

# Комбинированная терапия препаратами Залаин и Бетагин®: эффективный метод лечения вульвовагинального кандидоза на фоне бактериального вагиноза

11-12 мая 2017 года в Виннице при поддержке Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», ОО «Ассоциация акушеров и гинекологов Украины», Ассоциации педиатров Украины и Украинской ассоциации медицинских образовательных симуляционных технологий на базе Винницкого национального медицинского университета (ВНМУ) им. Н.И. Пирогова состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты сохранения и восстановления здоровья женщины». Данное мероприятие посетили ведущие украинские эксперты, а также гости из Польши и Белоруссии. В представленных докладах затрагивались актуальные вопросы диагностики и лечения гинекологических заболеваний, гормонального дисбаланса у женщин старшего возраста, репродуктивной эндокринологии, экстрагенитальной патологии и других распространенных проблем в современном акушерстве. На секционных заседаниях были рассмотрены новые направления в работе врача женской консультации и возможности физиотерапии в акушерстве и гинекологии. В рамках конференции был организован симуляционный центр ВНМУ им. Н.И. Пирогова, а также состоялась презентация стендовых докладов.

Наличие патологических выделений из половых путей – наиболее частая жалоба, с которой женщины обращаются к гинекологу. Уже на этапе осмотра пациентки, проанализировав характеристики выделений (их количество, цвет, плотность, запах), можно заподозрить конкретное заболевание.

Наиболее распространенная проблема, с которой практически каждый день в своей клинической практике сталкивается врач-гинеколог, – это инфекционное поражение слизистой оболочки нижних отделов половых путей. Нарушение нормального биоценоза влагалища с присоединением патогенной и условно-патогенной флоры провоцирует развитие ряда заболеваний: вульвовагинита, кольпита, цервицита, бартолинита. Этиологическим фактором данных состояний могут быть как бактериальные и вирусные возбудители, так и грибы или простейшие микроорганизмы. Воспаление слизистой оболочки влагалища, вызванное одним возбудителем (моноинфекция), встречается крайне редко. В этиологии большинства воспалительных заболеваний половых путей ключевую роль играет смешанная патогенная флора (бактерии, вирусы, грибы).



Доклад «Вульвовагинальный кандидоз на фоне бактериального вагиноза» представила доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ВНМУ им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук Оксана Владимировна Фурман.

– Слизистая оболочка влагалища состоит из нескольких слоев эпителиальных клеток: базальный, промежуточный и поверхностный (функциональный). В то время как базальный слой отвечает за регенераторную функцию, поверхностный имеет свойство подвергаться ритмичным изменениям в течение менструального цикла и играет ключевую роль в патогенезе инфекционного поражения слизистой оболочки влагалища из-за высокого содержания гликогена. Именно это вещество является пластическим и энергетическим субстратом для размножения и роста резидентной флоры.

Во влагалище существуют местные механизмы защиты, которые реализуются посредством антибактериальной и противогрибковой активности лизоцима, лактоферрина, церулоплазмينا. Также не следует забывать о механизмах неспецифического иммунитета, которые осуществляются за счет макрофагов и нейтрофилов (непосредственный захват и разрушение грибковой клетки), Т-лимфоцитов (фагоцитоз и прямое фунгицидное воздействие), иммуноглобулинов – IgM, IgA, IgG (блокирование рецепторов и литических ферментов грибов). Важным условием нормального функционирования слизистой оболочки влагалища является баланс половых гормонов в организме женщины. Всем известен тот факт, что эстроген влияет на рост и созревание многослойного плоского эпителия (МПЭ) и накопление в его клетках гликогена, а также на выработку слизистого секрета в цервикальном канале

и синтез IgA. Прогестерон способствует цитолизу и десквамации МПЭ с высвобождением гликогена, образованию молочной кислоты и поддержанию физиологической кислотности во влагалище (рН 3,8–4,5).

Вагинальная микрофлора женщины репродуктивного возраста состоит из 3 функциональных групп микроорганизмов: резидентных облигатных бактерий, облигатно-резидентной сапрофитной флоры и условно-патогенных бактерий, находящихся в динамическом равновесии с облигатно-резидентными бактериями (*Mycoplasma*, *Chlamidia*, *Ureaplasma*, *Mobiluncus*, *Leptotrichia*, грибов рода *Candida*).

