

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2011 • Том 5 • № 4

**Беременность при первичном  
склерозирующем холангите**

**Роль сочетанной патологии  
в неудачных протоколах ЭКО**

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru)  
Copyright © 2011. Издательство ИРБИС

# УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Дижевская Е.В., Блинов Д.В.

**К**руглый стол «Урогенитальные инфекции: современный взгляд» прошел 29 сентября 2011 года в рамках XII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя» под председательством заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ФГОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, д.м.н., проф. Сергея Александровича Левакова. В работе круглого стола принимали участие д.м.н., проф. А.Л. Тихомиров и д.м.н., проф. Т.А. Обосколова.



С.А. Леваков выступил с докладом «Актуальные возможности новых препаратов в лечении вирусных поражений половых органов».

Он сообщил, что проблема рака шейки матки (РШМ) на сегодняшний день остается важной в практике гинеколога. С.А. Леваков привел на слайде современный взгляд на патологию шейки матки, ассоциированную с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Согласно этим представлениям, патология шейки матки – сексуально-трансмиссивное заболевание, обусловленное вирусом папилломы человека (ВПЧ), вызывающее злокачественную опухоль железистого эпителия шейки матки, с тенденцией роста заболеваемости среди молодых женщин 20-30 лет. Докладчик сообщил, что скрининговые программы в Российской Федерации выявляют только 7% РШМ и 20% цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN). Более чем в 90% при этом обнаруживаются онкогенные типы ВПЧ, прежде всего типы 16 и 18. Если при цитологическом контроле получены атипичические клетки, то следующим этапом

необходимо верифицировать этот процесс. Цитологический ответ с «атипией клеток» требует проведения биопсии шейки матки под контролем кольпоскопии. Важно отметить, что до сих пор не сложилось единого мнения о выборе метода деструкции и роли иммунотерапии в лечении патологии шейки матки.

Известно, что развитию РШМ предшествуют предраковые процессы – цервикальная интраэпителиальная неоплазия, представляющая собой достаточно пролонгированный во времени процесс. До развития РШМ порой проходит от 5 до 15 лет, в течение которых могут проявляться CIN I и II степени, позже переходящие в CIN III и далее – в начальные проявления РШМ. Вариантами развития CIN и ее исходами за 36 месяцев могут являться регрессия при верификации стадии CIN I, которая случается в 57%, персистенция – в 32%. 11-15% случаев переходят в CIN II. На стадии CIN II регрессия наблюдается в 43% случаев, персистенция – в 35%. 22-30% случаев CIN II переходят в CIN III и carcinoma in situ. Из этих пациентов микроинвазивный РШМ будут иметь 12-45%.

Из этих данных видно, что большинство изменений на шейке матки – это доброкачественные фоновые процессы (38%) и предраковые состояния шейки матки (33%). Преинвазивный РШМ составляет 21% и инвазивный – 8%. При этом шансы на регрессию уменьшаются с возрастом и со степенью прогрессии от 60% (CIN I) до 33% (CIN III). Таким образом, отметил



С.А. Леваков, при диагностировании ВПЧ-инфекции на стадии CIN есть время, есть все возможности верифицировать диагноз, возможность спрогнозировать варианты развития и провести правильное лечение. Основой скрининга изменений на шейке матки является цитологический мазок. «Мы знаем, – напомнил С.А. Леваков, – что все изменения на шейке диспластического характера развиваются в участках переходных зон, т.е. это самые важные участки, которые

Фотографии предоставлены ЗАО «МЕДИ Экспо»; ООО «ИРБИС».

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru

Copyright © 2011 Издательство ИРБИС

необходимо всегда идентифицировать, для того чтобы не пропустить диспластические процессы и начальное появление рака». Более 95% всех цервикальных интраэпителиальных неоплазий возникают внутри зоны трансформации шейки матки. При CIN II-III в первичном цитологическом мазке обнаруживается плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия высокой степени – в 31%, низкой степени – в 39%, и атипические клетки – в 30%. После циркулярной биопсии шейки матки диагноз меняется в 0,5-9% случаев.

