, иммуномодулирующим, интерферогенным действием. Лечение проводится путем орошения поверхности элементов 6 раз в сутки в течение 7 дней. При локализации бородавок во влагалище препарат можно применять с помощью вагинальной насадки 3 раза в сутки в течение 5 дней. Оставшиеся элементы удаляют методами физической или химической деструкции, после чего проводится повторный курс обработки эпителизирующихся участков эпигеном.
- *Трихлоруксусная кислота*^в — 80–90% раствор. Препарат вызывает локальный коагуляционный

некроз. Рекомендуют при нерезко выраженных остроконечных кондиломах и генитальных бородавках. Возможно назначение беременным. Курс лечения 6 нед: одна аппликация в неделю. Препарат наносится только на измененную поверхность, следует избегать попадания на здоровые ткани. Эффективность лечения — 70%. Если после рекомендуемого курса лечения положительной динамики нет, показаны физические деструктивные методы лечения с системным назначением иммунокорректирующих и противовирусных препаратов.

Физические деструктивные методы лечения

- *Диатермокоагуляция* противопоказана при наличии кардиостимулятора у пациентки или нарушения сердечного ритма органического генеза. Оставляет грубые рубцы на коже и слизистых оболочках.
- *Лазеротерапия* — удаление образований с помощью высокоэнергетического лазера, проводится как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Лазеровапоризация шейки матки производится без предварительного обезболивания на 5–7-й день менструального цикла. Лазеркоагуляция остроконечных кондилом, бородавок проводится также в первую фазу менструального цикла с использованием аппликационной или инфильтрационной анестезии. Лечение крупных элементов, остроконечных кондилом и бородавок проводится по частям многократными сеансами. Относительным противопоказанием к применению CO_2 -лазера в амбулаторных условиях являются геморрагические синдромы — болезни Виллебранда и Верльгофа.
- *Радиоволновая хирургия* — удаление новообразований с помощью высокочастотной радиоволны. Эффект разреза достигается без физического

мануального давления и нагревания. В режиме электродиссекции рекомендована для удаления остроконечных кондилом вульвы, влагалища, аноректальной области. В режиме электрокоагуляции — для удаления генитальных бородавок, плоских кондилом шейки матки, дисплазий. Площадь обработки не должна превышать 5 см². **Метод относительно противопоказан для проведения в амбулаторных условиях у больных с тромбогеморрагическими синдромами.**

- **Криодеструкция** — удаление остроконечных кондилом и бородавок с помощью жидкого азота при охлаждении тканей до -120°C . Метод криодеструкции обеспечивает гибель патологически измененных клеток путем образования вне- и внутриклеточных кристалликов льда, с последующим некрозом ткани, а также активации гуморального и клеточного иммунного ответа макроорганизма на криовоздействие. Эффект достигается однократной аппликацией криозондом (криоспреем) с экспозицией 10–12 с. При необходимости через 1–2 нед проводят повторную процедуру. Криодеструкция рекомендуется при ограниченном количестве мелких элементов (4–5), площадь обработки не должна превышать 5 см². Рекомендуется местная анестезия, особенно если у больного более двух бородавок. Противопоказана для лечения влагалищных остроконечных кондилом, так как имеется высокий риск перфорации слизистой оболочки.
- **Ультразвуковая кавитационная ирригация влагалища, аппарат АУЗХ-100-«ФОТЕК» модели АК 101** в частоте 25 КГц [медикаментозные средства и препараты, рекомендованные для кавитации: раствор повидон-йода (Бетадина[®]) в 10% в разведении 1:20 со стерильным изотоническим раствором натрия хлорида].

- Раствор препарата гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицина (Аллокина-альфа^{*}) [1 ампула (1 мг) препарата на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида]. Продолжительность воздействия 3–5 мин, для лечения рекомендуется 3–8 процедур.

Противопоказаниями для эксцизионных методов лечения (физических и хирургических) являются: острые воспалительные заболевания половых органов, злокачественные новообразования, распространенность процесса выше нижней трети цервикального канала, так как невозможно контролировать границы воздействия на ткани. В настоящее время физические методы считаются наиболее эффективными в патогенетическом лечении ВПЧ-инфекции, имеют минимальное число осложнений и противопоказаний.

Неспецифическая противовирусная терапия

- **Полисахариды побегов *Solanum tuberosum* (Панавир^{*})** — раствор в ампулах по 5,0 мл, бесцветный, прозрачный, без запаха. Препарат назначается внутривенно в дозе 5,0 мл с интервалом 48 ч. Курс лечения составляет 5 инъекций (25,0 мл), 0,002% защитный гель полисахариды побегов *Solanum tuberosum* (Панавир^{*}) (биологически активный полисахарид из класса гексозных гликозидов). Применяется местно в качестве монотерапии при ограниченных проявлениях ПВИ и в варианте адъювантной терапии после деструктивного или хирургического лечения для профилактики рецидивов и осложнений, а также быстрой регенерации кожи и слизистых оболочек 2–3 раза в сутки 2–3 нед.
- **Ридоксоловая 0,5% и бонавтоновая 2% мазь** — наносят на пораженные участки, 5–6 раз в сутки в течение 2–3 нед.

- **Индинол** — препарат, производное индинол-3-карбинола, избирательно ингибирует эстрогензависимую экспрессию гена E7, вызывает апоптоз клеток, инфицированных ВПЧ. Препарат выпускается в капсулах в дозе 200 мг. Курс лечения составляет 400 мг/сут в течение 10–12 нед.
- **Фламена** — липосомальный антиоксидантно-фосфолипидный комплекс. Гель Фламена способствует ранней дифференциации фибробластов, восстанавливает ангиотрофику, обеспечивает регенерацию тканей с выраженным противовоспалительным и анальгезирующим эффектом. Препарат способствует активации репаративных процессов в зоне хирургического воздействия с восстановлением ангиотрофики и иннервации поврежденных тканей. Покрытие гелевое с преднаполненным вагинальным аппликатором (3 г), местновагинальное введение № 5–10 в раннем послеоперационном периоде. Минимизирует образование келоидных тканей, снижает риск токсических и аллергических реакций.
- **Глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид[®])**: по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Иммунотерапия

Использование интерферонов в комплексном лечении ПВИ эффективно не только для терапии заболевания, но и для предупреждения клинических рецидивов. Производные интерферонов рекомендуют использовать как до, так и после деструктивных и хирургических методов лечения ПВИ.

- **Гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин (Аллокин-альфа[®])** № 6 подкожно 2 мл через день.
- **Интерферон альфа (Человеческий лейкоцитарный интерферон[®])** в виде аппликаций 14 дней,

инъекции внутрикондиломно или под папиллому [интерферон альфа (Человеческий лейкоцитарный интерферон*) 100–500 тыс. МЕ; до 1 млн МЕ суточная доза]. 3 раза в неделю в течение 3 нед.

- **Свечи интерферон альфа-2b (Реаферон*)** 10 тыс. МЕ или интерферон альфа-2b (**Виферон***) 100 и 500 тыс. МЕ 3 раза в неделю в течение 3 нед.
- **Инозин пранобекс (Гроприносин*)** 500 мг — от 6 до 8 таблеток в сутки в 3–4 приема через равные промежутки времени. Курс лечения от 5 до 14 дней.
- **Интерфероновая мазь** 40 МЕ — наружно 3 раза в сутки в течение 10 дней.
- **Бензокаин + интерферон альфа-2b + таурин (Генферон*)** — 500–1 млн МЕ через день ректально № 10 на ночь.
- **Кольпоцид® CrystalMatrix-FS*** — вагинальный гель, микротубы 5 мл, содержит противовирусный субстрат: пептидогликаны, липотейхоевую и глицирризиновую кислоты — способ применения вагинально в зависимости от выраженности процесса, на ночь вагинально от 5 до 10 дней.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Начиная с 2006 г. приоритетным направлением РШМ наряду со скрининговыми программами является вакцинация против ВПЧ. В России вакцинация против ВПЧ и РШМ была одобрена правительством РФ в 2007 г. Для первичной специфической профилактики заболеваний, связанных с ВПЧ, в мире сертифицировано 3 вакцины: двухвалентная, содержащая антигены ВПЧ 16-го и 18-го типа, четырехвалентная, содержащая антигены ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типа, и девятивалентная, содержащая антигены ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58-го типа.

В России зарегистрировано 2 вакцины: двух- и четырехвалентная. Курс вакцинации рекомендовано проводить до начала полового дебюта; согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения, целевой группой для иммунизации являются девочки и мальчики в возрасте от 9 до 13 лет. При проведении вакцинопрофилактики руководствуются действующими нормативными и методическими документами по иммунизации, национальным календарем профилактических прививок (приказ МЗ РФ № 125 Н от 21.03.2014 г.).

Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Относительные противопоказания: гемофилия, тромбоцитопения или прием антикоагулянтов. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострения хронических болезней являются временным противопоказанием.

Вакцинация при беременности противопоказана. Грудное вскармливание не является абсолютным противопоказанием для вакцинации четырехвалентной вакциной.

Требования к результатам лечения — достижение клинического излечения, снижение вирусной нагрузки, уменьшение числа рецидивов.

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

При беременности повышается риск возникновения и обострения ПВИ (рис. 21, см. цв. вклейку). Кондиломы могут увеличиваться в размерах, вызывая иногда обструкцию родовых путей. Возможно антенатальное или интранатальное заражение плода с развитием папилломатоза гортани и бронхов.

Одним из эффективных методов лечения кондилом у беременных и в детской гинекологии считается

СО₂-лазерная терапия в комбинации с адъювантной терапией интерферонами. Лечение с помощью лазера производят не позже 35 нед беременности. Лазеротерапия позволяет разрушать любые образования локально и под контролем кольпоскопа. Возможно также радиохирургическое иссечение кондиллом кожи и слизистых оболочек, плоских кондиллом шейки матки. Рецидивы ПВИ после деструктивных и хирургических методов лечения составляют 2–15%.

Применение химических деструктивных методов лечения во время беременности ограничено. В связи с риском неблагоприятного воздействия на плод местное применение подофиллина[®], фторурацилла противопоказано. Кондиломы обрабатывают 3-хлоруксусной кислотой 1–2 раза в сутки в течение 3 дней.