**Кратковременное персистирование небольшого количества ( $10^1$ - $10^4$  МК/мл) условно-патогенных и патогенных бактерий во влагалище не вызывает патологических изменений слизистой оболочки.**

Резидентная облигатная микрофлора представлена лактобациллами с доминированием вида *Lactobacillus acidophilus* (палочки Додерлейна). В норме их количество зависит от фазы менструального цикла, и минимальное их значение равно  $10^6$  МК/мл (средние нормальные показатели составляют  $10^7$ - $10^8$  МК/мл). Лактобациллам отводится главная роль в сохранении гомеостаза экосистемы влагалища. В перечень их функций входят: утилизация гликогена десквамированного эпителия, продукция лактата и витаминов группы В и К, поддержание нормальной кислой среды во влагалище, антагонистическое действие относительно условно-патогенной и патогенной флоры, синтез перекиси водорода (угнетает рост факультативно-анаэробных и микроаэрофильных резидентных бактерий) и обеспечение местной колонизационной резистентности за счет адгезии лактобацилл на эпителии и блокировки рецепторов условно-патогенной микрофлоры.

Вследствие бактериального дисбаланса во влагалище может возникнуть ряд патологических процессов, которые, в свою очередь, приводят к развитию вульвовагинального кандидоза (ВВК), бактериального вагиноза и их сочетанных форм.

Вульвовагинальный кандидоз развивается на фоне инфицирования слизистой оболочки влагалища и уретры грибами рода *Candida*. Данная нозология привлекает все большее внимание клиницистов, поскольку в последнее время наблюдается тенденция к повышению распространенности заболевания у женщин репродуктивного возраста. Этот показатель на сегодняшний день достигает 25–40%. Согласно последним статистическим данным, более 2/3 женского населения планеты хотя бы один раз в жизни перенесли ВВК, а у 40–45% было выявлено два и более эпизодов заболевания. Преобладающим этиологическим фактором микотического поражения нижних отделов половых путей является инфицирование штаммом *C. albicans*, который обладает максимальной адгезивной способностью (по сравнению с *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и др.). Наиболее активная колонизация происходит при температуре 37°C и рН 6,0–7,3. При этом триггером ВВК является не модификация свойств возбудителя,

а снижение резистентности макроорганизма. К факторам риска развития ВВК относят: оральные половые контакты, сахарный диабет, беременность, прием антибиотиков широкого спектра действия и высокодозовых оральных контрацептивов, лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, применение диафрагм, внутриматочных спиралей и спермицидов.

Модификация образа жизни современной женщины вносит свои коррективы в особенности течения ВВК: увеличивается распространенность атипичных форм кандидоза, новых патогенных агентов (в частности, *C. tropicalis*, *C. glabrata*), а также участились случаи реинфекции и кандидоносительства. За счет развития у грибов рода *Candida* резистентности ко многим лекарственным препаратам довольно часто наблюдается торпидность течения ВВК. Следует учитывать склонность ВВК к хроническому рецидивирующему течению (20–50% – через 1 мес после окончания лечения), что связано с особенностью биологии грибов и их способностью к формированию внутриклеточных фагосом, изменением спектра возбудителей (*Candida non-albicans* – до 32% случаев) и устойчивостью к флуконазолу (*C. albicans* – 29%, *Candida non-albicans* – 57%) (Bauters et al., 2002).

Лечение ВВК должно быть комплексным и включать коррекцию фоновых соматических заболеваний, нарушения функции иммунной системы и проведение рациональной антифунгальной терапии. Для полной элиминации возбудителя современные противогрибковые средства должны соответствовать следующим требованиям:

- обладать широким спектром антимикробного действия;
- не подавлять физиологическую флору влагалища;
- характеризоваться удобством в применении и эффективностью при назначении короткими курсами, что помогает пациенту придерживаться назначенной схемы;
- ассоциироваться с минимальным риском развития рецидивов, иметь максимальную эффективность и безопасность;
- вызывать минимум местных и системных побочных эффектов.

