

Оценка эффективности и приемлемости комбинированной терапии неспецифического вагинита и цервицита

Г.Р.Байрамова, М.Н.Костава

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова
Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме

Предпосылки: неспецифический вагинит/цервицит широко распространен в популяции.

Пациенты: 30 небеременных амбулаторных пациенток с диагнозом вагинит/цервицит.

Лечение: все больные, включенные в исследование, получали Клиндацин® (克林да霉素 фосфат) 2% крем интравагинально в дозе 100 мг 1 раз в день на ночь в течение 3 дней, Трихопол® (метронидазол) 250 мг внутрь 2 раза в день в течение 5 дней, офлоксацин внутрь 200 мг 2 раза в день в течение 5 дней и флуконазол по 150 мг на 3 и 6-й день от начала лечения. Весь курс длился 6 дней.

Оценка результатов: клинические и лабораторные исследования проводили на 7–10-е сутки и через 1 мес после лечения. Оценивали жалобы, объективную симптоматику, наличие неблагоприятных явлений, а также соблюдение режима приема препаратов.

Результаты: у всех 30 пациенток констатирована микробиологическая элиминация возбудителя после курса комбинированной терапии. Серьезных осложнений лечения не было. Побочные реакции в виде тошноты, диспепсических расстройств отмечены у 4 (13,3%) пациенток и не потребовали отмены препарата. В одном случае через 1 мес на фоне приема антибиотика широкого спектра по поводу ангины отмечен рецидив вульвовагинального кандидоза.

Заключение: комбинированная терапия эффективна для лечения неспецифического вагинита и цервицита у небеременных женщин.

Ключевые слова: вагинит, цервицит, клиндамицин, метронидазол, флуконазол, офлоксацин.

Evaluation of efficacy and patients' compliance to complex treatment of nonspecific vaginitis/cervicitis

G.R.Bajramova, M.N.Kostava

VI.Kulakov State Research Centre of obstetrics, gynecology and perinatology of the Ministry of Public Health and social development of the Russian Federation, Moscow

Summary

Background: the prevalence of nonspecific vaginitis/cervicitis in population is high.

Patients: thirty nonpregnant outpatients with a diagnosis of vaginitis/cervicitis were enrolled into this study.

Intervention: the treatment for every participating patient included: «Clindacin» (clindamycin phosphate 2% cream) 100 mg intravaginally for three nights, Trichopol (metronidazole) 250 mg taken twice daily orally for five days, ofloxacin 200 mg taken twice daily orally for five days, fluconazol 150 mg orally on 2nd and 6th day of the treatment course. Total duration of the treatment course was 6 days.

Main outcome measures: clinical and microbiologic follow-up evaluations were scheduled for days 7–10 and 1 month posttreatment. Patients were interviewed for existing signs and symptoms, adverse events, and compliance.

Results: clinical success and bacteriological elimination were documented in all 30 patients after complex therapy. No serious adverse effects were reported. Mild nausea and dyspepsia in 4 (13,3%) patients resolved spontaneously without discontinuation of therapy. One episode of vulvovaginal candidiasis in 1 month after termination of treatment was attributed to the use of wide spectrum antibiotic for treatment of tonsillitis.

Conclusions: complex therapy appears to be an effective and safe treatment of symptomatic bacterial vaginitis/cervicitis in nonpregnant women.

Key words: vaginitis, cervicitis, clindamycin, metronidazole, fluconazol, ofloxacin.

Сведения об авторах

Байрамова Гольдана Рауфовна – канд. мед. наук, зав. по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ

Костава Марина Несторовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог научно-поликлинического отделения ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ

В последние годы воспалительным заболеваниям нижнего отдела гениталий уделяется большое внимание исследователей в связи с тенденцией к увеличению числа случаев заболеваемости. Большую проблему в настоящее время представляют цервициты и вагиниты. Важно отметить, что воспалительный процесс во влагалище, вызванный различными возбудителями специфической и неспецифической этиологии, редко бывает изолированным. Практически при любой вагинальной инфекции в патологический процесс вовлекается шейка матки, вызывая развитие экзо- и эндоцервицита. Церви-

циты встречаются более чем в 70% случаев в амбулаторно-поликлинической практике. При этом более чем в половине случаев отмечается затяжное рецидивирующее их течение. Данные ряда авторов свидетельствуют о многообразии этиологических факторов, приводящих к развитию вагинитов и цервицитов: инфекционные (специфической этиологии) – гонорея, хламидии, сифилис, туберкулез, актиномикоза, паховая гранулема, лимфогранулема; вирусные – вирус простого герпеса; грибковые, обусловленные *Candida spp.*, протозойные – трихомониаз, амебиаз; воспаления, ассоциированные с систем-

ными воспалительными заболеваниями (узловатый полиартрит, синдром Бехчета) и неоплазиями; инфекционные (неспецифической этиологии) – механические, химические и физические травмы, возбудители неспецифической этиологии. Все чаще в клинической практике встречаются полимикробные ассоциации микроорганизмов, ассоциируемых с заболеваниями шейки матки и влагалища. Кроме того, цервициты играют важную роль в возникновении и развитии предраковых процессов шейки матки. Принимая во внимание частое развитие вагинитов и цервицитов, обусловленных микст-инфекцией, про-

должается поиск современных комбинированных методов терапии, что обуславливает целесообразность проведения данного исследования.