Обнаружение ВПЧ-инфекции без вульвовагинальных проявлений не служит показанием для оперативного родоразрешения, **но при наличии вульвовагинальных проявлений в виде кандиломатоза вульвы и/или влагалища целесообразно родоразрешать женщину путем кесарева сечения из-за высокого риска инфицирования новорожденного.**

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Герпетическая инфекция — группа заболеваний, обусловленных ВПГ, характеризуется поражением слизистых оболочек, кожи, центральной нервной системы, других органов и систем человека. Герпетическая инфекция (ГГ), локализованная на наружных половых органах, — *хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем, которое вызывается ВПГ-2 и/или -1 (ГГ по МКБ-10, раздел А.60).*

ГГ в силу распространенности и существенного негативного влияния на качество жизни является одной из значимых медико-социальных проблем в гинекологии и клинической вирусологии, хотя, по статистике, обращаемость в России и странах СНГ к врачам различных специальностей по поводу ГГ не превышает 15% реальной частоты заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В начале 70-х годов прошлого века в Европе и Северной Америке отмечен резкий рост ГГ, к 1980-м годам число впервые выявленных случаев ГГ возросло в 10 раз и составило в Англии и Франции 80, а в США — 178 на 100 тыс. населения.

По сравнению с 1980-ми годами к началу XXI в. число зарегистрированных случаев ГГ возросло в США на 13–40%, в странах Европы — на 7–16%. Наиболее высокий прирост заболеваемости — на 30–40% отмечен в Африке. В настоящее время ежегодно в мире ГГ заболевают около 500 тыс. человек. У большинства из них инфекция остается недиагностированной вследствие частых субклинических и атипичных форм заболевания.

В России официальная статистика ГГ проводится только с 1993 г. За 5 лет (1994–1999), т.е. с момента введения системы учета новых случаев ГГ, заболеваемость возросла более чем в 2 раза: с 7,4 до 16,3 случая на 100 тыс. населения. Учитывая, что у 20–30% больных ГГ в течение первых 2–3 лет от манифестации заболевания развивается его рецидив, общее число таких больных постоянно растет. В Российской Федерации показатель заболеваемости ГГ в 2014 г. составил 14,2 случая на 100 тыс. населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет — 0,1 случая на 100 тыс. населения, у лиц в возрасте 15–17 лет — 8,5 случая на 100 тыс. населения, у лиц в возрасте старше 18 лет — 17,2 случая на 100 тыс. населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, на территории России и стран СНГ от хронической генитальной герпетической инфекции страдают не менее 22 млн человек. Согласно данным отделения гинекологической эндокринологии НЦАП РАМН, при обследовании закрытой популяции в Москве частота инфицирования ГГ у женщин репродуктивного возраста в 1997 г. составила 19,6% [8–10, 12].

ЭТИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОГЕНЕЗ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

ВПГ — облигатный внутриклеточный паразит, принадлежит к α -вирусам семейства герпесвирусов. Герпес — в переводе с греческого «ползучий» — был известен еще в I в. до н.э. и описан римскими врачами, наблюдавшими характерные высыпания на губах. В настоящее время известно, что ВПГ по форме представляет собой правильный двадцатигранник, содержащий 162 капсомера, окруженных липопротеиновой оболочкой. Инвазия вируса в клетку сопровождается снижением синтеза белков, РНК, ДНК, параллельно

с активацией синтеза не менее 50 специфических вирусных белков. Вирус покрыт липидосодержащей оболочкой; размножаясь внутриклеточно, он образует типоспецифичные для него внутриядерные включения. По антигенной структуре ВПГ подразделяются на 2 типа. Геномы вируса I и II типа гомологичны на 50%.

ГГ — наиболее распространенное эрозивно-язвенное заболевание половых органов. ВПГ-1 в основном поражает слизистые оболочки, кожу открытых частей тела (лицо, кожа конечностей, слизистые оболочки полости рта, конъюнктивы) и т.д. ВПГ-2 чаще поражает эпидермис и слизистую оболочку уrogenитального тракта. Являясь облигатным внутриклеточным паразитом, ВПГ отличается от других сексуально-трансмиссивных инфекций пожизненным носительством возбудителя и склонностью к рецидивированию.

В основе патогенеза ГГ лежит универсальный для всех герпесвирусов механизм развития латентной инфекции в чувствительных ганглиях вегетативной нервной системы (рис. 22). Первичное инфицирование сопровождается репликацией вируса в месте инвазии, по мере проникновения возбудителя в ганглии гематогенным и оксоплазменным путем. На пути трансформации от внешнего везикулярного элемента к нервным клеткам регионарного ганглия герпесвирусы трансформируются в безоболочечные частицы. Под воздействием триггерных факторов, стрессовых ситуаций, иммунодефицитных состояний происходят реактивация вируса и манифестация заболевания. Тропизм вируса к эпителиальным и нервным клеткам объясняет полиморфизм клинических проявлений герпетической инфекции.



Рис. 22. Патогенез первичной, латентной и возвратной формы генитального герпеса (Starberry L., 1997)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

Клинические симптомы герпетической инфекции весьма разнообразны — от кратковременных кожных проявлений до полиорганных системных поражений, угрожающих жизни (табл. 14).

Клинические проявления герпетической инфекции находятся в прямой зависимости от следующих факторов:

- от локализации поражений;
- пола (женщины чаще страдают ГГ);
- возраста (пик заболеваемости приходится на 40-летних);
- интенсивности воспалительного процесса;
- вирулентности штамма;
- способности организма к защитным иммунологическим реакциям.

Таблица 14

Характеристика герпесвирусов человека и основных клинических форм инфекции

Герпесвирусы человека	Обозначения	Основные заболевания, ассоциированные с данным типом герпесвирусов
Вирус простого герпеса 1-го типа	ВПГ-1	Лабиаальный герпес. Герпес кожи, слизистых оболочек. Офтальмогерпес. ГГ. Герпетические энцефалиты, пневмониты
Вирус простого герпеса 2-го типа	ВПГ-2	ГГ. Неонатальный герпес
Вирус <i>Varicella zoster</i> (вирус опоясывающего лишая)	ВВЗ (ВОП)	Ветряная оспа. Опоясывающий лишай
Вирус Эпштейна-Барр	ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз. Назофарингеальная карцинома. Лимфома Беркитта
Цитомегаловирус	ЦМВ	Врожденные поражения центральной нервной системы. Ретинопатии. Пневмонии. Гепатиты
Вирус герпеса человека 6-го и 7-го типов	ВГЧ-6 ВГЧ-7	Лимфотропные вирусы (предполагают этиологическую связь вируса герпеса человека 6-го типа с внезапной экзантемой; а вируса герпеса человека 7-го типа — с синдромом хронической усталости)
Вирус герпеса человека 8-го типа	ВГЧ-8	Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей. Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом

При поражении урогенитальной области выделяют три стадии герпетической инфекции урогенитального тракта:

- *1-я стадия* — поражение герпесом наружных половых органов;
- *2-я стадия* — герпетические кольпиты, цервициты, уретриты;
- *3-я стадия* — герпетические поражения эндометрия, придатков матки, мочевого пузыря.

По клинико-морфологическим проявлениям ГГ подразделяется на четыре типа:

- первый клинический эпизод первичного ГГ (в крови отсутствуют антитела к ВПГ);
- первый клинический эпизод при существующем ГГ (наличие антител к ВПГ одного типа, суперинфекция ВПГ другого типа и отсутствие в анамнезе эпизодов ГГ);
- рецидивирующий ГГ (наличие антител к ВПГ и эпизоды ГГ в анамнезе);
- атипичный, бессимптомный.

Атипичный ГГ обнаруживается в 30–60% случаев и характеризуется стертым abortивным течением. Наиболее часто атипичный вариант течения ГГ встречается при хроническом, рецидивирующем варианте инфекции, трудно поддается лечению, нередко является первопричиной нарушений сексуальной и репродуктивной функции у пациентки. Рецидивирующая герпесвирусная инфекция связана с рядом онкологических заболеваний и может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, индуцируя развитие дисплазии и РШМ.

При *типичной форме ГГ* пораженное место припухает, краснеет, на этом фоне появляется везикулярная сыпь. Пузырьки через 1–2 дня вскрываются, образуются мокнущие эрозии, которые в дальнейшем эпителизируются без образования рубцов. Больных беспокоят зуд и болезненность в области поражения,

паховая аденопатия, системные аффекты (лихорадка, общая слабость, головная боль, тошнота). Вирус выделяется в течение 1–3 мес после инфицирования, в основном между 1-й и 3-й неделей. Затем наступает латентный период, интерпретируемый как выздоровление. Эпизоды реактивации латентного вируса приводят к возвратной герпетической инфекции, которая обычно бывает менее тяжелой и ограничивается той же локализацией, что и первичная (рис. 23, см. цв. вклейку).

Различить первичную форму и первую атаку непервичного герпеса трудно. Рекомендуют определять первичный ТГ по наличию трех и более признаков [48]:

- два экстрагенитальных симптома, включая лихорадку, миалгию, головную боль и тошноту;
- множественные билатеральные генитальные повреждения с выраженной локальной болью и гиперемией в течение 10 дней и более;
- персистенция генитальных поражений более 16 дней;
- дистальные ВПГ поражения пальцев, ягодиц, ротоглотки.

Многоцентровые сероэпидемиологические исследования показали большую разницу между распространением серопозитивности ВПГ и клиническими проявлениями заболевания. Для развитых стран Европы наиболее характерна типичная форма рецидивирующего ТГ, в то время как в странах с низким социально-экономическим уровнем развития — атипичное или бессимптомное течение инфекции (рис. 24, см. цв. вклейку).

Таблица 15

**Клинико-вирусологическая характеристика герпетических поражений органов малого таза
(Методические рекомендации № 38 ДЗ г. Москвы «Герпетическая инфекция: клиническая картина,
диагностика, лечение», 2009)**

Локализация очага поражения	Форма ВПГ-инфекции	Клинические проявления	Вирусологическая характеристика
ВПГ-инфекция аногенитальной области: • вульва • шейка матки • цервикальный канал • уретра • анус • мочевого пузыря • ампула прямой кишки	Очаговая форма	Единичные или сгруппированные на эритематозном фоне везикуло-эрозивные элементы аногенитальной области	Выявление ВПГ в очаге поражения вирусологическим, цитологическим, иммуноферментным методами
	Диссеминированная форма	Клинические симптомы хронического неспецифического воспаления малого таза	Выделение ВПГ из отделяемого уrogenитального тракта вирусологическими методами, ПЦР
ВПГ-инфекция верхнего отдела уrogenитального тракта: • эндометрий • тело матки • маточные трубы • яичники	Типичная форма	Клинические симптомы хронического неспецифического воспаления малого таза	Выделение ВПГ из отделяемого уrogenитального тракта вирусологическими методами, ПЦР
	Атипичная форма	Нет клинических признаков воспаления. При микроскопии отделяемого уrogenитального тракта определяются лейкоциты	Выделение ВПГ из отделяемого уrogenитального тракта вирусологическими методами, ПЦР
	Бессимптомная форма	Нет клинико-лабораторных данных, свидетельствующих о воспалительном процессе	Выделение ВПГ из отделяемого уrogenитального тракта вирусологическими методами, ПЦР

ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Алгоритмы диагностического обследования основаны на совокупности клинических и лабораторных тестов. В практической деятельности наиболее достоверными методами лабораторной диагностики ГГ являются:

- **молекулярно-биологический** — детекция вирусного генома методом ПЦР. Метод высокоспецифичен, позволяет обнаружить единичные копии вирусной ДНК в клетках, биологических жидкостях и биопсированных тканях. Основной недостаток — вероятность ложноположительных реакций из-за загрязнения посторонней ДНК исследуемого материала;
- **иммуноморфологический** — выявление антигена ВПГ на биологическом материале (слюна, моча, кровь, цервикальная слизь, отделяемая из везикул на коже и слизистых оболочках) с помощью прямой и непрямой иммунофлюоресценции;
- **серологический** — выявление специфических антител в ВПГ (IgA, IgM, IgG) и антигена методом иммуноферментного анализа. Чувствительность большинства известных иммуноферментных тест-систем для выявления ВПГ-инфекций варьирует в пределах 48–98,7% и зависит от исследуемого материала. Наличие перекрестных антигенных связей между штаммами герпесвирусов требует взвешенной интерпретации результатов лабораторного анализа. Этот метод применяют для выявления антител к ВПГ и оценки их динамики в сыворотке крови беременных. Если в материале крови, взятой в острый период, не обнаруживаются антитела к ВПГ, но появляются через 2–3 нед, то можно говорить о первичной герпетической инфекции. Отсутствие антител к обоим типам ВПГ исключает диагноз

ГГ. В этой группе существует еще один метод, так называемый Western blot analysis — тестирование с помощью твердофазного иммунологического анализа электрофоретически разделяемых белков или полипептидов. Метод высокоточный и позволяет дифференцировать антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2;

- **вирусологический** — выделение вирусов и их верификация в культуре ткани из клинического материала, метод, наиболее достоверный в диагностике ВПГ. Материал для исследования получают путем выделения жидкости из кожных пузырьков и инокуляции в клеточную культуру. Исследуют также соскобы эпителия цервикального канала и уретры, спинальную жидкость, грудное молоко. ВПГ размножается в культуре ткани различного происхождения (диплоидные фибробласты, куриные эмбрионы, клетки Vero). В зараженных культурах вирус вызывает образование гигантских многоядерных клеток, цитопатогенное действие проявляется на 3–5-й день (рис. 25, см. цв. вклейку);
- **цитологический** — для постановки диагноза ГГ необходимо исследовать материал, полученный непосредственно из полового тракта: цервикального канала, уретры, мазки-отпечатки с поверхности пораженных тканей вульвы и аноректальной области и т.д.

При формировании диагноза ГГ на основании клинико-лабораторных данных необходимо учитывать следующее.

- При подозрении на наличие ВПГ-инфекции вирусологическое исследование отделяемого урогенитального тракта проводят 2–3 раза в течение месяца, так как *однократный отрицательный результат не позволяет полностью исключить диагноз ГГ.*

- При бессимптомных формах герпеса и особенно герпетической инфекции внутренних половых органов необходимо исследовать максимальное число образцов биологических материалов: кровь, цервикальную слизь, эпителий эндометрия, перитонеальную жидкость.
- Выявление специфических IgM при отсутствии IgG или 4-кратное увеличение титров специфических IgG в парных сыворотках, полученных у больного с интервалом 10–12 дней, свидетельствует о первичной герпесвирусной инфекции.
- Выявление специфических IgM на фоне IgG при отсутствии роста титров IgG в парных сыворотках свидетельствует об обострении ГГ.

Дифференциальная диагностика герпетической инфекции. При типичном течении клиническая картина герпеса в большинстве случаев позволяет поставить правильный диагноз без привлечения дополнительных лабораторно-инструментальных методов. Затруднения в дифференциальной диагностике могут возникать при атипичных формах ВПГ или других заболеваниях, локализующихся в аногенитальной области (рис. 26, см. цв. вклейку).

Например, мягкий шанкр может напоминать герпетические высыпания в фазе образования эрозий и язв, сопровождающихся болезненностью. Дифференциально-диагностическими признаками являются отсутствие сгруппированных пузырьков, округлые очертания поражений, более выраженная реакция регионарных лимфатических узлов, обнаружение возбудителя мягкого шанкра.

При первичном сифилисе множественные твердые шанкры могут напоминать ГГ. Отличительными чертами являются: инфильтрат в основании, болезненность первичного аффекта, выраженный регионарный паховый лимфаденит, обнаружение бледной трепонемы.

Дифференциальную диагностику ГГ иногда приходится проводить с чесоткой, травматическими поражениями половых органов, контактным дерматитом, стрептококковым импетиго, пузырьчаткой Хейли–Хейли, с болезнями Дарье, Бехчета, Крона.

Особые затруднения в дифференциальной диагностике могут возникнуть при сочетании ВПГ-инфекции и перечисленных выше заболеваний. В таких случаях анамнез заболевания и скрининговые клиничко-диагностические тесты способствуют правильной постановке диагноза. В некоторых сложных случаях целесообразно воспользоваться гистоморфологическими исследованиями.

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ. ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

Несмотря на очевидные успехи в лечении острых фаз наиболее распространенных герпесвирусных инфекций, во всем мире остается нерешенной проблема индивидуальной и популяционной профилактики этих заболеваний. К сожалению, иммуно- и вакцинотерапия не обладают необходимой эффективностью, а химиопрепараты не гарантируют максимальный лечебный эффект герпесвирусной инфекции.

Основными составляющими комплексной терапии герпесвирусных заболеваний на современном этапе являются:

- подавление репликации вирусов с целью ограничения распространения инфекции;
- нормализация иммунного ответа с целью формирования полноценной защиты макроорганизма.

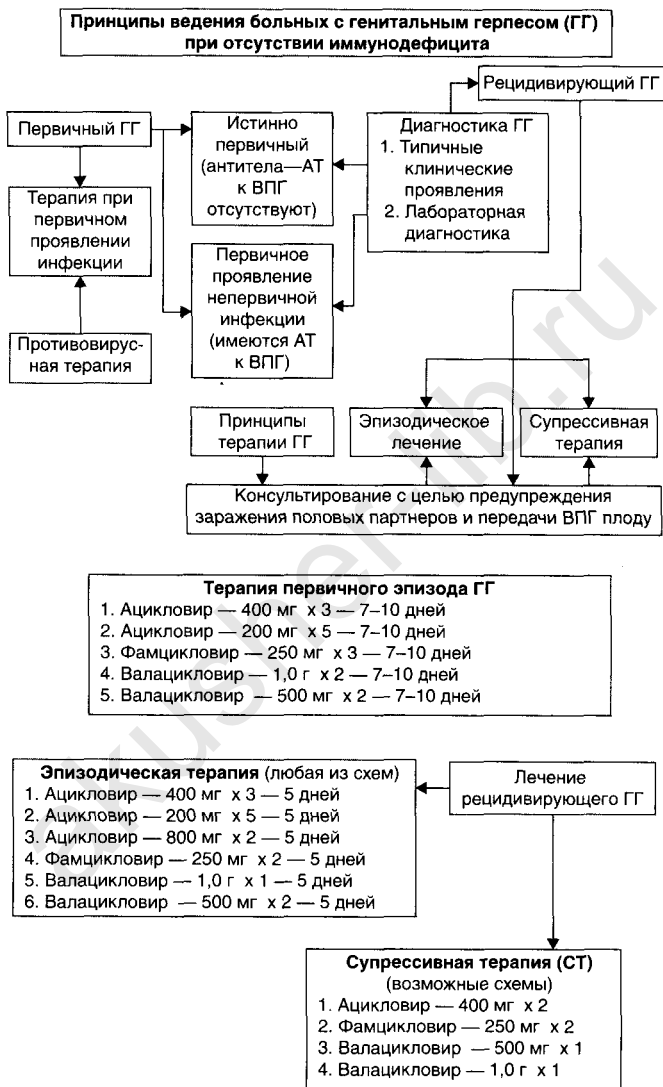


Рис. 27. Алгоритм лечения герпесвирусных заболеваний (Гомберг М.А., 2007)

В связи с этим отечественные герпетологи продолжают создавать комплексные программы лечения тяжелых рецидивирующих герпесвирусных заболеваний (рис. 27). В основе таких программ лежит сочетание или последовательное применение методов химио- и иммунотерапии герпетической инфекции. В России разработано несколько подобных программ, отличающихся друг от друга набором иммуномодуляторов, вакцин и ациклических нуклеозидов, а также последовательностью применения иммуно-, химиотерапии, эфферентных методов лечения [9, 11, 31].

Авторы предлагают разделить все время лечения острых или рецидивирующих герпесвирусных заболеваний, вызываемых ВПГ-1 или ВПГ-2, на 3 этапа.

- **1-й этап.** Лечение в острый (или рецидивный) период — химиотерапия: местные и системные формы ациклических нуклеозидов в течение 5–10 дней в полноценной дозе для подавления репликации герпесвирусов. Применение указанных ниже препаратов позволяет не только купировать острые симптомы болезни, но и предупреждать рецидивы инфекции, уменьшать вероятность их частоты и тяжести клинического течения, снизить вероятность передачи вируса половому партнеру, что в целом улучшает качество жизни пациентов с рецидивирующей формой ГГ (уровень доказательности А).

А. Аналоги нуклеозидов (парентеральное введение):

- ▶ ацикловир 200 мг × 5 раз *per os* 7–10 дней;
- ▶ валацикловир (Валтрекс[®]) 500 мг × 1 раз *per os* 7–10 дней;
- ▶ фамцикловир (Фамвир[®]) 150 мг × 3 раза *per os* 5–7 дней;
- ▶ ацикловир (Герпесин[®]) 250 мг × 4 раза *per os* 7–10 дней.

Местные мазевые аппликации:

- ▶ ацикловир 5% мазь × 4–6 раз наружно 5–10 дней;
- ▶ ацикловир (Виролекс[®]) 3% мазь × 5 раз наружно 7–15 дней;
- ▶ госсипол[®] 10% мазь × 3–5 раз наружно 7–15 дней;
- ▶ интерферон-бета и интерферон-гамма человеческий рекомбинантный (крем) 3 раза 5–6 дней;
- ▶ ацикловир (Цикловир[®]) 5% мазь × 5–6 раз наружно 5–10 дней;
- ▶ эпиген ÷ аэрозоль × 6 раз наружно 5 дней;
- ▶ полисахариды побегов *Solanum tuberosum* (Панавир[®]) гель 5% местно 3–4 раза 5–10 дней.

Б. Аналоги пирофосфата (действуют непосредственно на ДНК-полимеразу вируса, обладают высокой вируснейтрализующей активностью, уменьшая вирусемию):

- ▶ фоскарнет натрия 2,4% мазь 2 раза наружно 15–20 дней;
- ▶ Хелепин-Д[®] 1% мазь 2 раза наружно 15–20 дней.