Также одним из основополагающих методов диагностики данных состояний является кольпоскопия. Этот метод позволяет выявить измененный эпителий и место, в котором необходимо провести биопсию шейки матки. Если мы проводим цитологическую, а потом морфологическую верификацию, то могут быть несоответствия, отметил докладчик. Причины несоответствия между цитологическим заключением и данными кольпоскопии могут быть в следующем: поражения находятся вне зоны эктоцервикса, в цервикальном канале или в теле матки; видимые кольпоскопические изменения трудно интерпретировать: например, выраженная атрофия скрывает истинную кольпоскопическую картину; биопсия выполняется, не включая все визуализированные поражения; недостаточно материала для гистологического исследования; цитологический мазок содержит только незрелые метапластические или атрофические клетки плоского эпителия (сложно толковать ответ цитологии); могут встречаться и другие несоответствия, связанные с хроническим инфицированием шейки матки. Чувствительность цитологического метода при выявлении CIN II или CIN III составляет 67-76%.

«Отсюда, – указал С.А. Леваков, – следующий вопрос: как проводить биопсию?» Одного метода прицельной биопсии бывает недостаточно: ошибки диагностики могут встречаться в 15% случаев. Поэтому предпочтительно выполнять циркулярную биопсию.

Если говорить о формах папилломавирусной инфекции гениталий, то это могут быть клиническая форма (остроконечные экзофитные, папиллярные или кератотические кондиломы, плоские кондиломы), субклиническая форма (невидимые вооруженным глазом, выявляются при кольпоскопии, цитологическом или гистологическом обследовании; сюда же относятся асимптоматические интраэпителиальные неоплазии) и латентная форма (отсутствие морфологических или гистологических отклонений при обнаружении ДНК ВПЧ методом молекулярной гибридизации).

Особого мнения, по словам докладчика, на сегодня заслуживает так называемая эктопия эпителия у молодых пациенток, когда по краю эктопии определяется участок простого атипического эпителия. Это – вариант нормы, он не требует никаких мероприятий, но если у пациентки имеется ВПЧ-инфекция, то

особым вниманием необходимо оценивать на именно переходную зону, потому что именно в этих участках в последующем, при отсутствии должного контроля и лечения, уже может начаться злокачественное пере рождение.

Кератоз – пролиферирующий процесс метапластического эпителия (МПЭ). По степени дифференцировки эпителия, его пролиферации и атипии среди лейкоплакий можно выделить три следующие формы: лейкоплакия без атипии и пролиферации; лейкоплакия с пролиферацией базального слоя, но без атипии; лейкоплакия с пролиферацией базального слоя и выраженной атипией клеток. Первая и вторая формы относятся к фоновым процессам, а третья – к предраковым процессам шейки матки.

Итак, основными методами исследования, необходимыми для постановки диагноза, автор доклада назвал мазки на онкоцитологию с экто- и эндоцервикса; кольпоскопическое исследование; исследование урогенитальной инфекции и биопсию шейки матки, выскабливание цервикального канала.

Методами лечения изменений на шейке матки являются амбулаторное лечение (процедура радиоволновой хирургической петлевой эксцизии: криотерапия, лазер) и стационарное лечение (конизация шейки матки, ампутация шейки матки, гистерэктомия). Из физических методов воздействия на сегодняшний день мы отдаем предпочтение радиоволновой хирургии и лазерному воздействию, подчеркнул докладчик. Эти методы позволяют разрушать практически любые образования. Вместе с тем, в ходе процедуры существует риск заражения врача, проводящего процедуру.