Исследование клинической эффективности

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и переносимость комбинированной терапии вагинитов и цервицитов при комплексном использовании препаратов: клиндамицин фосфат 2% крем вагинальный (Клиндацин®), офлоксацин 200 мг таблетки per os, метронидазол (Трихопол®) 250 мг таблетки per os, флуконазол 150 мг капсулы per os.

В исследование были включены 30 женщин в возрасте от 21 до 49 лет (средний возраст составил 29,6±1,9 года), которым по данным клинико-лабораторных методов исследования был поставлен диагноз неспецифического вагинита и цервицита. Всем пациенткам с подтвержденным диагнозом вагинита и цервицита был рекомендован препарат Клиндацин® (клиндамицина фосфат) в виде 2% крема для интравагинального введения в дозе 100 мг 1 раз в день на ночь в течение 3 дней; Трихопол® таблетки per os по 250 мг 2 раза в день в течение 5 дней; офлоксацин таблетки per os 200 мг 2 раза в день в течение 5 дней. С целью профилактики развития вульвовагинального кандидоза пациенткам рекомендован прием флуконазола в дозе 150 мг – 1 капсула однократно на 3 и 6-й день от начала приема комплекса препаратов.


Клиндацин® (клиндамицина фосфат 2% вагинальный крем) – бактериостатический антибиотик из группы линкозамидов, обладает широким спектром действия, связывается с 50S субъединицей рибосомальной мембраны и подавляет синтез белка в микробной клетке. Активен в отношении *Staphylococcus spp.* (в том числе *Staphylococcus epidermidis*, продуцирующих и не продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus spp.* (исключая *Enterococcus faecalis*), *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diptheriae*, *Mycoplasma spp.*, анаэробных и микроаэрофильных грамположительных кокков (включая *Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.*), *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Bacteroides spp.* (включая *Bacteroides fragilis* и *Prevotella melaninogenica*), *Fusobacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, зубактериум и *Actinomyces israelii*. Большинство штаммов *Clostridium perfringens* чувствительны к клиндамицину, но другие виды *Clostridium spp.* (в том числе *Clostridium sporogenes*, *Clostridium tertium*) устойчивы к его действию. После однократного вагинального введения 100 мг клиндамицина в среднем 4% введенной дозы подвергается системной абсорбции. Максимальная концентрация клиндамицина в плазме крови составляет в среднем 20 нг/мл. Рекомендуемая разовая доза составляет 5 г крема (что соответствует 100 мг клиндамицина фосфата), помещенного в аппликатор, который вводится вагинально перед сном в течение 3–7 дней.


Офлоксацин – антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Действует бактерицидно. Механизм его действия связан с блокадой фермента ДНК-гидазы в бактериальных клетках. Высокоактивен в отношении большинства грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Yersinia spp.*, *Providencia spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella morganii*, *Klebsiella spp.* (в том числе *Klebsiella pneumoniae*), *Helicobacter pylori*, *Acinetobacter spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Vibrio spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma urealyticum*; некоторых грамположительных бактерий: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (особенно β-гемолитических), *Mycobacterium leprae*. Офлоксацин активен в отношении микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы. К препарату умеренно чувствительны: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas spp.* Офлоксацин неактивен в отношении большинства анаэробных бактерий, а также в отношении *Treponema pallidum*. При лечении неосложненных инфекций нижних отделов мочевыводящих путей офлоксацин назначают в дозе 200 мг/сут.


Метронидазол (Трихопол®) – противомикробное и противопротозойное средство эффективно используется для лечения различных инфекционно-воспалительных заболеваний более 40 лет. Эффективность и безопасность метронидазола

Клиндацин®

Современный стандарт лечения
бактериального вагиноза

 Высокая
эффективность

 Хорошая
переносимость

 Удобство
применения
(1 раз в сутки,
короткий курс)

Новая форма
суппозитории



Рис. 1. Клинико-лабораторная эффективность терапии (%).



Рис. 2. Оценка переносимости терапии (%).