Необходимо подчеркнуть, что ни один из известных в настоящее время противовирусных химиопрепаратов вне зависимости от дозы и схемы применения не способен элиминировать ВПГ из организма человека.

Несмотря на то что ацикловир используется в клинической практике более 20 лет, и в настоящее время он остается препаратом первой линии в лечении ГГ.

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата при лечении герпетической инфекции, вызванной

ВПГ-1 и -2. Однако его низкая биодоступность (20%) и комплаентность стали причиной разработки препаратов II поколения: валацикловира и фамцикловира. Все три препарата являются аналогами гуанозина и проникают преимущественно в инфицированные вирусом клетки. *Валацикловир* (1-валиловый эфир ацикловира) под действием гидролазы в печени и кишечнике полностью превращается в ацикловир. При пероральном применении его биодоступность в 3–4 раза выше, чем у ацикловира. *Фамцикловир* (пероральная форма пенцикловира); его биодоступность еще выше и составляет 77%. Профиль безопасности всех основных препаратов для лечения ГГ сопоставим.

- **2-й этап.** Лечение в фазе репарации или ремиссии иммуномодуляторами, курсы интерферонов или индукторов их продукции. Длительность этого этапа лечения — от 14 до 60 дней в зависимости от клинико-лабораторных показателей активности заболевания.

Интерфероны и индукторы интерфероногенеза:

- интерлок^ω в/м 5000 МЕ/сут 14 дней;
 - меглюмина акридонацетат (Циклоферон[♦]) 12,5% р-р 2 мл/сут в/м 10–15 дней;
 - полисахариды побегов *Solanum tuberosum* (Панавир[♦]) 0,004% р-р 5 мл в/в медленно с интервалом 48 ч 3–5 дней;
 - глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид[♦]) 1000 мг 3 раза в сутки внутрь или под язык в течение 10 дней;
 - интерферон альфа-2b (Виферон[♦]) 500 000 МЕ ректальные свечи 10 дней;
 - метилурацил 500 мг × 4 раза *per os* 2 нед.
- **3-й этап.** Специфическая вакциноterapia: начинают вакциноterapia не ранее чем через 2 мес после окончания активной фазы заболевания.

Поливалентная противогерпетическая вакцина 0,2 мл внутрикожно 1 раз в 3 дня, продолжительность курса 5 инъекций. Через 2 нед повторить по 0,3 мл внутрикожно 1 раз в 10 дней № 5. Однако следует признать, что эффективной вакцины против ВПГ-инфекций до настоящего времени не создано. Природа ВПГ-инфекций, заключающаяся в локальном поражении с последующим периодом без системной вирусемии, приводит к тому, что даже успешная выработка специфических антител не предохраняет от последующего рецидива.

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Стратегические подходы к антенатальному скринингу ВПГ различны в Европе и в Америке. Достоверная диагностика недоступна рутинными методами обследования, поэтому к вопросу планирования, ведения и особенно прерывания беременности надо относиться весьма взвешенно.

Планирование беременности целесообразно при отсутствии рецидивов ГГ в период предгравидарной подготовки при нормоценозе влагалища, вирусной ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 в половых путях по данным ПЦР, достаточном титре типоспецифических противогерпетических антител и отсутствии рецидивов ГГ у полового партнера.

В целом клиническая картина ВПГ во время беременности имеет те же особенности и тот же спектр тяжести, что и у небеременных.

Первичное инфицирование ВПГ матери во время беременности ассоциируется с внутриутробным инфицированием плода, которое встречается примерно в 5% случаев в популяции (табл. 16).

Таблица 16

Риск передачи возбудителей от матери новорожденному (трансмиссии) при различных видах бактериальных и вирусных вульвовагинальных инфекций (Ramsey, 2004)

Возбудитель	Распространенность (США), %	Трансмиссия	Инфицирование новорожденных P.S. Ramsey, N.R. Chamberlain, 2004–2006, %	
		Анте-/интранатальная		
<i>M. genitalium</i>	До 80	+/+	>50	–
<i>T. vaginalis</i>	2–49	–/–	0	–
CMV	33	+/+	3–15	10
HSV	20	+/+	50	30
<i>Strept. agalactiae</i>	20	+/+	50	47
ВПЧ	5	–/+	5	–
<i>C. trachomatis</i>	5	–/+	50	15
<i>Parvovirus</i>	1	+/-	20	20–40
<i>Hepatitis B/C virus</i>	1 2	+/+ +/+	30 20	25 20
<i>T. gondii</i>	1	+/-	30	15→75
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	–/+	50	–
<i>T. pallidum</i>	0,2	+/+	40	–
<i>Rubella</i>	?	+/-	50	90→25

Вирусным инфекциям вообще и ГГ в частности принадлежит значимая роль в нарушении эмбрио- и органогенеза. Существует три основных пути экспансии ВПГ к эмбриону и плоду:

- *трансервикальный*, когда ВПГ из влагалища и шейки матки проникает через плодные оболочки в околоплодные воды;
- *трансплацентарный*, когда находящиеся в крови матери ВПГ проникают через плаценту;

- *трансовариальный* — проникновение ВПГ из брюшной полости. При диссеминированных формах.

Проявление ВПГ-инфекции у плода определяется сроком гестации, в котором происходит инфицирование, а также путем проникновения возбудителя.



Рис. 28. Ведение беременных с генитальным герпесом

Инфицирование плода ВПГ в I триместре может привести к микро- и гидроцефалии, внутричерепному кальцинозу, катаракте и другим порокам развития органов и систем. Коэффициент самопроизвольных абортс увеличивается после первичной инфекции ВПГ в течение I триместра на 13–34% (Whitley R. et al., 2008).

Инфицирование плода ВПГ в II и III триместрах вызывает гепатоспленомегалию, анемию, желтуху, хориоретинит, синдром задержки роста плода, пневмонию, менингоэнцефалиты (рис. 29, см. цв. вклейку).

Назначение нуклеозидов и их аналогов в III триместре беременности имеет значение только с целью лечения первичной герпетической инфекции или профилактики герпесвирусной инфекции у детей, рожденных от матерей, имеющих в родах локальные клинические проявления ГГ.

Диагностика внутриутробной вирусной инфекции ввиду неспецифичности ее клинических проявлений чрезвычайно трудна. Следует определить наличие факторов риска антенатального инфицирования плода и оценить вероятность их реализации.

В настоящее время к *факторам, влияющим на риск инфицирования плода*, относят:

- тип возбудителя;
- тип инфекции у матери (первичная или вторичная);
- срок беременности и степень повреждения физических и функциональных барьеров у матери;
- генетические особенности иммунной системы плода.

К *факторам высокого риска* относят: истинный первичный эпизод ГГ, а также серонегативных женщин, имеющих партнеров с ГГ.

Факторами низкого риска следует считать: рецидивирующий ГГ и наличие материнских ВПГ-2 антител до беременности.

Предположительный диагноз помогают установить клинико-инструментальные и иммунологические методы обследования:

- оценка состояния здоровья матери, определение наличия вирусоносительства и частоты сероконверсии герпетической инфекции;
- специфический иммунный ответ на экспрессию вируса;

- метаболические сдвиги в организме матери;
- ультразвуковые и другие методы исследования.

По данным ультразвукового исследования выявляются неспецифические эхографические маркеры внутриутробной вирусной инфекции и проводится оценка состояния фетоплацентарного комплекса (рис. 30, см. цв. вклейку).

Патологические изменения амниона, хориона (плаценты):

- неоднородность, изменение эхогенности, утолщение хориона/паренхимы плаценты, изменение контура базальной/хориальной пластины, расширение межворсинчатого пространства и субхориального пространства, преждевременное созревание плаценты;
- много- или маловодие;
- гиперэхогенная взвесь в околоплодных водах;
- наличие амниотических тяжей.

Отечный синдром плода:

- неиммунная водянка (подкожный отек, плевральный/перикардальный выпот, асцит).

Изменение эхогенности органов плода:

- повышение эхогенности перивентрикулярной области, легких, почек, кишечника;
- кальцинаты печечно-селезеночной области.

Оценка ультразвуковой анатомии плода:

- вентрикуломегалия, гидроцефалия, пиелозктазия;
- врожденные пороки развития ряда органов и систем (с учетом пути инфицирования, тропности патогена для органа/системы) доказаны для сифилиса, оспы, краснухи;
- гепатоспленомегалия, увеличение тимуса.

При гематогенном диссеминировании патогена возможны нарушения состояния фетоплацентарной системы:

- внутриутробная задержка роста плода, нарушения гемодинамики, двигательной/дыхательной активности плода.

По нашим данным, частота выявления отдельных перечисленных выше ультразвуковых маркеров внутриутробного инфицирования плода при генитальных инфекциях варьирует от 7,1 до 60,7% (рис. 31).

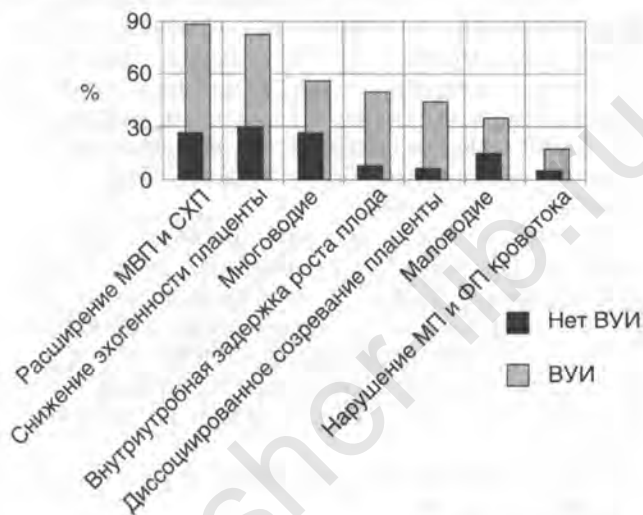


Рис. 31. Частота выявления ультразвуковых маркеров внутриутробной вирусной инфекции при генитальных инфекциях (Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., 2010). МВП — межворсинчатое пространство; СХП — субхориальное пространство; МП — маточно-плацентарный; ФП — фетоплацентарный; ВУИ — вульвовагинальная инфекция

К сожалению, с высокой долей вероятности диагноз можно поставить только при использовании инвазивных методов исследования: биопсии хориона, амниоцентеза, кордоцентеза, сопряженных с высоким риском прерывания беременности.

Лечение беременных противовирусными препаратами определяется клиническими рекомендациями, согласно которым назначение противовирусных лекарственных средств обязательно:

- при первичном (манифестном) эпизоде ГГ;

- во время обострения (обычно назначают с 12 нед беременности);
- для профилактики неонатального герпеса и рецидивов перед родами (с 36 нед беременности).

