

МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ ВАГИНИТОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Н.В. Шперлинг^{1,2}, Е.В. Романова³, И.А. Шперлинг²

¹ Медицинский университет «РеаВиЗ», Санкт-Петербург, Россия

² Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

³ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

TOPICAL THERAPY OF VAGINITES IN POSTMENOPAUSE

N.V. Shperling^{1,2}, E.V. Romanova³, I.A. Sperlina²

¹ Medical University "Reaviz", St. Petersburg, Russia

² State Scientific Research Test Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Проблема атрофического вагинита (АВ) в постменопаузе широко распространена, рассматривается как естественный процесс старения и в настоящее время не решена. Для обеспечения пролиферации многослойного плоского эпителия с целью формирования резистентности влагалища к инфекции в постменопаузе проводят местную терапию эстрогенами. Перед восстановлением функций влагалища при помощи препаратов с эстрогенами целесообразна предварительная санация. Появление на рынке комбинированных препаратов с антимикробным и фунгицидным действиями требует разработки схем эффективного их применения. **Цель исследования:** оценить клиническую эффективность комплексной терапии АВ у женщин в постменопаузе, включающей применение вагинального крема, содержащего бутаконазол 2%, клиндамицин 2%, для вагинального использования с последующим применением суппозитория с эстриолом. **Методы.** Основную группу (I) составили 54 женщины, которые применяли интравагинально при помощи аппликатора крем бутаконазол+клиндамицин по 5 г ежедневно в течение 6 дней и далее – вагинальные суппозитории с эстриолом, содержащие 0,5 мг эстриола, по одной свече 1 раз в сутки на ночь в течение 15 дней. Группу сравнения (II) составили 20 женщин, получавших только суппозитории с эстриолом. Оценка эффективности лечения проводили через 2 недели и 1 месяц после лечения по результатам клинико-лабораторного обследования, включая исследование мазков вагинального секрета с шейки матки, постановку полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (тест Фемофлор). **Результаты.** Через 2 недели после курсового приема препаратов была отмечена более выраженная эффективность комбинированной схемы лечения АВ: кислотность влагалищного содержимого восстановилась до среднестатистической нормы (рН 4,5), во влагалищном секрете более чем в 10 раз уменьшилось число лейкоцитов, количество мелкой палочки увеличилось в 2,3 раза, представительство кокко-бациллярной флоры уменьшилось в 9 раз. Через месяц после окончания комбинированного лечения пациентки были клинически здоровы. После монотерапии у 8 (40%) пациенток сохранялось чувство жжения во влагалище, у всех пациенток сохранялась низкая кислотность вагинального содержимого (в пределах рН 6,1), малое число лактобактерий (в пределах 35,0±3,7%), представительство микрофлоры оставалось на высоком уровне за счет кокко-бациллярной флоры (до 50%). **Заключение.** Заблаговременное применение препарата с широким спектром антимикробного и фунгицидного действий позволяет предотвращать появление дисбиотических нарушений при восстановлении функции клеток слизистой оболочки влагалища в ходе лечения АВ в постменопаузе. Комплексная терапия с применением комбинированного крема для интравагинального использования бутаконазол+клиндамицин (Клиндацин Б пролонг) и суппозитория, содержащих терапевтические дозы эстриола (Овипол Клио), служит простой и безопасной терапевтической стратегией при АВ в постменопаузальном периоде.

Ключевые слова: атрофический вагинит, постменопауза, клиндацин Б пролонг, Овипол Клио