Переходя к теме иммунокорректирующей терапии при ВПЧ, С.А. Леваков сообщил, что сегодня существует целый ряд препаратов, который используется в практике, и не обязательно их использовать все вместе. Есть и дешевые препараты, и достаточно дорогие. В частности, различают:

- Индукторы синтеза интерферона: Неовир, Циклоферон, Амиксин, Ридостин, Панавир, Полудан;
- Интерферонсодержащие препараты: Виферон, Генферон, КИП-ферон, Реаферон, Реальдирон, Интрон-А, Лейкинферон –  $\alpha$ -интерферон лейкоцитарный человеческий и др.;
- Рекомбинантные интерлейкины: ИЛ1 $\beta$  – Беталейкин, ИЛ2 – Ронколейкин;
- Тимические иммунорегуляторные пептиды: Т-активин \ Тактивин;
- Костномозговые иммуномодуляторные пептиды: Миелопид;
- Иммунокорректоры бактериального происхождения: фрагменты пептидогликана клеточной стенки – Ликолипид;
- Иммунокорректоры растительного происхождения: Иммуномакс, Панавир, Эпиген-интим, Кагоцел;
- Иммунокорректоры животного происхождения: Деринат, Ферровир;

- Иммунокорректоры, полученные из насекомых: Аллокин-альфа, Алломедин;
- Синтетические (химически чистые) иммунокорректоры: Полиоксидоний, Изопринозин, Гроприносин, Галавит, Глутоксим.

Одним из иммуномодуляторов является инозин пранобекс, обладающий уникальным двойным действием: противовирусным (подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов) и иммуномодулирующим (восстанавливает сниженный клеточный иммунитет до нормального уровня, усиливает продукцию интерферонов).

Инозин пранобекс нормализует иммунитет и при его использовании в комплексной терапии показана достаточно высокая эффективность в отношении всех форм и типов папилломавирусной инфекции (в том числе и высокого онкогенного риска) в большом проценте случаев, отметил докладчик. Инозин пранобекс способствует элиминации ВПЧ и снижает частоту рецидивов, восстанавливает иммунитет.

По зарубежным данным исследования сравнительной эффективности терапии кондилом, включение инозина пранобекса в комбинированную терапию генитальных кондилом существенно увеличивает эффективность лечения с 41% до 94%.

Методами физического воздействия на ВПЧ-инфекцию могут быть электрокоагуляция, лазеротерапия, радиоволновая хирургия, криотерапия, химиодеструкция, салицилово-резорционный коллодий.

«Плюсами» электрокоагуляции (диатермокоагуляции) являются простота аппаратуры и возможность лечения в амбулаторных условиях. Из «минусов» — диатермокоагуляция эффективна только при лечении патологических процессов, находящихся в поверхностных слоях плоского эпителия. Она не дает возможности полноценного гистологического исследования шейки матки, в результате чего может быть несвоевременно диагностирован РШМ. После отторжения струпа и завершения эпителизации граница между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием перемещается выше, в цервикальный канал, что в некоторых случаях сопровождается прогрессированием патологического процесса и даже развитием рака шейечного канала. Частыми осложнениями являются кровотечения, нарушение менструальной функции, обострение воспаления придатков, стенозирование цервикального канала, возникновение эндометриоза. Наконец, после диатермокоагуляции сохраняется пролиферативная активность, т.е. возможны рецидивы.

К преимуществам криодеструкции можно отнести то, что не повреждается здоровая окружающая ткань, отсутствует кровотечение из места крионекроза, не образуется стеноз канала шейки матки, не нарушаются менструальная и детородная функция, а также то, что очаги криодеструкции быстро заживают. К недостаткам криодеструкции относится широкий спектр противопоказаний: острые и подострые воспалительные заболевания внутренних половых органов, интеркуррентные

инфекционные заболевания, специфические процессы на шейке матки. Частота неудач (рецидивов или прогрессирования процесса) при лечении данным методом слабой дисплазии — 5%, умеренной дисплазии — 7% и тяжелой дисплазии — 22%.