Передача вируса новорожденным от матери, первый эпизод ГГ у которой был отмечен накануне родов, происходит в 20–50% случаев. Частота его передачи от матерей с повторяющимися эпизодами существенно ниже (около 4%). Однако, учитывая то, что преобладающее большинство активных эпизодов является рецидивами, большая доля общего риска связана именно с ними.

В этих случаях назначают ацикловир или валацикловир (Валтрекс[®]) в стандартных дозировках по схемам эпизодического и профилактического лечения. Применение ацикловира во время беременности не вызывает неблагоприятного воздействия на плод. Лечение рекомендуют только при первичном эпизоде ГГ в последние 4 нед беременности по следующим схемам:

- ацикловир 200 мг — по 400 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней;
- валацикловир (Валтрекс[®]) 500 мг — по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Профилактическое лечение:

- ацикловир 200 мг — по 400 мг 2 раза в сутки от 10 дней и более;
- валацикловир (Валтрекс[®]) 500 мг — по 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней и более.

Самый высокий риск заражения ВПГ отмечен во время родов. До 85% инфицирования приходится на второй период родов при наличии очагов поражения в области вульвы, влагалища или шейки матки либо при бессимптомном выделении ВПГ. Плановое кесарево сечение (желательно до разрыва плодных оболочек во избежание восходящей инфекции) рекомендуют всем беременным, у которых первичный эпизод возник после 34-й недели беременности, так

как в этом случае существует значительный риск вирусывыделения во время родов. Если кесарево сечение проводится на фоне безводного промежутка, превышающего 6 ч, показано назначение ацикловира по профилактической схеме.

Следует подчеркнуть, что даже плановое абдоминальное родоразрешение не может полностью исключить возможность заражения новорожденного.

Клинические проявления ВПГ-инфекции у плода определяются следующими факторами:

- сроком гестации, в который произошло инфицирование;
- механизмом инвазии возбудителя в организм.

Неонатальный герпес в абсолютном большинстве случаев связан с первичной герпетической инфекцией у матери во время беременности. Неблагоприятный для плода исход беременности при герпесвирусных инфекциях наблюдается при гематогенной передаче инфекционного агента.

В 50% случаев *постнатальные проявления ВПГ* протекают в диссеминированной или локализованной форме, а в остальных — в атипичном или бессимптомном варианте.

Диссеминированная форма. Заболевание развивается через 9–11 дней после родов. Поражаются головной мозг, печень, кожа. Характеризуется высокой летальностью: при отсутствии лечения 80% больных погибают, но даже при проведении противовирусной терапии коэффициент неонатальной смертности составляет 15–20%.

Локализованная — неврологическая — форма. Первично-неврологическая форма проявляется у младенцев через 15–17 дней после родов, у 33% из них не обнаруживается кожных проявлений ВПГ. Коэффициент смертности при этой форме при отсутствии лечения составляет 15–17%. Приблизительно у 60% выживших детей сохраняются неврологические

нарушения (детский церебральный паралич, эпилепсия, глухота, слепота, пороки сердца и др.).

Поражение кожи и слизистых оболочек составляет 20%. Данная форма развивается через 10–12 дней после родов. Летальность близка к 0%, однако у 25% младенцев в дальнейшем могут возникать или сохраняться неврологические осложнения.

Таблица 17

Риск передачи инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, плоду

Факторы высокого риска	Факторы низкого риска
1. Истинный первичный эпизод ГГ	1. Рецидивирующий ГГ до беременности
2. Серонегативные пациентки, имеющие партнеров с ГГ	2. Наличие материнских ВПГ-антител до беременности

Поскольку до настоящего времени не существует абсолютных методов профилактики герпетической инфекции во время родов, необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, что, в частности, предполагает проведение серологического исследования мочи, кала, отделяемого из глаз, зева в роддоме и на втором этапе выхаживания. При появлении симптомов ВПГ-инфекции или верификации по данным обследования ВПГ в неонатальном периоде немедленно назначают лечение противовирусными препаратами (ацикловир в дозе 1,5–3,0 г/м² внутривенно в 3 введения).

Герпетическая инфекция приобретает крайне тяжелые формы, если протекает на фоне иммунодефицитных состояний. Именно в этой группе больных впервые в 1982 г. описаны случаи появления штаммов ВПГ, резистентных к ацикловиру. Дальнейшие исследования показали, что частота выделения ацикловир-резистентных штаммов у иммунокомпрометированных пациентов (ВИЧ-инфицированных, больных СПИДом, после пересадки костного мозга,

онкологических больных) составляет примерно 5%. Хотя сообщения о появлении резистентности у больных с нормальным состоянием иммунитета встречаются редко (0,1–0,6%), причем какой-либо корреляции между резистентностью *in vitro* и клиническим прогрессированием не выявлено. Полагают, что механизм развития резистентности ВПГ к ацикловиру связан с появлением мутантных штаммов ВПГ, не способных к выработке тимидинкиназы. Все штаммы, устойчивые к ацикловиру, резистентны к валацикловиру и большинство — к фамцикловиру.

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в лечении ГГ, существующие лекарственные препараты не обеспечивают элиминации вируса из организма. До настоящего времени отсутствуют лекарственные средства системного действия, обладающие длительным периодом полувыведения, способные уменьшить вероятность «прорыва» инфекции в период профилактической (супрессивной) терапии. Вакцинопрофилактика ГГ по-прежнему находится в стадии научной и экспериментальной разработки.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

И.С. Евстигнеева, М.Г. Лутошкина

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (1994), *репродуктивное здоровье — это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов.*

В этой связи разработка методов восстановительного лечения женщин, перенесших вульвовагинальные инфекции, является, безусловно, актуальной. Важная роль в системе лечебных и реабилитационных мероприятий принадлежит методам физической терапии [29].

Механизмы реализации терапевтического эффекта физических факторов и клинические эффекты сложны и многообразны. Цель их применения — потенцирование (в случае предшествующей антибактериальной терапии) и/или обеспечение бактериостатического и бактерицидного эффектов антибактериальных препаратов; противовоспалительное, анальгетическое действие, улучшение регионарного кровообращения, стимуляция регенеративных процессов в области патологического очага и активация защитно-приспособительных реакций организма [43, 44].

Общие противопоказания к применению физических факторов:

- острые воспалительные заболевания;
- активные формы туберкулеза;
- злокачественные и доброкачественные новообразования;
- системные заболевания крови;
- инфекционные болезни;
- тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы;

- печеночная и почечная недостаточность;
- индивидуальная непереносимость фактора;
- гиперпластические процессы эндометрия;
- миома матки, генитальный эндометриоз, требующие оперативного лечения;
- новообразования яичников, требующие оперативного лечения.

Опыт клинического применения физических факторов и результаты научных исследований позволили сформулировать основные принципы физиотерапии в гинекологии и основные методические подходы. В основу выбора метода физиотерапевтического воздействия должен быть положен принцип учета нарушений эндокринного гомеостаза в организме женщины, и основополагающим моментом является характер эстроген-прогестероновых соотношений. Необходимость соблюдения данного принципа продиктована как вариабельностью развивающегося гормонального дисбаланса при различной гинекологической патологии, так и известными особенностями механизма лечебного действия того или иного метода физической терапии, его влиянием на состояние системы гипофиз—яичники с целью предотвращения развития или усугубления явлений гиперэстрогении. Это в определенной степени позволит снизить риск развития гормонально-зависимых образований органов женской репродуктивной системы и избежать ятрогенных эффектов проводимой терапии.

Учитывая сказанное выше, основываясь на опыте научных исследований и клинических наблюдений, целесообразно деление физических факторов на две группы.

- *Первую группу* представляют методы физической терапии, оказывающие стимулирующее влияние на функцию яичников. К этой группе относятся сероводородные, азотно-кремнистые, скипидарные, мышьяковистые, углекислые,

хлоридно-натриевые (высокой концентрации) минеральные воды, лечебные грязи (сопочные, иловые, торфяные), пелоидоподобные вещества (озокерит, парафин, нафталанская нефть и др.), индуктотермия, ультразвук, электрофорез меди, ток надтональной частоты, синусоидальные модулированные, интерференционные токи, низкоинтенсивное лазерное излучение, вибрационная терапия, криотерапия с использованием температур «умеренного холода», классический ручной массаж. С определенной долей условности в данную группу может быть отнесен Zn-электрофорез, учитывая его стимулирующее влияние преимущественно на функцию желтого тела при условии нормоэстрогении. Кроме того, следует учитывать нецелесообразность его применения у больных гиперандрогенией.

- *Вторая группа* включает методы физической терапии, оказывающие нормализующее влияние на гормональную функцию яичников, преимущественно за счет уменьшения явлений относительной или абсолютной гиперэстрогении. Эта группа представлена йодобромными, радоновыми (концентрации 3–6 кБк/л) водами, переменным магнитным полем низкой интенсивности, электрофорезом йода.

Следует отметить, что у больных с гормонально-зависимыми заболеваниями (миома матки, генитальный эндометриоз, мастопатия), не требующими оперативного лечения или после хирургического лечения по их поводу, возможно применение только физических факторов, относящихся ко второй группе. При этом температурный режим лечебных минеральных вод должен быть ограничен рамками индифферентных температур (36 °С).

Сроки начала курса физиотерапевтического лечения должны быть синхронизированы с менструаль-

ным циклом больной, и при отсутствии непреодолимых обстоятельств оптимальными являются 5–7-й день менструального цикла у больных с сохраненным ритмом менструаций. У больных олиго- и аменореей лечение следует начинать, по возможности ориентируясь на циклические предменструальные ощущения (при их наличии) или независимо от последних.

С практической точки зрения важным моментом является тщательная оценка отдаленных результатов лечения. В частности, отсутствие должных эффектов проведенного физиотерапевтического лечения (недостаточно выраженный противовоспалительный, анальгезирующий эффекты, усугубление или развитие нарушений менструальной функции) в определенной мере могут быть признаками доклинической стадии развития той или иной гинекологической патологии. В этих ситуациях необходимо проведение углубленного обследования больной с целью верификации диагноза.

Физические факторы при лечении заболеваний органов женской половой системы применяют в виде общих и местных (вагинальные орошения, ванночки, грязевые влагалишные и ректальные тампоны, полостные методики применения физических факторов) воздействий. Как правило, общие и местные процедуры проводят в один день в следующей последовательности: сначала местные, затем, спустя 10–15 мин, — общие. Местные процедуры обычно проводят (в случаях применения бальнеотерапии) с применением минеральной воды той же концентрации, что и для общей ванны. Полостные процедуры могут применяться и как самостоятельные методы лечебного воздействия при противопоказаниях к назначению общих процедур, плохой их переносимости и отсутствии условий для их проведения. В этом случае их количество увеличивают до 15–16 процедур.

Не умаляя значение общих методик применения физических факторов в формировании клинического эффекта, следует отметить, что в лечении пациенток с вульвовагинальными инфекциями значение и роль местных методик применения физических факторов, в том числе в качестве компонентов комплексного лечения, трудно переоценить.