Background. The problem of atrophic vaginitis (AV) in postmenopause is widespread; it is considered as a natural aging process and is not currently solved. To ensure the proliferation of stratified squamous epithelium for the formation of vaginal resistance to infection in postmenopause, topical therapy with estrogens is performed. Before restoration of vaginal functions using estrogen preparations, pre-treatment sanitation is reasonable. The appearance of combined preparations with antimicrobial and fungicidal action on the market requires the development of schemes for their effective application. **Objective:** to evaluate the clinical efficacy of complex therapy of AV in postmenopausal women, including the use of vaginal cream containing 2% butoconazole, clindamycin 2%, for vaginal use, followed by the use of suppositories with estriol. **Methods.** The main group (I) consisted of 54 women who were prescribed cream butoconazole+clindamycin 5 g daily intravaginally with an applicator for 6 days and then vaginal suppositories with estriol containing 0.5 mg of estriol, one suppository once a day before bed for 15 days. The comparison group (II) comprised 20 women who received only suppositories with estriol. The evaluation of the effectiveness of the treatment was carried out 2 weeks and 1 month after the treatment according to the results of the clinical and laboratory examination, including evaluation of smears of vaginal secretion from the cervix, and real-time polymerase chain reaction (Femoflor test). **Results.** Two weeks after the course of the medications, the most significant efficacy of the combined treatment of AV was noted: the acidity of the vaginal contents was restored to the average statistical value (pH 4.5); the white blood cell count in the vaginal secretion decreased more than by 10 times; the number of small rods increased by 2, 3 times; and 9-fold decrease in the representation of cocco-bacillary flora was observed. A month after the end of the combined treatment, the patients were clinically healthy. After monotherapy, 8 (40%)

patients had a burning sensation in the vagina, all patients had low acidity of the vaginal contents (within the pH range of 6.1), a small number of lactobacilli (within 35.0±3.7%); representation of microflora remained at a high level due to cocco-bacillary flora (up to 50%). **Conclusion.** Pre-treatment application of the drug with a wide range of antimicrobial and fungicidal action allows to prevent the appearance of dysbiotic disorders in restoring the function of the cells of the vaginal mucosa during the treatment of AV in postmenopause. Complex therapy with combined cream for intravaginal use containing butoconazole+clindamycin (Clindacin B Prolong) and suppositories containing therapeutic doses of estriol (Ovipol Klio) serves as a simple and safe therapeutic strategy for AV in the postmenopausal period.

Key words: atrophic vaginitis, postmenopause, clindacin B prolong, Ovipol Klio

Введение

Проблема атрофического вагинита (АВ) в постменопаузе широко распространена, но зачастую рассматривается как естественный процесс старения и угасания организма. Здоровье и качество жизни женщины в данный период зависят от многих факторов, один из которых – снижение уровня эстрогенов, что вызывает нарушение пролиферативных процессов влагалищного эпителия, снижение митотической активности клеток (в первую очередь базального и парабазального слоев), изменение чувствительности рецепторного аппарата [4]. С увеличением продолжительности постменопаузы и дальнейшим развитием эстрогенного дефицита происходит ощелачивание влагалищной среды, инициируются дисбиотические и атрофические процессы [3, 4].

Результаты молекулярно-генетических исследований регуляции вагинальной микроэкологии в разные возрастные периоды показали, что эндогенная микрофлора влагалища – это динамическая биосистема, которая находится в равновесии с макроорганизмом и подвергается изменениям под влиянием эндогенных и экзогенных факторов [6]. Состояние репродуктивного тракта женщины зависит от гормональной регуляции, присутствия местной микрофлоры, клеток иммунной системы и продуцируемых ими биологически активных веществ.

Представительство микрофлоры во влагалище и цервикальном канале (лактобактерии, условно-патогенная микрофлора) зависит от этиологии воспалительного процесса и гормонального фона [6].

Для жизнедеятельности и роста лактобактерий необходим цитолиз непре-

рывно слущивающихся эпителиальных клеток с освобождением гликогена. Колонизация эпителия лактобактериями и *Escherichia coli* (*E. coli*) зависит от уровня эстрогенов. При дефиците эстрогенов недостаточное созревание эпителия приводит к анатомо-физиологической недостаточности многослойного плоского эпителия (МПЭ) влагалища, дефициту гликогена, снижению количества и элиминации лактобацилл, смещению рН влагалища в щелочную сторону. При увеличении содержания эстрогенов за счет дифференциации десквамозного эпителия и кератинизации эпителия влагалища не происходит адгезии и последующей колонизации *E. coli* [6]. На фоне гипоэстрогении, связанной с возрастными биологическими изменениями в организме женщины, клетки МПЭ влагалища уменьшаются в размере, у промежуточного слоя нарушается процесс образования гликогена, соответственно, ухудшаются условия для жизнедеятельности лактобактерий, в результате чего их число уменьшается [1].