подтверждены большим количеством исследований. Метронидазол – «золотой стандарт» лечения бактериального вагиноза и трихомониаза. Комбинированное применение Трихопола® 250 мг внутрь 2 раза в день и Клиндацина® 5 г интравагинально 1 раз в сутки повышает эффективность лечения бактериального вагиноза. Трихопол® эффективен в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и смешанных генитальных инфекций. Комбинированное применение Трихопола® 250 мг внутрь 2 раза в день и 500 мг интравагинально 1 раз в сутки оптимально в комплексном лечении ВЗОМТ и смешанных инфекций. Препарат выпускается в трех формах: таблетки 250 мг для приема внутрь, вагинальные таблетки 500 мг и раствор для внутривенного введения 0,5% 100 мл.

Флуконазол – противогрибковое лекарственное вещество, применяемое для лечения и профилактики вульвовагинального кандидоза.

Для постановки диагноза вульвовагинита и цервицита применялись клиническое и гинекологическое обследование: сбор анамнестических данных, жалоб пациентки, осмотр вульвы,

слизистых влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование, расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса, микроскопия мазка по Граму, культуральное исследование отделяемого влагалища.

Критериями включения были: женщины в возрасте 16–49 лет с клиническими проявлениями и лабораторно подтвержденным диагнозом неспецифического вагинита, цервицита; наличие письменного согласия пациентки на участие в исследовании и готовность женщины соблюдать предписания врача.

Критерии исключения из исследования: беременные или кормящие грудью, выявление инфекции, передающейся половым путем (сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес с манифестными проявлениями, уреаплазмоз); прием антибактериальных препаратов менее чем за 1 мес до начала настоящего лечения; использование средств личной гигиены с антибактериальным или дезинфицирующим эффектом, спринцевания; наличие у пациентки любого тяжелого заболевания, кото-

рое может повлиять на ход исследования (заболевания нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, кроветворной систем и др.); злокачественные заболевания шейки матки; известная гиперчувствительность к применяемым препаратам и/или любому неактивному их компоненту; отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки, участие в другом клиническом исследовании в течение последних 4 нед.

Лабораторная диагностика

Микробиологическая диагностика основывалась на оценке состояния микроценоза влагалища по результатам комплексного исследования: микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму, и культурального исследования влагалищного содержимого. При микроскопии оценивали: лейкоцитарную реакцию (количество лейкоцитов в поле зрения); характер вагинального эпителия (принадлежность к поверхностному, промежуточному или парабазальному слоям); общую микробную обсемененность, морфологический состав микрофлоры и количественное соотношение микробных морфотипов.

Культуральное исследование было направлено на изучение видового состава и количественной оценки бактериальной микрофлоры влагалища, выделение дрожжеподобных грибов.

Цитологическое исследование соскоба с экзо- и эндоцервикса проводили с помощью современных одноразовых инструментов. При оценке результатов цитологического исследования пользовались классификацией Папаниколау.

Эффективность оценивалась на основании динамики жалоб пациентки, клинических признаков, характерных для вагинита и цервицита: наличие характерных выделений из влагалища, зуда, жжения, гиперемии и отека слизистой влагалища, шейки матки; данных расширенной кольпоскопии (определялись наличие и степень поражения эпителия шейки матки), лабораторных методов исследования – микробиологических и цитологического, через 7–10 дней и 1 мес после окончания проведенной терапии.

Оценка эффективности

Оценка клинической эффективности использования препарата проводилась по следующим критериям.

Хороший эффект – значительное улучшение: отсутствие субъективной симптоматики (зуд, боль, жжение) и лабораторных признаков заболевания.

Удовлетворительный эффект – незначительное улучшение: отсутствие лабораторных признаков заболевания, положительная динамика субъективной (зуд, боль, жжение) и объективной симптоматики, недостаточное для отнесения эффекта к категории «хороший эффект».

Неудовлетворительный эффект – отсутствие эффекта от лечения или ухудшение субъективной и объективной симптоматики.

Результаты и обсуждение

У всех 30 пациенток, включенных в данное исследование, диагноз вагинита и цервицита был поставлен на основании жалоб, гинекологического осмотра, клинических проявлений, расширенной кольпоскопии и подтверждался данными бактериоскопического, бактериологического и цитологического методов исследования. Перед включением в исследование всем пациенткам для исключения инфекций, передаваемых половым путем, проводились исследования методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Почти все пациентки (93,3%) предъявляли жалобы на выделения из половых путей; неприятный запах из половых путей отмечали 17 (56,7%) женщин, зуд во влагалище и в области наружных половых органов – 13 (43,3%) пациенток; дизурические расстройства – 11 (36,7%) пациенток. При гинекологическом осмотре у всех пациенток отмечались гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, шейки матки и вульвы той или иной степени выраженности. При расширенной кольпоскопии у всех пациенток были выявлены отек и гиперемия слизистой влагалища, расширенные субэпителиальные сосуды. При окраске раствором Люголя отмечались признаки экзо- и эндоцервицита у 30 пациенток.