Показаниями к лазерной деструкции являются цервикальная интраэпителиальная неоплазия I-II степени (CIN I, CIN II). К преимуществам лазерной деструкции относят низкую частоту осложнений. Кровотечение отсутствует, т.к. сосуды и капилляры в процессе деструкции коагулируются лазером. Не отмечается образование некротического струпа. Регенерация тканей проходит значительно быстрее, чем при остальных методах. При лазерной деструкции некроз тканей минимален, стенозы цервикального канала отсутствуют, сроки выздоровления короче, чем при других методах. Эффективность метода определяется площадью пучка (должна захватываться вся зона трансформации) и особенно глубиной воздействия, оптимальная величина которой равна 5-7 мм. Место стыка между плоским и цилиндрическим эпителием не перемещается в цервикальный канал, а остается в области эктоцервикса. Рецидивы при лазерной деструкции встречаются в 7,4% случаев. К недостаткам метода относится его высокая стоимость. «Но на самом деле лазеры уже стоят не так уж дорого...» — отметил С.А. Леваков.

При доброкачественных заболеваниях шейки матки применяют CO<sub>2</sub>, полупроводниковые, низкоинтенсивные (гелий-неоновые) или высокоинтенсивные (диодные) лазерные установки. Для фоновых процессов достаточно низкоинтенсивного лазерного излучения красного спектра (λ=632,8-635 нм, мощность 17-20 мВт, экспозиция 5-7 минут, количество процедур — 10-12). Участок эрозии покрывается пленкой и эпителизируется за 1—14 дней. Могут применяться российские лазерные установки ЛГ-75, АФЛ-2, полупроводниковый лазер серии «Лика» и др.

Конизацию шейки матки можно выполнять любыми способами. Это может быть ножевая конизация, радиоволновая конизация, ультразвуковая конизация, лазерная конизация, т.е. что есть в клинике и чем лучше всего владеет хирург. Ножевая конизация проводится под общим наркозом в больнице врачом-гинекологом при CIN II-III и карциноме in situ. В ходе конической биопсии удаляется вся окружность зоны трансформации и большая часть канала шейки матки.

Если говорить о влиянии того или иного метода на плоский эпителий, то, по словам докладчика, лазерное и радиоволновое воздействие обладают минимальным действием на эпителий. Чем еще хороша радиоволновая хирургия, это тем, что при помощи данного метода представляется возможным проводить и диагностику и лечение.

По данным Кокрейновского обзора методов лечения рака, преимущество метода радиоволновой хирургии достигается за счет поверхностного распределения волн с частотой 4 МГц и, следовательно,

минимальной травматизации тканей. По эффективности радиоволновая хирургия не отличается от других эксцизионных методик, но после операции не меняет архитектонику шейки матки.

Отрицательных сторон при радиохирургической конизации почти нет. Для комплексной терапии CIN II, CIN III проводится иммунокорректирующая терапия с санацией влагалища, с нормализацией биоценоза, затем – конизация и ампутирование влагалищной части шейки матки. В дальнейшем обязательно нужно провести курс противорецидивной терапии, которая будет направлена на снижение персистенции ВПЧ для предотвращения дальнейших рецидивов.

Диагностическое выскабливание цервикального канала позволяет избежать ошибок в диагностике РШМ при наличии железистого рака. Проблема диагностики рака, локализованного в цервикальном канале – это трудность визуализации изменений, в связи с чем необходима цервикоскопия и выскабливание цервикального канала. Риск диагностической ошибки при раке цервикального канала составляет около 1% наблюдений. Например, при соскобе из цервикального канала и резекции измененного участка экзоцервикса размерами 3-5 мм x 7 мм аденокарцинома выявляется в одном случае из 141 наблюдения больных с CIN, что составляет 0,73%.