Всем вышеописанным критериям в полной мере соответствует противогрибковый препарат Залаин (сертоконазол). Наличие азольного кольца и принципиально нового соединения – бензотиофена – выделяет этот препарат из ряда других антимикотических средств. Залаин обладает фунгистатическим и фунгицидным действием, а также ингибирует диморфную трансформацию *C. albicans*. Молекула сертоконазола легко встраивается в мембрану гриба с образованием в ней дефектов, через которые осуществляется массивная утечка цитоплазмы. Этот процесс приводит к гибели возбудителя. Действующее вещество легко проникает в глубокие слои эпителия, накапливается и сохраняется там длительное время. Залаин ингибирует процесс перехода бластоспор *C. albicans* из дрожжевой формы в мицелиарную, тем самым препятствуя дальнейшему развитию инфекции (*C. Palacin et al., 2000*). Данный препарат обладает широким спектром действия. Он активен относительно дерматофитов (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*), дрожжевых (*Candida* и др.) и плесневых грибов, а также грамположительных бактерий (*Staphylococcus*, *Streptococcus*). Препарат Залаин не оказывает системного действия, и после интравагинального применения в плазме крови и моче он не обнаруживается. Препарат Залаин выпускается в форме 2% вагинального крема и вагинальных суппозиторий (один суппозиторий содержит 0,3 г сертоконазола).

**Бактериальный вагиноз (БВ)** – это невоспалительный инфекционный синдром, который развивается на фоне нарушения баланса между облигатными резидентными

и условно-патогенными бактериями (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Bacteroides* и др.) в сторону преобладания последних, с одновременным уменьшением числа лактобактерий вплоть до их полного исчезновения. Проблема диагностики заключается в том, что более половины женщин с БВ не предъявляют никаких жалоб. Это состояние редко носит изолированный характер, поскольку в условиях снижения количества лактобацилл увеличивается значение pH, что создает благоприятные условия для чрезмерного размножения бактерий.

К диагностическим критериям БВ относятся:

- наличие гомогенных липких выделений серого или желто-серого оттенка;
- изменения pH влагалища в щелочную сторону (>4,4);
- положительный результат аминотеста с 10% раствором КОН;
- при микроскопии влагалищных выделений – наличие ключевых клеток;
- снижение или полное отсутствие лактобацилл при нормальном уровне лейкоцитов во влагалищной среде по результатам бактериоскопии.

Лечение БВ предусматривает местную элиминацию или угнетение патогенной флоры, восстановление физиологического биоценоза влагалища, нормализацию функции яичников и коррекцию микрофлоры кишечника. Для удаления инфекционного возбудителя из влагалища предпочтительно использовать местную терапию, поскольку действующее вещество работает непосредственно в очаге инфекции. Данный подход имеет высокую эффективность при минимальной фармакологической нагрузке на организм женщины, меньшее количество противопоказаний, низкий риск побочных эффектов и системных реакций. Местная терапия может использоваться у больных с экстрагенитальной патологией.

В лечении БВ хорошо себя зарекомендовал препарат для местного применения Бетадин® (повидон-йод производства компании Egis). В процессе химической реакции йода с функциональными группами аминокислот происходит повреждение структуры белков с последующей потерей каталитической и энзимной активности протеинов в составе бактерий, грибов или вирусов, что приводит к гибели инфекционного агента. За счет постепенного высвобождения йода препарат действует длительно. Благодаря большому размеру молекул препарат не адсорбируется слизистой оболочкой

влагалища, что предупреждает системное воздействие йода. Бактерицидное средство Бетадин® проявляет активность в отношении широкого спектра потенциальных инфекционных возбудителей: грамположительных, грамотрицательных, кислотоустойчивых и атипичных штаммов бактерий (*Mycobacterium*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* и др.), грибов (*Candida*, *Trychophyton*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* и др.), простейших (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и др.), вирусов (*Herpesviridae*, *Adenoviridae* и др.).

Эффективность монотерапии препаратом Бетадин® доказана в исследовании В.Е. Радзинского и соавт. (2003), целью которого было изучить влияние препарата на степень элиминации условно-патогенных бактерий и восстановление нормальной микрофлоры влагалища у пациенток с идентифицированным БВ. Схема лечения включала применение повидон-йода 200 мг в форме вагинальных суппозитория (препарат Бетадин®) 1 р/день на протяжении одной недели. В результате проведенного лечения у пациенток отмечалась нормализация pH среды и восстановление баланса в микробиоме влагалища.