Для формирования резистентности влагалища к инфекции необходима насыщенность организма эстрогенами, стимулирующими пролиферацию МПЭ и повышающими продукцию гликогена в поверхностных клетках. Учитывая важную роль эстрогенного фона для обеспечения пролиферации МПЭ и продукции гликогена в поверхностных клетках с целью формирования резистентности влагалища к инфекции, при лечении вагинита в постменопаузе целесообразно проводить местную терапию препаратами, содержащими эстрогены, обладающими высоким профилем безопасности, а также избирательной активностью в отношении слизистой оболочки

урогенитального тракта [4]. В рамках такой тактики терапии большой интерес вызывает эстриол – вещество, представляющее собой синтетический аналог эстрогенов. Эстриол обладает короткой продолжительностью действия и не вызывает пролиферации эндометрия, в связи с чем не требует дополнительного назначения прогестагенов [3, 4]. Эстриол показан к лечению АВ. Препарат, содержащий терапевтические дозы эстриола, прост и безопасен, что позволяет справиться с проблемой и улучшить качество жизни женщин [3, 4]. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке имеется препарат эстриола для местного применения в постменопаузе – Овипол Клио (ОАО «Акрихин», Россия). Препарат выпускается в свечах по 0,5 мг, рекомендован к лечению АВ и других расстройств уrogenитального тракта [3, 4].

Для достижения оптимальных терапевтических результатов при АВ в постменопаузе перед восстановлением функций влагалища при помощи препаратов с эстриолом целесообразна комплексная предварительная санация влагалища с целью профилактики и коррекции активизации условно-патогенной микрофлоры. В арсенале врачей существует множество комбинированных антибактериальных препаратов, которые применяются в терапии инфекций влагалища смешанной этиологии с высокой клинической эффективностью. Для элиминации избыточного количества анаэробных микроорганизмов используют этиотропные препараты группы 5-нитроимидазола или клиндамицин. С клинической точки зрения интерес представляет клиндамицин – антибиотик группы линкозамидов. По эффективности

терапии вагинитов клиндамицин сопоставим с метронидазолом (89–93%) с меньшей частотой побочных эффектов [3, 4, 10]. В рамках комбинированной терапии вагинитов используется буютоконазол (производное имидазола), обладающий фунгицидной активностью в отношении грибов и некоторых грамположительных бактерий. При однократном местном применении буютоконазол (2%-ный вагинальный крем) имеет сопоставимую эффективность с 7-дневным курсом применения миконазола (2%-ный вагинальный крем) [7].

Совместное содержание буютоконазола (антигрибковый компонент) и клиндамицина (антибактериальный компонент) представлено в комбинированном препарате местного действия Клиндацин Б пролонг (крем вагинальный) (ОАО «Акрихин», Россия), что обуславливает интерес к применению препарата для лечения вагинитов. В соответствии с инструкцией по применению препарат обладает особыми фармакологическими свойствами: гидрофильная кремовая основа лекарственной формы обеспечивает гелеобразную консистенцию при температуре 35–40°C, в связи с чем при интравагинальном применении крем не плавится и активные вещества находятся на слизистой оболочке влагалища в течение 1–3 дней. Эти свойства обеспечивают препарату высокую биоадгезивность и пролонгированный характер действия в отсутствие раздражающего действия, что важно для достижения эффективности местных форм препаратов, применяемых в постменопаузе. Вагинальный крем, содержащий буютоконазол 2%, клиндамицин 2%, применяют 1 раз в сутки интравагинально, предпочтительно перед сном, ежедневно в течение 3–6 дней. Рекомендуемая доза составляет 5 г крема, что соответствует 100 мг буютоконазола нитрата и 100 мг клиндамицина, согласно инструкции по применению.