Оправданной тактикой ведения пациентов с CIN II-III и карциномой *in situ* являются применение иммунокорректоров вместе с санацией влагалища и конизация шейки матки или ампутирование влагалищной части шейки матки, после чего назначается курс противорецидивной иммунотерапии.

Далее С.А. Леваков привел используемые им критерии чувствительности CIN I-II степени к лечению. Иммунологическими критериями выступает снижение степени диспластических изменений, которое коррелирует с достоверными сдвигами показателей местного иммунитета и биоценоза влагалища. В качестве морфологических критериев выступают отсутствие признаков дисплазии; снижение плоидности ядер эпителиоцитов до 2 с; снижение пролиферативной активности – экспрессии маркера пролиферации клеточных популяций, антигена Ki-67 до 30%.

Таким образом, современной тактикой при CIN I-II является противовоспалительное лечение и иммунокорректирующая терапия (Гроприносин, Аллокин-альфа, Генферон, Циклоферон и др.). Циркулярная биопсия с помощью радиохирургического метода производится при персистенции ВПЧ онкогенных типов и наличии атипичной кольпоскопической картины.

Лечение должно быть комплексным и индивидуальным, включающим иммунокорректирующую терапию, терапию сопутствующих воспалительных процессов, радио- и лазерную деструкцию, а также профилактику рецидивов и реинфицирования. К ней относятся первичная и вторичная профилактика РШМ. Первичной профилактикой РШМ является применение

профилактических вакцин с целью предотвращения инфицирования ВПЧ и развития заболевания. Вторичной профилактикой является скрининг для обнаружения, диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки на ранних стадиях с целью предотвращения прогрессирования неоплазии в инвазивный рак.

В заключение доклада С.А. Леваков рассказал об основных путях решения проблемы заболеваемости раком шейки матки. Ими должны стать создание и строгое соблюдение государственных стандартов диагностики и терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний; создание экспертного совета по пересмотру стандартов и осознание врачами принципов доказательной медицины.

Затем выступил д.м.н., проф. Александр Леонидович Тихомиров с докладом «Кандидозный вульвовагинит. Актуальность проблемы, современная терапия». Предваряя выступление, А.Л. Тихомиров рассказал, что ему не очень нравится сложившееся понимание молочницы – заболевания, которому посвящен доклад. Александр Леонидович привел пример, когда при сборе анамнеза врач спрашивает женщину, были ли инфекции половых путей: гонорея, трихомониаз и т.п.?, Женщина отвечает: нет, что вы, только молочница.

Между тем, говоря о современных проблемах кандидозного вульвовагинита – инфекционного поражения нижнего отдела гениталий грибами рода *Candida* – необходимо особо отметить значительный рост числа хронических форм, увеличение доли *Candida non-albicans* в этиологии. Кандидозный вульвовагинит чаще сопровождается уретритом и уретроциститом, чаще регистрируется восходящая инфекция, не исключена угроза гематогенной диссеминации, сохраняется возможность развития аутоиммунного процесса.

А.Л. Тихомиров подчеркнул, что грибы рода *Candida* – условно-патогенные аэробные микроорганизмы, лишенные половой стадии жизненного цикла. Они растут преимущественно в дрожжевой среде и размножаются почкованием. Они не образуют истинного мицелия. За счет соприкосновения удлиненных клеток они формируют псевдомицелий и митоспоры (беспольные споры). Лактобациллы могут образовывать «смешанный газон» с *Candida spp.* на поверхности трип-



тозного агара, в составе которого *Lactobacillus plantarum* не проявляют фунгицидную активность и их рост ингибируется *Candida* spp. Род *Candida* насчитывает около 200 видов, при этом степень распространения и патогенность разных штаммов различна. Наиболее изученным является *Candida albicans*. Частота встречаемости «non-albicans» видов в наибольшей степени зависит от возраста и территорияльного признака, пояснил А.Л. Тихомиров. В настоящее время «non-albicans» поражения влагалища склонны относиться к так называемому осложненному вагинальному кандидозу, который ассоциируется с хроническими рецидивирующими формами заболевания, а также с ВИЧ-серопозитивностью.