МЕСТНЫЕ МЕТОДИКИ

Вагинальные орошения лечебными минеральными водами проводят на гинекологическом кресле. Для осуществления процедуры необходим бачок, вмещающий не менее 12 л жидкости, который располагают на высоте 1,5 м сбоку от больной. Используют специальный наконечник с центральным и боковыми отверстиями, изготовленный из стекла или полимерных материалов. Количество жидкости, протекающей через влагалище при замедленном токе воды, должно быть 8–12 л, ее температура 36–38 °С, длительность воздействия — 10–15 мин, на курс 16–18 процедур. Лечение проводят ежедневно или через день, исключая период менструации. При одновременном назначении орошений и общих ванн количество процедур составляет 10–12.

Вагинальные ванночки. Процедуру проводят на гинекологическом кресле. Больная подтягивает бедра к передней брюшной стенке и ставит стопы на подколеники кресла. Во влагалище вводят зеркало Куско и вливают предварительно подготовленную минеральную воду в количестве 250–350 мл так, чтобы она покрывала наружный зев шейки матки. Раствор меняют в течение процедуры 2–3 раза. Температура применяемой минеральной воды 36–38 °С, длительность воздействия — 10–15 мин, на курс 16–18 процедур. Лечение проводят ежедневно или через день, исключая период менструации. При одновременном

назначении вагинальных ванночек и общих ванн количество процедур составляет 10—12.

Вагинальные грязевые тампоны применяют с использованием только свежей, нерегенерированной грязи, очищенной от посторонних примесей. При проведении данной методики используют шприцы или полиэтиленовые ампулы, устройство которых дает возможность дозировать грязь и герметизировать упаковку. Применение грязевых ампул с массой грязи 400—450 г позволяет при необходимости проводить более тугое тампонирование пелоидом сводов влагалища. Иловую грязь нагревают до температуры 38—42 °С, а торфяную — до 40—44 °С. Продолжительность воздействия составляет 15—20 мин. Лечение проводят ежедневно, через день или 2 дня подряд с последующим однодневным перерывом, на курс лечения 12—15 процедур. При одновременном назначении вагинального тампона и аппликационной методики первой проводят влагалищную процедуру, которую осуществляют на кушетке в положении больной лежа на спине. По окончании процедуры грязь удаляют спринцеванием.

Ректальные грязевые тампоны. Перед введением ректального грязевого тампона больная опорожняет мочевой пузырь и кишечник. Тампон вводят больной, находящейся на кушетке в коленно-локтевом положении или на левом боку. Для введения грязевого тампона используют унифицированный шприц со сменными наконечниками для внутривлагалищного грязелечения. Процедуру введения грязи осуществляют медленно для предупреждения позыва на дефекацию. После введения тампона больная ложится на живот, а через 10—15 мин поворачивается на левый бок. Расход грязи 250—350 г, температура 38—42 °С. Грязевый тампон находится в прямой кишке до появления у больной позыва на дефекацию, который наступает обычно через 30—60 мин. Лечение

проводят ежедневно, через день или 2 дня подряд с однодневным перерывом, на курс лечения 12–15 процедур. При назначении ректального тампона вместе с аппликационной методикой вначале осуществляют внутripолостное введение лечебной грязи, затем присоединяют аппликационный метод воздействия.

ПОЛОСТНЫЕ МЕТОДИКИ АППАРАТНОЙ ФИЗИОТЕРАПИИ

Ультрафиолетовое облучение. Влагалищная методика осуществляется с использованием световода (цилиндрического или конического) или тубуса-локализатора с вырезанными по всей его длине большими отверстиями. Лечение начинают с 2 биодоз, увеличивая при каждом последующем воздействии на 1 биодозу (до 10 биодоз). На курс лечения 15 ежедневных процедур.

Ультразвуковая терапия. При вагинальной методике используют влагалищный излучатель (аппарат УЗТ-31), который вводят в задний или боковой свод влагалища. Режим ультразвукового воздействия может быть импульсным или непрерывным, длительность импульсов составляет 10 мс, его интенсивность повышают с 0,4 до 0,8 Вт/см², а продолжительность процедуры — с 6 до 10 мин. Процедуры осуществляют ежедневно, 10–15 на курс лечения.

Магнитотерапия. При влагалищной методике осуществляют воздействие переменным магнитным полем (частота 50 Гц) в непрерывном и прерывистом режимах, используют полостной индуктор. Интенсивность воздействия 10–35 мТл, его продолжительность 15–30 мин. На курс лечения 15–20 ежедневных процедур. При использовании аппарата «Индуктор-2Г» интенсивность воздействия увеличивается с 1,5 (1–2 процедуры) до 3 (с 3-й до конца курса лечения) мТл. Лечение проводят ежедневно, на курс 12–15 процедур. Возможно одновременное проведение вне- и внутripолостного воздействия.

Ультравысокочастотная терапия. При эндоцервикальной процедуре применяют гинекологический комплект к аппарату УВЧ-5-1 «Минитерм». После обнажения шейки в зеркалах в цервикальный канал до внутреннего зева вводят цервикальный (диаметром 3 или 5 мм) электрод. Конденсаторную пластину размером 6×8 см располагают в надлобковой или крестцовой области, чередуя их при четных и нечетных процедурах. Процедуру можно проводить только после удаления гинекологического зеркала. Мощность, поглощенная тканями, составляет 3–5 Вт, что соответствует а- или олиготермическим дозировкам. Воздействие осуществляют в течение 20 мин ежедневно, исключая период менструаций, на курс лечения 10–15 процедур.

Микроволновая (сантиметровая, 2375 МГц) терапия. При влагалищных процедурах используют аппараты «Луч-2», «Луч-3» и «Луч-4». Вагинальный излучатель вводят в один из сводов влагалища, или торец излучателя прижимают к шейке матки без сдавления тканей. Проводят процедуру только после удаления гинекологического зеркала. Интенсивность воздействия доводят до ощущения слабого тепла (3–5 Вт), его длительность — 10–12 мин, на курс лечения 10–15 ежедневных процедур.

При ректальной процедуре используют аппараты «Луч-2», «Луч-3» и «Луч-4». Процедуру проводят на кушетке, положение больной лежа на спине. Ректальный излучатель вводят в прямую кишку на глубину до 6 см. Недопустимо опорожнение кишечника с помощью очистительной клизмы до процедуры ввиду опасности ожога слизистой оболочки прямой кишки. Интенсивность воздействия доводят до ощущения слабого тепла (3–5 Вт), его длительность — 10–12 мин, на курс 10–12 ежедневных процедур.

Микроволновая (дециметровая, 460 МГц) терапия. Вагинальные процедуры дециметровой терапии на

кушетке. При работе с аппаратом «Ромашка» используют внутривлагалищный излучатель (в случае работы с аппаратом «Ранет-ДМВ-20» — внутривлагалищный излучатель диаметром 22 мм), который вводят в один из сводов влагалища, или торец излучателя прижимают к шейке матки без давления на ткани. Проводят процедуру только после удаления гинекологического зеркала. Интенсивность воздействия доводят до ощущения слабого тепла (5–10 Вт), его длительность — 8–10 мин, на курс лечения 10–15 ежедневных процедур [43, 44].

Ректальную процедуру осуществляют с помощью аппарата «Ранет-ДМВ-20» с внутривлагалищным излучателем диаметром 18 мм. Процедуру проводят на кушетке, положение больной лежа на спине. Ректальный излучатель вводят в прямую кишку на глубину до 6 см. Недопустимо опорожнение кишечника с помощью очистительной клизмы непосредственно перед процедурой ввиду опасности ожога слизистой оболочки прямой кишки. Интенсивность воздействия доводят до ощущения слабого тепла (5–10 Вт), его длительность — 8–10 мин. Процедуры проводят ежедневно. Курс лечения 10 процедур.

Дарсонвализация. При полостных процедурах используют вагинальный или ректальный электрод от аппаратов «Искра-2», «Искра-3» или иных, в том числе их портативных аналогов. Мощность воздействия доводят до появления у больной ощущения слабого тепла; его длительность составляет 10–15 мин. Процедуры выполняют ежедневно или через день, на курс 8–10 процедур. Во время выполнения полостных процедур следует помнить о возможности повреждения стеклянного электрода и, соответственно, об опасности травмирования органов и тканей в области воздействия.

Терапия током надтональной частоты. Лечение током надтональной частоты проводят с

использованием аппарата «Ультратон-ТНЧ-10-1» или его аналогов. При влагалищной методике стеклянный электрод вводят в задний свод влагалища. Мощность воздействия доводят до появления ощущения слабого тепла, его длительность — 15–20 мин, на курс 8–15 ежедневных процедур. При ректальной процедуре ректальный электрод вводят в прямую кишку на глубину до 6 см. Используют стабильную методику. Мощность воздействия также доводят до появления у больной ощущения слабого или умеренного тепла, его длительность — 12–20 мин. Курс лечения включает 8–12 ежедневных процедур.

Гальванизация и лекарственный электрофорез. При влагалищной методике воздействия один электрод (площадью до 100–200 см²) располагают в пояснично-крестцовой или надлобковой области (в случае гальванизации — обычно анод). Вторым служит стержневой угольный электрод (например, из комплекта гинекологических электродов к аппарату «Поток-1»), плотно обмотанный ватой (или марлей), предварительно смоченной водой или раствором лекарственного препарата, который вводят в задний свод влагалища. Сила тока — до 5 мА, длительность воздействия — 20–30 мин, на курс лечения 12–15 ежедневных процедур (исключая дни менструаций).

При проведении методики ректального электрофореза раствор медикаментозного препарата вводят в виде микроклизмы. После этого один электрод располагают в надлобковой области, второй — в пояснично-крестцовой. Площадь электродов составляет от 120 до 300 см². Прокладку под электродом, находящимся в пояснично-крестцовой области, смачивают раствором того же лекарственного вещества, которое введено в прямую кишку. Сила тока — до 5 мА, длительность воздействия — 20–30 мин, на курс лечения 12–15 ежедневных процедур (исключая дни менструаций).

Лазеротерапия. Для лечения заболеваний органов женской половой системы применяют низкоинтенсивное лазерное излучение видимого (преимущественно красного — 633 нм) и ближнего инфракрасного спектра (850–950 нм и др.) оптического диапазона. Воздействие осуществляют в различных режимах: красный диапазон назначают в непрерывном или модулированном режимах, инфракрасная лазеротерапия может проводиться в непрерывном, модулированном, но наиболее часто — в импульсном режиме.

Длительность импульса в большинстве аппаратов импульсной лазеротерапии составляет около 100 нс; частота следования импульсов — от 5 до 1500 Гц; мощность излучения в импульсе — обычно от 2–4 до 8–10 Вт. В ряде случаев в лечении гинекологических заболеваний наружное (накожное) воздействие осуществляют с помощью так называемых матриц, при этом общая мощность излучения в импульсе может существенно возрасти и достигать 15–20 и даже до 40–50 Вт.