Таким образом, в постменопаузе на фоне гипоэстрогении увеличиваются частота и степень выраженности симптомов АВ: сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареуния, рецидивирующие вагинальные выделения,

контактные кровянистые выделения. В результате прогрессирования симптоматики возникает дискомфорт и снижается качество жизни женщины, что обуславливает актуальность ранней диагностики и своевременного назначения соответствующей терапии. Появление на фармацевтическом рынке новых препаратов позволит разработать тактику комплексной этиопатогенетической терапии вагинитов в постменопаузе.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность комплексной терапии АВ у женщин в постменопаузе, включающей применение вагинального крема, содержащего буютоконазол 2%, клиндамицин 2%, для вагинального использования с последующим применением суппозитория с эстриолом.

Методы

В исследовании добровольно приняли участие 74 женщины с АВ, находившиеся на амбулаторном лечении в медицинских центрах Санкт-Петербурга (ММЦ «ВРЕМЯ», МЦ «Петроклиника») и Томска (МО «Здоровье», МЦ «МедАрт») в 2016–2017 гг. Все пациентки были осведомлены о ходе исследования и подписали информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения: возраст от 50 до 70 лет, постменопауза, подтвержденный диагноз АВ, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст моложе 50 лет или старше 71 года, отсутствие постменопаузы, повышенная чувствительность к компонентам препарата, применение в течение предыдущих 2 недель системной или локальной антибактериальной терапии, инфекции, передающиеся половым путем.

Выбор метода лечения осуществлен при помощи метода «слепых конвертов».

Основную группу составили 54 женщины (средний возраст – 60,4±0,6 года), которым применяли интравагинально при помощи аппликатора крем буютоконазол+клиндамицин по 5 г ежедневно в течение 6 дней и далее – вагинальные суппозитории с эстриолом по

1 свече 1 раз в сутки на ночь в течение 15 дней. Группу сравнения составили 20 женщин (средний возраст – 61,1±0,9 года), получавших соответствующим образом только суппозитории с эстриолом.

Оценка эффективности лечения проведена по наличию/отсутствию жалоб, результатам бимануального исследования, осмотра в зеркалах, микроскопического исследования мазков вагинального секрета, окрашенных по Граму, цитологического исследования мазков с шейки матки, полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (тест Фемофлор) с количественным определением ДНК бактерий, ассоциированных с вагинитами (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* spp., *Megasphaera* spp. и др.). Контрольные исследования проводили перед лечением, через 2 недели и 1 месяц после окончания терапии.

Статистическая обработка данных проведена в программе Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США) с помощью U-критерия Манна-Уитни и χ^2 -критерия Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. В таблицах числовые значения представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение показателя в группе, m – стандартное отклонение.

Результаты исследования

По возрасту участников исследования, результатам клинико-лабораторных тестов исследуемые группы были сопоставимыми.

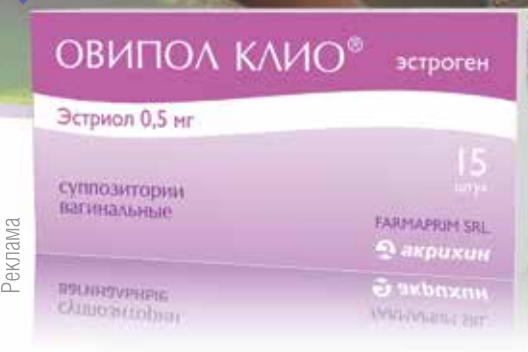
На момент начала исследования женщины предъявляли жалобы на жжение, сухость слизистой оболочки влагалища, скудные желтоватые выделения. При обследовании влагалищного содержимого у пациенток основной группы и группы сравнения определена кислотность в пределах pH 6,7±0,4 и 6,6±0,4 ($p > 0,05$), в мазках среднее число лейкоцитов в поле зрения составило 58,8±5,6 и 63,0±7,2 соответственно ($p > 0,05$), при микроскопии мазка обнаружены популяции мелкой палочки (31,6±1,1% и 10,5±1,2%), смешанной (21,1±1,2% и 29,0±1,5%), кокко-бациллярной флоры



ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ:

- сухости
- жжения
- недержания,

связанных с дефицитом женских гормонов^{1,2,3,4,5,6}



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ОВИПОЛ КЛИО® (интравагинально, перед сном)