Микробиологическое исследование, включающее в себя микроскопию мазка, окрашенного по Граму, и культуральное исследование отделяемого влагалища показало, что у 17 (56,7%) женщин диагностирован бактериальный вагиноз, у 13 (43,3%) – вульвовагинальный кандидоз, у 8 (26,7%) пациенток – неспецифический вагинит. Сочетание двух и более инфекций выявлено у преобладающего большинства женщин – 22 (73,3%; $p < 0,05$).

Цитологическое исследование было проведено всем пациенткам, включенным в данное исследование. Анализ цитологических мазков у обследованных женщин позволил отнести их ко II и III классу по классификации Папа-

никау. В цитологических мазках с экзо- и эндоцервикса у 17 (56,7%) обследуемых женщин преобладали дистрофические изменения в клетках многослойного плоского и цилиндрического эпителия, что свидетельствует о хроническом воспалительном процессе шейки матки. Кроме того, отмечена высокая частота обнаружения клеток с дискариозом, большое количество лимфоцитов, гистиоцитов. При этом атипические клетки отсутствовали у всех обследуемых женщин, включенных в данное исследование.

Всем пациенткам с подтвержденным диагнозом вагинита и цервицита было рекомендовано сочетанное применение следующих препаратов: Клиндацин® (клиндамицина фосфат) в виде 2% крема для интравагинального введения в дозе 100 мг 1 раз в день на ночь в течение 3 дней; Трихопол® таблетки per os по 250 мг 2 раза в день в течение 5 дней; офлоксацин таблетки per os 200 мг 2 раза в день в течение 5 дней; флуконазол в дозе 150 мг – 1 капсула однократно на 3 и 6-й дни от начала приема комплекса препаратов.

При первом контрольном исследовании через 7–10 дней от начала терапии установлено, что у всех женщин (100%) достигнута элиминация возбудителей по данным микробиологических методов исследования (рис. 1). Жалобы и клинические проявления, характерные для вагинитов, отсутствовали у 30 пациенток. Цитограмма всех обследуемых пациенток позволила отнести их к I классу по классификации Папаниколау.

Последующий контроль эффективности терапии вагинитов и цервицитов в соответствии с протоколом исследования проведен через 1 мес от начала лечения.

В процессе динамического наблюдения рецидив заболевания по данным клинико-микробиологического исследования отмечен у 1 (3,3%) пациентки, у которой при повторном микробиологическом исследовании диагностирована сочетанная форма бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. При этом пациентка предъявляла жалобы на обильные выделения из половых путей, зуд в области влагалища и вульвы.

При осмотре отмечены умеренная гиперемия, отек слизистой влагалища и вульвы. При расширенной кольпоскопии выявлены признаки цервицита. Рецидив заболевания, по-видимому, связан с применением через 2 нед после завершения курса сочетанной терапии антибиотика широкого спектра действия по поводу лечения ангины.

В процессе изучения терапевтической эффективности у пациенток, включенных в данное исследование, оценивалась безопасность и переносимость сочетанного применения препаратов на основе регистрации нежелательных явлений. Побочные реакции в виде тошноты, диспептических расстройств отмечены у 4 (13,3%) женщин, что не потребовало отмены препарата и назначения дополнительной терапии (рис. 2).

Таким образом, проведенное клинико-лабораторное исследование показало, что эффективность комбинированной терапии пациенток с вагинитами и цервицитом через 7–10 дней от начала терапии составила 100%. Рецидив заболевания после окончания терапии через 1 мес отмечен у 1 (3,3%) пациентки. Побочные реакции в виде тошноты, диспептических расстройств наблюдались у 4 (13,3%) пациенток и не требовали отмены препарата.

Список использованной литературы

1. Прилепская В.Н., Роговская С.И. *Возможности Изопрозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов*. РМЖ. 2008; 16 (1): 5–9.
2. Казачкова Э.А. *Хронический цервицит. Методические рекомендации*. 2004.
3. Уварова Е.В., Анкирская А.С., Григоренко Ю.П., Кумыкова З.Х. *Эффективность терапии бактериального вагиноза у женщин вне беременности (результаты многоцентрового исследования)*. Акушерство и гинекология. 2010; 1.
4. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. *Гинекология*. 2004; 6.
5. *Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*. MMWR, 2006.
6. McIver C, Rismanto N. *J Clin Microbiol* 2009; 47 (5): 1358–63.
7. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 73–8.