Особенность лечения с использованием импульсной лазеротерапии заключается в том, что при одинаковой, а часто более высокой ее эффективности по сравнению с воздействием в непрерывном режиме мощность излучения при этом достаточно мала (от 0,01 Вт до 2 мВт) и значительно уступает мощности непрерывного излучения.

Современные технологии лазеротерапии в гинекологии предполагают использование следующих методик лазерного воздействия: местное (непосредственное и проекционное) облучение органов и тканей, воздействие на сегментарно-рефлекторные зоны, лазеропунктуру, неинвазивное надвечное лазерное облучение, внутривенное лазерное облучение крови.

Областями воздействия в режимах местного облучения являются влагалище, матка, придатки матки. Лечение проводят с применением специальных насадок непосредственно на пораженный орган — трансвагинально или на область его проекции — наочно. Для чрескожного воздействия на органы малого таза и усиления биологического и лечебного действия лазерного излучения используют зеркальные отражатели или магнитные насадки. При трансвагинальной методике применяют оптические насадки, которые вводят во влагалище до нужной отметки. Интравагинальные процедуры проводят на гинекологическом кресле, включение аппарата производят только после введения насадки во влагалище. Длительность процедуры обычно составляет 3–5 мин, на курс лечения 7–10 ежедневных процедур. Наружное воздействие лазерным излучением и интравагинальные процедуры могут быть использованы как в качестве монотерапии, так и в составе лечебного комплекса.

Лазерное излучение применяют для воздействия на рефлекторные зоны с целью усиления локального действия процедуры, а также регуляции нарушенных обменных процессов, влияния на адаптивные системы организма, улучшения деятельности сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, нормализации гомеостаза.

Метод надвенозного лазерного облучения используют в гинекологической практике с целью стимуляции местных и общих реакций организма, нормализации гомеостаза, повышения иммунологической реактивности организма и достижения десенсибилизирующего и антистрессорного действия. В основе клинических эффектов данного метода лежат его противовоспалительное, биостимулирующее, антиоксидантное, дезинтоксикационное действие, способность интенсифицировать процессы микроциркуляции,

периферического кровотока, повышение выработки стероидных гормонов яичниками, регуляция соотношений центральных и периферических звеньев системы гипофиз—яичники.

Проведение процедур лазерного надвенного облучения методически и технически не представляет большой сложности. Процедуры проводят чаще в комбинации с другими физиотерапевтическими процедурами местного или сегментарного воздействия. При данной методике воздействие осуществляют в кубитальной области, области подколенной ямки, бедренной вены. Обязательными условиями являются близость расположения облучаемого кровеносного сосуда к поверхности кожных покровов и хорошая его визуализация. Длительность воздействия при проведении процедуры обычно составляет от 5 до 15—20 мин. Излучатель с зеркальной насадкой устанавливают перпендикулярно над областью вены, применяют стабильно-контактную методику воздействия с легкой прессурой. Лечение проводят ежедневно или через день, на курс лечения от 3—5 до 10 процедур.

Криотерапия. Методику местной — вагинальной — криотерапии осуществляют с помощью вагинальных криопакетов объемом 80—100 мл, имеющих температуру от -15 до -13 °С. Криотерапию по вагинальной методике проводят на гинекологическом кресле после опорожнения кишечника и мочевого пузыря. Перед началом процедуры криопакет помещают в презерватив. Начинают процедуру с нескольких прикосновений к наружным половым органам пациентки, затем криопакет вводят во влагалище.

Воздействие проводят по стабильной методике до появления ощущений жжения и покалывания, которые, как правило, возникают через 2—3 мин. После этого следует короткий перерыв до появления легкого чувства тепла, длящийся 1—2 мин. Затем

аналогичное воздействие повторяют, после чего процедура заканчивается. После процедуры больную укутывают одеялом, и она отдыхает, сидя в кресле или лежа на кушетке. Общая длительность криовоздействия остается неизменной на протяжении всего курса лечения. Как правило, после такой процедуры наблюдается снижение температуры слизистой оболочки влагалища до 25–28 °С. Курс лечения состоит из 10–15 ежедневных процедур. Возможно комбинировать местную методику воздействия с наружной, брюшно-крестцовой.

Озонотерапия. Основанием к применению озонотерапии в лечении пациенток с вульвовагинальными инфекциями стал ряд известных и подтвержденных в настоящее время лечебных свойств метода, а именно его антибактериальное, фунгицидное, противовирусное, иммуномодулирующее действия, положительное влияние на процессы микроциркуляции, трофику тканей, активизацию системы антиоксидантной защиты, улучшение обменных процессов. Наиболее часто в гинекологической практике применяются следующие варианты озонотерапии [29].

Местное применение озонированного изотонического раствора натрия хлорида в виде вагинальных ванночек (вариант 1). Для получения озонированного раствора используется установка озонотерапевтическая с деструктором озона УОТА-60-01-«Медозон», с помощью которой методом барботажа озонородная газовая смесь пропускается через флакон емкостью 400 мл со стерильным 0,9% раствором натрия хлорида в течение 3–8 мин для получения необходимой концентрации озона в растворе.

При осуществлении местной методики лечения выполняется вагинальная ванночка. Пациентку укладывают на гинекологическое кресло, во влагалище вводят двухстворчатое зеркало (типа Куско) и вливают свежеприготовленный озонированный

изотонический раствор натрия хлорида с концентрацией озона 4–6 мг/л в количестве 250–350 мл, так, чтобы наружный зев шейки матки был полностью им покрыт. Раствор меняют во время процедуры 2–3 раза. Температура применяемого озонированного изотонического раствора натрия хлорида — 36 °С, длительность воздействия — 10–15 мин, на курс 9–10 процедур. По окончании процедуры озонированный раствор пассивно эвакуируется из влагалища.

Комбинированная методика озонотерапии (вариант 2). Местная озонотерапия в виде вагинальных ванночек с озонированным изотоническим раствором натрия хлорида и процедуры общей озонотерапии в виде внутривенного введения озонированного изотонического раствора натрия хлорида.

Для получения озонированного раствора используется установка озонотерапевтическая с деструктором озона УОТА-60-01-«Медозон», с помощью которой методом барботажа озонкислородная газовая смесь пропускается через флакон емкостью 400 мл со стерильным 0,9% раствором натрия хлорида в течение 3–8 мин для получения необходимой концентрации озона в растворе. Местная методика в виде вагинальных ванночек осуществляется аналогично описанной выше методике — вариант № 1. Затем через 15–20 мин проводят процедуру внутривенной озонотерапии.

Для внутривенной методики используют концентрацию озона в растворе 1,5–3 мг/л. Ввиду быстрого распада озона приготовление озонированного изотонического раствора натрия хлорида производится непосредственно перед выполнением процедуры. При внутривенной методике свежеприготовленный озонированный изотонический раствор натрия хлорида в количестве 200–300 мл вводится капельно в локтевую вену со скоростью 7–10 мл/мин в течение 20–30 мин.

Курс лечения состоит из 4–6 процедур, проводимых 2–3 раза в неделю.

Все перечисленные выше методики, как правило, содержат оптимальные параметры тех или иных физических факторов, превышение которых может вызвать неблагоприятные ответные реакции организма больной. Систематическая оценка реакций организма больной на лечение позволяет в каждом конкретном случае оценить реакции адаптивных систем организма на проводимую терапию.

akusher-lib.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ключевую проблему в диагностике и лечении воспалительных заболеваний вульвовагинального тракта, с учетом и международного опыта, в итоге можно сформулировать так: с одной стороны, большая потребность населения в рациональной диагностике и лечении заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки, а с другой — информационный дефицит и организационные сложности, препятствующие повышению качества медицинской помощи пациенткам. Увеличение частоты рецидивирования заболеваний вульвы и влагалища связано с формированием дисбиотических состояний, которые являются следствием частого и неоправданного использования антибактериальных препаратов, что приводит к значительной медикаментозной нагрузке и общесоматическим побочным эффектам.

Следует также отметить, что нарушения микрофлоры влагалища и развитие цервикальных неоплазий разной степени выраженности связаны с состоянием вагинального микробиоценоза, индивидуальной особенности, восприимчивости биотопа и эпителиоцитов к ВПЧ. Именно поэтому мы, не отрицая возможности эффективной системной антибактериальной терапии, в лечении вульвовагинитов основную роль отводим местному комплексному применению противовирусных и антимикотических препаратов в сочетании с лекарственными средствами иммуномодулирующего и пробиотического действия, а на этапе восстановительного лечения — рациональной физиотерапии.

Внедрение массового цервикального скрининга помогает уже на начальных этапах обнаруживать

предраковые состояния шейки матки, своевременно начинать наблюдение и лечение пациенток.

Алгоритм комплексного обследования и лечения, представленный нами, позволяет определять типы ВПЧ-инфекции, вирусную нагрузку, цитологическую и кольпоскопическую картину, дифференцированно подходить к тем или иным клиническим ситуациям, исключая гипердиагностику, прогнозировать группы риска, с последующим многофакторным пред- и постлечебным мониторингом пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Байрамова Г.Р., Иванова Е.В. Современные возможности эффективного лечения вульвовагинального кандидоза // Акушерство и гинекология. 2012. № 7. С. 84–86.
2. Адгезия микробов к эпителиальным клеткам кишечника. Антибиотики и микроэкология человека. М., 1987. С. 79–82.
3. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов. М., 2011. 20 с.
4. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Коррекция рецидивирующих нарушений биоценоза влагалища у беременных, инфицированных вирусом папилломы человека // Вестник акушера-гинеколога. 2017. № 2. С. 76–81.
5. Березовская Е.С., Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровкова Е.И., Чулкова Е.А., Аракелян Л.А. Биопленки при бактериальном вагинозе // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. № 2. С. 34–36.
6. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.Б., Ленцнер А.А. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // Лабораторное дело. 1986. № 4. С. 210–212. [Brilis V.I., Brilene T.A., Lentsner X.B., Lencner A.A. Technique of studying the microorganisms adhesive process. Laboratornoe delo. 1986. N 4. P. 210–212. (In Russ.)].
7. Буданов П.В., Асланов А.Г., Мусаев З.М., Чурганова А.А. Современный подход к терапии кандидозного вульвовагинита с учетом антимикотической резистентности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013. Т. 12, № 3. 67–71. [Bydanov P.V., Aslanov A.G., Mysaev Z.M., Churganova A.A. A modern approach to the treatment of candidal vulvovaginitis with regards antimycotic resistance // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2013. Vol. 12, N 3. P. 67–71. (In Russ.)].
8. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические

- рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.
9. Герпетическая инфекция: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации № 38. Департамент здравоохранения г. Москвы. 2007.
 10. Гинекология: национальное руководство / Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. // Ипатова М.В., Маланова Т.Б. Медицинская реабилитация в гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 785–797.
 11. Гинекология. Национальное руководство / Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, В.Е. Радзинский, И.Б. Манухин. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1007 с.
 12. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. М.: РОАГ, 2014. 50 с.
 13. Доброхотова Ю.Э. и др. Кандидозный вульвовагинит: состояние изученности проблемы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. № 3. С. 108–111.
 14. Долгушина В.Ф., Телешова Л.Ф., Ахматова А.Н., Абрамовских О.С., Бойко И.В. Клинико-иммунологическое обоснование иммуотропной терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией // РМЖ. 2009. Т. 3, № 57. С. 58–62.
 15. Давыдов А.И. и др. Хирургическое и послеоперационное лечение патологии шейки матки, ассоциированное с вирусом папилломы человека // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, № 1. С. 11–19.
 16. Зарочинцева Н.В. и др. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика). Учебное пособие. М.: изд. МОНИАГ, 2015. 57 с.
 17. Кавитированные растворы в репродуктивной медицине / В.Е. Радзинского, Е.Ю. Глухова. М.: Status Praesens, 2017. 344 с.
 18. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Consilium Medicum. 2014. № 6. С. 88–92.

19. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 472 с.
20. Коджаева М.Х., Подзолкова Н.М., Кулаков А.В., Назарова Е.К. и др. Полиоксидоний в комплексной терапии рецидивирующих инфекций урогенитального тракта // Иммунология. 2002. № 6. С. 376–379.
21. Короленкова Л.И. Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки как результат эффективной предэксцизионной терапии аллокином-альфа // Акушерство и гинекология. 2012. № 4–2. С. 5.
22. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Вовлеченность эндоцервикальных крипт как негативный фактор прогноза интраэпителиальных неоплазий и микроинвазивного рака шейки матки // Вест. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 3. С. 70–76.
23. Летяева О.И., Гизингер О.Р., Зиганшина О.Р. Генитальный герпес: долгосрочные подходы к «пожизненной» инфекции // Клиническая дерматология и венерология. 2013. Т. 11, № 6. С. 61–66.
24. Макаров И.О., Боровкова Е.И. Сравнительная эффективность местной терапии бактериального вагиноза у беременных с ожирением // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. № 3. С. 14–17.
25. Масюкова С.А., Гладько В.В. Генитальный герпес и беременность // Consilium Medicum. 2002. Т. 4, № 4. С. 87.
26. Минкина Г.И., Савичева А.М., Холл К. и др. Распространенность различных типов вируса папилломы человека у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2013. Т. 12, № 3. С. 32–37.
27. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий в акушерско-гинекологической практике // Status praesens. 2011. № 2. С. 57–60.
28. Молчанов О.Л., Иванова Л.В. Бактериальный вагиноз (клиническая, микроскопическая, кольпоскопическая диагностика). Учебное пособие для врачей / под ред. д-ра мед. наук И.В. Берлева. СПб., 2015. С. 27.

29. Озонотерапия бактериального вагиноза. Учебное пособие // А.Г. Куликов, О.В. Ярустовская, И.В. Кошелева, М.Г. Лутошкина, Е.В. Кузовлева, Т.Н. Зайцева. М., 2015. С. 35–36.
30. Пинегин Б.В., Минкина Г.Н. и др. Влияние глюкозаминилмурамилпептида на иммунный статус и состояние больных с поражением шейки матки вирусом папилломы человека // Иммунология. 1994. № 3. С. 46–49.
31. Подзолкова Н.М. и др. Папилломавирусная и герпетическая инфекция в акушерстве и гинекологии / учебно-методическое пособие. М., 2007.
32. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Иваннычева И.Д., Пономарева И.В. Возможности одноэтапной терапии больных с бактериальным вагинозом (результаты многоцентрового, открытого, проспективного, пилотного исследования) // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. № 3. С. 70–75.
33. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Сравнительная оценка различных схем лечения больных с бактериальным вагинозом и неспецифическим вульвовагинитом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12, № 5. С. 72–78.
34. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Новые возможности терапии рецидивирующих вульвовагинальных инфекций: Анализ и обсуждение результатов многоцентрового исследования БИОС-2 // Акушерство и гинекология. 2014. № 4. С. 68–74.
35. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика и принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 80 с.
36. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Сеницына О.В. Экцизионные вмешательства при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки: особенности предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т. 16, № 1. С. 46–54.
37. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 232 с.
38. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Исследование *in vitro* роста, размножения, антибиотикорезистентности, кон-

- курентных взаимоотношений штамма *Lactobacillus casei* gamnosus // Акушерство и гинекология. 2014. № 7. С. 79–83.
39. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х, 2001. 472 с.
40. Силантьева Е.С. Физиотерапия женского бесплодия / Бесплодный брак: версии и контраверсии под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 298–305.
41. Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф., Михеева Ю.В. Комплексное лечение папилломавирусной инфекции шейки матки // Известия Самарского научного центра РАН. 2014. Т. 16, № 5(4). С. 1456–1458.
42. Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Лечение вульвовагинальных инфекций с позиций доказательной медицины // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2015. Т. 14, № 1. С. 69–74.
43. Стругацкий В.М., Арсланян К.Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога. М.: МЕДпресс-информ, 2008. Изд. 2. 272 с.
44. Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога (клинические аспекты и рецептура). 2-е изд., испр. доп. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 264 с.
45. Ультразвуковая кавитация в профилактике и лечении акушерско-гинекологических заболеваний. Практическое руководство для врачей / Т.А. Обоскалова, Е.Ю. Глухов и др. Екатеринбург: Изд. ООО «ФОТЕК», 2017. 124 с.
46. Фадеев И.Е., Полетова Т.Н., Масс Е.Е. Местный противогрибковый препарат сертаконазол: антимикотик резерва или средство первой линии эмпирической терапии вульвовагинитов? // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 6. С. 73–76. DOI: 10/26442/20751753.2019.6.190558.
47. Шабалова И.П., Касоян К.Т. Цитологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. 3-е изд., испр. и доп. М.; Тверь: Триада, 2010. 232 с.
48. Centers for Disease Control and Prevention / K.A. Workowski, S.M. Berman. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR Recomm. Rep. 2006. Vol. 55 (RR-11). P. 1–94.

49. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S.J. Antibiotics fortreating bacterialvaginosis in pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. Vol. 1. CD000262.
50. Cuenca-Estrella et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures.
51. Diba K., Namaki A., Ayatollahi H., Hanifian H. Rapid identification of drug resistant Candida species causing recurrent vulvovaginal candidiasis. *Med Mycol J.* 2012. Vol. 53. P. 193.
52. Fethers K.A., Fairley C.K., Morton A. et al. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis // *J. Infect. Dis.* 2009. Vol. 200. P. 1662.
53. Janković S., Bojović D, Vukadinović D. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis // *Vojnosanit Pregl.* 2010. Vol. 67. P. 819.
54. Liu F., Liao Q., Liu Z. Mannose-binding lectin and vulvovaginal candidiasis // *Int J Gynaecol Obstet.* 2006. Vol. 92. P. 43. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.08.024; Donders G.G., Babula O., Bellen G. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis // *BJOG.* 2008. Vol. 115. P. 1225. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01830.x; Babula O., Lazdāne G., Kroica J. Frequency of interleukin-4 (IL4) -589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis // *ClinInfectDis.* 2005. Vol. 40. P. 1258. doi: 10.1086/429246.
55. McClelland R.S., Richardson B.A., Hassan W.M. Prospective study of vaginal bacterial flora and other risk factors for vulvovaginal candidiasis // *J Infect Dis.* 2009. Vol. 199. P. 1883. doi: 10.1086/599213.8].
56. Mendling W., Brasch J. German Society for Gynecology and Obstetrics. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society // *Mycoses.* 2012. Vol. 55, Suppl 3: 1. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02185.x.
57. Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Oguniola F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women // *Cochrane Data base Syst. Rev.* 2009. CD006055.

58. Schwebke J.R. Asymptomatic bacterial vaginosis: response to therapy // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2000. Vol. 183. P. 1434.
59. Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., 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. Vol. 29, N 13. P. 1258–72. DOI: 10.1177/0956462418785451.
60. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 198. P. 97. e1–6.
61. Tibaldi C., Cappello N., Latino M.A. Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and asymptomatic non-pregnant females: risk factors and rates of occurrence // *Clin Microbiol Infect.* 2009. Vol. 15. P. 670. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02842.x.
62. United States Food and Drug Administration Safety Communication: oral fluconazole in pregnancy for Human Medical Products/ucm 497656. htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery (Accessed on April 26, 2016) <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlerts>.
63. United States Food and Drug Administration Safety Communication: oral fluconazole in pregnancy http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm497656.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery (Accessed on April 26, 2016)].
64. Workowski K.A., Bolan G.A., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // *MMWR Recomm Rep.* 2015. Vol. 64. P. 1.
65. Систематический обзор литературы и метаанализ применения инозина пранобекса // *Гинекология*, 2007. Т. 11, № 5. С. 22–33.

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,
руководств для врачей, переводных изданий.

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. (495) 921-39-07.

Научно-практическое издание

Подзолкова Наталья Михайловна
Созаева Лариса Габичовна

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *Е.А. Медведева*
Выпускающий редактор *О.В. Сучкова*
Корректоры *М.Ю. Никитина, Е.В. Селиверстова*
Подготовка оригинал-макета *И.М. Тригуб*
Дизайн обложки *И.Ю. Баранова*
Технолог *Ю.В. Поворова*

Подписано в печать 07.02.2020. Формат 84×108 1/32.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 8,4 усл. печ. л. Тираж 3000 экз. (I завод — 500 экз.).
Заказ № 301

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru

Отпечатано в ООО «Типография «Перфектум».
428000, г. Чебоксары, ул. К. Маркса, д. 52.

ISBN 978-5-9704-5582-1



9 785970 455821 >

Н.М. Подзолкова, Л.Г. Созаева

ВУЛЬОВОАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

Цель данного руководства — оптимизировать тактику диагностики, лечения и реабилитации женщин с воспалительными заболеваниями вирусно-бактериальной этиологии в акушерско-гинекологической практике. В работе представлены современные научные данные, определяющие диагностические критерии и стандарты лечения воспалительных заболеваний вульвовагинального тракта.

Руководство разработано сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования с участием специалистов Управления научно-методической и образовательной деятельности.

Издание предназначено врачам акушерам-гинекологами, хирургам, дерматовенерологам, онкологам амбулаторно-поликлинического звена, клиническим ординаторам по специальностям «Акушерство и гинекология» и «Дерматовенерология».



ISBN 978-5-9704-5582-1



9 785970 455821 >

www.geotar.ru

www.medknigaservis.ru