2-3 НЕДЕЛИ

ДЛИТЕЛЬНО

1 суппозиторий ежедневно

1 суппозиторий 2 раза в неделю

1. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2010. – Т. 1. – №4.
2. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе. – Ярославль: «Издательство «Литера», 2009. – 240 с.
3. Тарасов Н.И., Миронов В.Н. Современная догоспитальная диагностика и лечение недержания мочи у женщин: Учебно-методическое пособие для врачей. – Челябинск: Издательство, 2003.
4. Ewies A.A. Topical vaginal estrogen therapy in managing postmenopausal urinary symptoms: a reality or a gimmick? // Climacteric. – 2010. – №13. – P. 405-418.
5. Cardozo L. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder // Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. – 2004. – №83. – P. 892-897.
6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Овипол Клио®.

АО «АКРИХИН»

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика АВ у женщин при лечении

Параметры	Основная группа (n=54)		Группа сравнения (n=20)	
	через 2 недели после лечения	через месяц после лечения	через 2 недели после лечения	через месяц после лечения
Зуд и жжение, n1 (%)	6 (11,1)	–	6 (30,0)	8 (40,0)
Сухость влагалища, %	–	–	–	–
pH влагалищного содержимого	4,5±0,1	4,1±0,1	6,5±0,2*	6,1±0,2*
Среднее число лейкоцитов в мазке, %	4,9±1,7	5,2±1,2	35,3±4,8*	39,2±4,4*
Влагалищная флора:				
- мелкая палочка, %	73,2±2,2	84,5±2,4	10,2±1,2*	20,0±1,5*
- смешанная, %	20,1±1,0	13,6±1,4	31,1±1,5*	30,4±2,3*
- кокко-бациллярная, %	5,8±0,7	1,1±0,2	58,1±2,7*	49,3±2,4*

Примечание. М – среднее значение, m – стандартное отклонение, n1 – общее число пациенток с наличием симптома.

* Значимые (p<0,001) по сравнению с соответствующими значениями до лечения различия.

(47,4±1,9% и 59,1±2,1%) соответственно (p>0,05).

Таким образом, до лечения у женщин с АВ имелись выраженные изменения микроценоза влагалища. Наиболее часто выявлялись ассоциации различных микроорганизмов на фоне снижения концентрации лактобацилл.

Через 2 недели после окончания лечения у 6 (11,1%) из 54 пациенток (p<0,001 по сравнению с данными до лечения) основной группы сохранялись жалобы на жжение, при этом у всех отсутствовали жалобы на сухость во влагалище, кислотность влагалищного содержимого восстановилась до среднестатистической нормы, находящейся в пределах pH 4,5 [2, 5, 6], более чем в 10 раз уменьшилось (p<0,05) число лейкоцитов в мазках вагинального секрета, во влагалищной флоре в среднем 2,3 раза (p<0,05) увеличилось представительство мелкой палочки

при одновременном незначительном уменьшении доли смешанной и в среднем в 9 раз (p<0,05) кокко-бациллярной флоры.

В отличие от пациенток, получавших комплексную терапию, у 6 (30,0%) из 20 пациенток (p<0,001 по сравнению с данными до лечения), которые принимали только свечи с эстриолом, после курса лечения на фоне признаков клинического улучшения (отсутствие сухости во влагалище) сохранялось чувство жжения во влагалище, динамика лабораторных показателей была разнонаправленной и маловыраженной. Так, pH вагинального содержимого не нормализовалось и оставалось без динамики, среднее содержание лейкоцитов в мазке снижалось менее значительно (в среднем в 1,8 раза; p<0,05), во влагалищной флоре в динамике уменьшилось представительство мелкой палочки при одновременном увеличении доли смешанной

(на 23,1%; p<0,05) и кокко-бациллярной флоры (на 22,1%; p<0,05; табл. 1).