В структуре инфекционных поражений нижних половых путей значительное место занимает сочетание ВВК и БВ. Верификация данного состояния основывается на результатах микроскопического и культурального исследований. Так, при данном виде сочетанной патологии при микроскопии мазка из влагалища выявляются клетки поверхностных слоев эпителия, умеренная или выраженная лейкоцитарная реакция, отмечается преобладание анаэробной микрофлоры, гарднерелл, дрожжевых грибов и/или псевдомоний на фоне снижения количества или полного отсутствия лактобацилл. При культуральном исследовании выявляется большое количество микроорганизмов ( $10^9$  МК/мл и выше), но при культивировании в аэробных условиях растут только дрожжевые грибы. Как правило, при этом состоянии во влагалищном микробиоме доминируют бактероиды, гарднереллы, анаэробные кокки. Рост лактобацилл не наблюдается.

Сочетание ВВК с БВ требует комплексного воздействия на все звенья патологического процесса. С одной стороны, существует необходимость применения противогрибковых препаратов, а с другой – антибактериальных средств. Кроме того, важным критерием эффективного лечения является восстановление собственной физиологической микрофлоры. Поэтому для обеспечения эффективности терапии ВВК на фоне БВ

следует использовать схему, разработанную для лечения именно этой сочетанной патологии. Она включает два этапа:

1-й этап – элиминация грибковой инфекции с помощью однократного интравагинального применения препарата Залаин на ночь;

2-й этап – лечение БВ: одномоментное воздействие на условно-патогенную флору и восстановление собственной микрофлоры влагалища. Этот этап предусматривает однократное интравагинальное введение 1 суппозитория Бетадин® на ночь с 7-го дня лечения в течение 14 дней.

Эффективность данной схемы подтверждена как международным клиническим опытом, так и данными отечественных авторов. Результаты проведенных исследований показывают, что комплексное местное лечение сочетания БВ и ВВК препаратами Залаин и Бетадин® сопровождается клиническим выздоровлением у 97% пациенток и восстановлением влагалищного биоценоза у 94% (О.Н. Долгошапка, 2012).

### Выводы

1. Инфекционные заболевания нижних половых путей – актуальная и распространенная проблема, которая является наиболее частой причиной обращения женщин к специалисту. Первая и самая главная задача, которую врач-гинеколог должен решить перед назначением лечения, – это верифицировать достоверный диагноз, установив инфекционный агент, вызвавший патологию.

2. В настоящее время в общей структуре гинекологической патологии все чаще встречается сочетание ВВК и БВ.

3. Основная цель терапии ВВК на фоне БВ – это элиминация патогенных грибов и бактерий из влагалища с последующим восстановлением его физиологического микробиоценоза. Схема лечения ВВК на фоне БВ включает однократное интравагинальное применение препарата Залаин (одна овуля на ночь) с последующим использованием суппозитория Бетадин® с 7 дня лечения (1 суппозиторий на ночь в течение 14 дней). Эффективность данной схемы подтверждена результатами исследований зарубежных и отечественных авторов (О.М. Борис, В.В. Суменко и соавт., 2009; О.Н. Долгошапка, 2012), в которых продемонстрированы высокие показатели клинико-лабораторного выздоровления и стабилизации нормальной микрофлоры влагалища.

Подготовила **Илона Цюпа**



# Залаїн

овулі  
сертаконазол

- **Висока фунгіцидна активність**
- **Ефективний щодо *C. albicans* та non-albicans, гр+ штамів та ін.**
- **Одноразова доза лікування**

\*Інструкція для медичного застосування препарату Залаїн овулі.  
Показання. Місцеве лікування кандидозу. Протипоказання. Гіперчутливість до протигрибкових засобів, до будь-яких допоміжних речовин препарату та ін. Спосіб застосування та дози. Дорослим жінкам 1 песарій вводити глибоко у піхву ввечері перед сном одноразово. Якщо клінічні ознаки захворювання не зникають, можливе повторне застосування препарату через 7 днів. Доцільно також наносити протигрибковий крем Залаїн на ділянку вульви та промежини. Рекомендується розглянути можливість щодо одночасного лікування статевого партнера. Побічні реакції. Може з'явитися транзиторна місцева подразнююча реакція (відчуття печіння та свербіж), алергічні реакції.  
Залаїн овулі. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Похідні імідазолу. Код АТХ G01AF. Р.П. № UA/1849/02/01. Категорія відпуску. За рецептом.  
Виробник. Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина/Троммсдорфф ГмБх і Ко КГ, Німеччина.  
Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.  
Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату Залаїн.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:  
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.  
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38