Через месяц после окончания терапии у пациенток основной группы зарегистрирована дальнейшая положительная динамика клинико-лабораторных показателей, что позволило считать их выздоровевшими. В то же время у женщин после монотерапии существенных изменений в аналогичных показателях не отмечено, при этом у 8 (40,0%) пациенток сохранялось чувство жжения во влагалище, у всех сохранялась низкая кислотность вагинального содержимого, представительство микрофлоры практически не претерпевало изменений и оставалось на высоком уровне за счет кокко-бациллярной флоры.

Исследование микробиоценоза влагалища женщин с АВ методом ПЦР в режиме реального времени с помощью теста «Фемофлор» через месяц после лечения по комбиниро-

ванной схеме продемонстрировало значимое (p<0,001) увеличение концентрации лактобацилл и снижение содержания облигатных анаэробов (*Staphylococcus* spp., *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus*, *Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp./*Sneathia* spp., *Lachnobacterium* spp., *A. vaginae*, *M. hominis*, *Ureaplasma* spp.) и грибов (*Candida* spp.). У женщин, принимавших только свечи с эстриолом, отмечена слабоположительная динамика. При этом на фоне уменьшения концентрации отдельных представителей облигатной анаэробной флоры (*Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *G. vaginalis*, *Leptotrichia* spp./*Sneathia* spp., *Lachnobacterium*, *A. vaginae*, *M. hominis*, *Ureaplasma* spp.) и *Candida* spp. снижалось содержание лактобактерий (табл. 2).

Таким образом, уже через 2 недели после курсового приема назначенных препаратов отметилась более выраженная эффективность комбинированной схемы лечения АВ препаратом Овипол Клио не обеспечила нормализации биоценоза влагалища.

Несмотря на отсутствие желаемого эффекта терапии у определенной части пациенток, все женщины, участвовавшие в исследовании, хорошо перенесли лечение, аллергические реакции и другие побочные эффекты отсутствовали.

Известно, что гормональные нарушения в организме женщины создают благоприятный фон для развития воспалительного процесса нижнего отдела гениталий за счет изменения реактивности слизистой оболочки влагалища. В МПЭ влагалища и влагалищной части шейки матки эстрогены вызывают усиление пролиферации в базальном и парабазальном слоях, созревание клеток промежуточного слоя с накоплением в них гликогена; созревание клеток поверхностного слоя с накоплением в них кератина. Наиболее частыми клиническими формами возрастных изменений влагалища и шейки матки в постменопаузе являются АВ и цервициты [2–4, 8].

Активная секреция влагалищного эпителия зависит от количества эстрогенов: для фолликулярной фазы мен-

струального цикла характерно выявление клеток поверхностного слоя, для лютеиновой – преимущественно промежуточных клеток, на фоне гипострогении – базальных и парабазальных [2, 8]. На фоне дефицита эстрогенов в постменопаузе за счет снижения пролиферативной активности базального и парабазального слоев МПЭ происходит истончение и снижение эластичности атрофированного эпителия, уменьшается объем подслизистой сосудистой сети, развивается ишемия стенки влагалища, уменьшается трансудация. Атрофические изменения слизистой оболочки влагалища делают его легкоранимым, что служит причиной жалоб на дискомфорт, сухость, жжение, диспареунию, водянистые или кровянистые выделения при коитусе [4].

На протяжении всей жизни женщины вагинальные клетки и клетки эктоцервикса выделяют протоны через апикальную плазматическую мембрану, смещая pH влагалища в кислую сторону. С увеличением pH влагалищной среды в сторону ошелачивания до 5,5–7,5 значительно уменьшается общее число бактерий, прежде всего лакто- и бифидобактерий, вследствие чего в составе микрофлоры преобладают облигатно-анаэробные бактерии [9], провоцирующие воспалительную реакцию. Дальнейшая активизация условно-патогенной микрофлоры приводит к снижению колонизационной резистентности слизистой оболочки влагалища и шейки матки, увеличению количества факультативной микрофлоры, что создает благоприятные условия для развития и хронизации воспалительного процесса. Важно отметить, что в постменопаузе за счет угнетения сопротивляемости тканей эпителий влагалища становится еще более уязвимым к инфекции и изъязвлениям, способствуя колонизации влагалища и нижних мочевых путей условно-патогенной флорой (в основном кишечной палочкой и типичными представителями микрофлоры кожных покровов) и их вторичному инфицированию. В результате развиваются вторичные воспалительные процессы, бактериальный вагиноз, рецидивирующие вагиниты, что снижает

сексуальную уверенность женщины и вносит вклад в развитие диспареунии [2].

Результаты исследования свидетельствуют о более значимом положительном эффекте лечения пациенток с АВ по комбинированной схеме (интравагинально крем-бутоконазол+клиндамицин и далее – суппозитории с эстриолом), что, очевидно, обусловлено фармакологическими свойствами препаратов и этиопатогенетически обоснованным их применением.

Эстриол при местном применении способствует восстановлению влагалищного эпителия, нормализует pH среды и микрофлору урогенитального тракта, а также приводит к восстановлению основных элементов соединительной ткани – коллагена и эластина [3, 4].

Клиндамицин, связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, подавляет синтез белка в микробной клетке, благодаря чему обладает широким спектром антибактериального действия в отношении ряда бактерий, включая *G. vaginalis*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. и др. Фунгицидный и антимикробный механизмы действия бутоконазола заключаются в блокировании образования эргостерола из ланостерола в клеточной мембране и увеличении проницаемости мембраны, что приводит к лизису клетки гриба или бактерии [7].

Анализируя динамику клинико-лабораторных показателей женщин с АВ в постменопаузе, следует отметить, что монотерапия эстриолсодержащим препаратом способствует восстановлению клеточного состава слизистой оболочки влагалища, результатом чего является увеличение секреторной активности клеток эпителия. Вместе с тем при наличии дисбиотических нарушений во влагалище, характерных для постменопаузального периода, восстановление секреторной активности становится благоприятным фактором для развития патогенной флоры. Это и проявляется ее ростом на фоне снижения концентрации лактобактерий. В связи с этим заблаговременное применение препарата с широким спектром

Таблица 2. Структура (%) микробиоценоза влагалища у женщин по результатам теста Фемофлор (M±m)

Вид микроорганизмов	Основная группа (n=54)		Группа сравнения (n=20)	
	до лечения	через месяц после лечения	до лечения	через месяц после лечения
<i>Lactobacillus</i> spp.	48,3±4,2	58,3±4,2*	45,0±3,7	35,0±3,7*
<i>Corynebacterium</i> spp.	50,0±2,3	40,0±2,3	53,6±3,8	50,2±3,3
<i>Staphylococcus</i> spp.	65,2±4,0	15,2±4,0*	65,7±2,9	28,7±2,9***
<i>Streptococcus</i> spp.	45,5±4,7	25,5±4,7***	44,6±3,3	48,6±3,3
<i>Enterobacteriaceae</i>	84,8±3,6	24,8±3,6	82,4±4,2	60,4±4,2***
<i>G. vaginalis</i>	81,8±4,6	21,8±4,6***	80,9±2,6	67,9±2,6**
<i>Bacteroides</i> spp.	84,8±3,6	24,8±3,6***	82,3±4,6	89,3±4,6
<i>Candida</i> spp.	87,9±4,7	7,9±4,7***	88,6±5,8	48,6±5,8***
<i>Peptostreptococcus</i>	69,7±4,3	19,7±4,3***	67,5±4,2	57,5±4,2
<i>Megasphaera</i> spp.	72,7±5,3	24,7±5,3***	74,2±3,4	68,2±3,4
<i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Sneathia</i> spp.	59,1±2,9***	19,1±2,9***	53,2±3,8	43,2±3,8*
<i>Lachnobacterium</i>	69,7±4,3	67,5±4,1	67,6±4,7	44,6±4,7*
<i>A. vaginae</i>	65,2±4,0	61,0±3,7	66,5±4,3	12,5±4,3***
<i>M. hominis</i>	16,9±3,8	15,7±3,1	15,9±1,9	8,9±1,9**
<i>Ureaplasma</i> spp.	71,2±5,7	69,4±4,2	71,1±2,4	41,1±2,4***

Примечание. М – среднее значение, m – стандартное отклонение, n – общее число пациенток в группе.

*/**/** Значимые (p<0,05/p<0,01/p<0,001 соответственно) по сравнению с соответствующими значениями до лечения различия.

антимикробного и фунгицидного действий позволяет предотвращать прогрессирующее дисбиотическое нарушение при восстановлении функции клеток слизистой оболочки влагалища в ходе лечения А в постменопаузе.

Заключение

Гипоэстрогения в постменопаузе приводит к редукции вульвовагинальной перфузии, уменьшению числа клеток в слоях МПЭ влагалища, сокращению содержания в них гликогена, снижению секреторной активности слизистой оболочки, что способствует изменению влагалищного микробио-

ценоза. Адекватная и эффективная медикаментозная коррекция дисбиотических процессов вагинальной микросистемы в постменопаузе должна учитывать особенности патогенеза, базироваться на социальных аспектах жизни женщины, а также возрастных изменениях количественного и качественного состава вагинальной микробиоты. Учитывая полимикробную этиологию микрофлоры влагалища целесообразно применение комбинированных препаратов для местной терапии. В связи с этим наряду с использованием свечей с эстриолом, предназначенных для местного применения при лечении вагинита в постменопаузе, целесо-

образно применение антибактериальных препаратов, оказывающих положительное действие на вагинальную микробиоту. Комплексная терапия с применением комбинированного крема для интравагинального использования и суппозиторий, содержащих терапевтические дозы эстриола, — простая и безопасная терапевтическая стратегия при АВ в постменопаузальном периоде.

Ограничения исследования. Результаты исследования могут служить основой для разработки эффективных схем комплексной терапии АВ в постменопаузе, в т.ч. с учетом сопутствующих соматических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища, диагностика оппортунистических вагинитов. Медицинская технология. М., 2011.
2. Арсеньева М.Г. Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний. М., 1977.
3. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М., 2009.
4. Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Суламанидзе Л.А. Урогенитальные нарушения в постменопаузе. Ремедиум Приволжья. 2014;3:43–6.
5. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации / Под ред. В.Н. Прилепской и соавт. М., 2013. 50 с.
6. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А., Мельникова С.Е. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса. Учебное пособие для врачей. СПб., 2016. 60 с.
7. Brown D., Henzl M.R., Kaufman R.H. Butoconazole nitrate 2% for vulvovaginal candidiasis. New, single-dose vaginal cream formulation vs. seven-day treatment with miconazole nitrate. Gynazole 1 Study Group. J. Reprod. Med. 1999;44(11):933–38.
8. Gorodeski G.I., Hopfer U., Liu C.C., Margles E. Estrogen acidifies vaginal pH by up-regulation of proton secretion via apical membrane of vaginal-ectocervical epithelial cells. Endocrinol. 2005;146:816–24.
9. Lam M.H., Birch D.F. Survival of Gardnerella vaginalis in human urine. Am. J. Clin. Pathol. 1991;95(2):234–39.
10. Sherrard J., Donders G., White D., Jensen J.S. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int. J. STD & AIDS. 2011;22(8):421–29.

Поступила / Received: 20.03.2018

Принята в печать / Accepted: 02.04.2018

Автор для связи: Н.В. Шперлинг — д.м.н., проф. кафедры клинической медицины Медицинского института «РеаВиЗ», старший науч. сотр. Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: shperling2@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7865-486x>

Corresponding author: N.V. Shperling — MD, Prof. at the Department of Clinical Medicine of the Medical University «Reaviz», Senior Scientist at the State Scientific Research Test Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia; e-mail: shperling2@yandex.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7865-486x>

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Шперлинг Н.В., Романова Е.В., Шперлинг И.А. Местная терапия вагинитов в постменопаузе. Фарматека. 2018;6: .

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.6.00-00>

Authors declare lack of the possible conflicts of interests. For citations: Shperling N.V., Romanova E.V., Sperling I.A. Topical therapy of vaginites in postmenopause. Farmateka. 2018;6: . (in Russian)

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.6.00-00>

© Н.В. Шперлинг, Е.В. Романова, И.А. Шперлинг, 2018