Далее А.Л. Тихомиров поделился с участниками круглого стола данными исследования, проводившегося на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ. В составе микрофлоры женщин с кандидозным вульвовагинитом практически всегда присутствует *Candida albicans*, нередко – в сочетании с другими видами *Candida*. Это происходит потому что наибольшей способностью к адгезии как раз обладает *Candida albicans*, поэтому представители *Candida albicans* так распространены. Как известно, адгезия (специфическое взаимодействие адгезинов гриба и комплементарных рецепторов эпителиоцитов влагалища) – это первый этап развития заболевания. Максимальная активность адгезии грибов – при pH вагинального содержимого от 6,2 до 7,0; минимальная – при pH ниже 2,6 и выше 8,0. Вместе с тем, они могут длительно находиться в очень кислых средах (pH 2,5-3,0).

Продолжая выступление, А.Л. Тихомиров привел основные этапы развития кандидозной инфекции, которыми являются прикрепление (адгезия) грибов к поверхности слизистой оболочки; колонизация; прорастание в эпителий; преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки; попадание в соединительную ткань собственной пластинки; преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов; проникновение в сосуды и гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем. По данным С.С. Леуша (2003 г.), пенетрации кандид в слизистую оболочку гениталий способствует также прочая условно-патогенная бактериальная флора, имеющая высокую ферментативную и лизирующую активность. Механизм адгезии заключается в том, что *Candida* spp. способны расщеплять секреторный иммуноглобулин А и  $\alpha$ -антитрипсин. Прикрепление к протеинам слизистых оболочек происходит при этом за счет гликопротеинадгезина клеточной мембраны гриба. Степень адгезии определяет уровень колонизации, а степень инвазии – вирулентность. Основным фактором вирулентности является генотипическая и фенотипическая нестабильность.

В реализации механизма адгезии участвуют вырабатываемые *Candida* spp. эндотоксины, гемолизины, дерматоксины, пирогены и протеолитические

ферменты. Адгезии способствуют кортикостероиды, цитостатики, синтетические прогестины (по мнению докладчика, это является спорным представлением). Тетрациклин и стрептомицин оказывают прямое стимулирующее действие на рост и размножение грибов рода *Candida*. Это важно учитывать, т.к. тетрациклин часто применяют в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Также доказано, что клетки дрожжей имеют рецепторы, распознающие половые гормоны. Однако о влиянии гормонов на течение кандидозного вульвовагинита нет однозначных данных, хотя высокие дозы этинилэстрадиола в высокодозированных комбинированных оральных контрацептивах (КОК) могут повышать риск развития кандидозного вульвовагинита за счет насыщения гликогеном тканей наружных гениталий, увеличения pH и количества рецепторов к кандидам.

К факторам риска развития кандидозного вульвовагинита относят физиологические, механические, химические, эндокринные, ятрогенные факторы и иммунодефицитные состояния. А.В. Тихомиров условно поделил их на две группы – экзогенных и эндогенных факторов. К экзогенным относятся антибиотика, кортикостероиды, цитостатики, длительный прием КОК или применение высокодозированных КОК, применение препаратов местного действия, содержащих йод, вагинальных форм клиндамицина и метронидазола, лучевая терапия, применение спермицидов. Сюда же относятся различные гинекологические манипуляции (введение ВМС, гистероскопия, гистеросальпингография и др.), гигиенические процедуры, спринцевания, первый половой контакт. Профессиональные условия работниц фабрик по переработке фруктов, овощей, кондитерских изделий, производства антибиотиков и других биологически активных веществ, медицинских работников также относятся к экзогенным факторам развития кандидозного вульвовагинита. К эндогенным факторам относятся беременность (в т.ч. беременность на фоне стимуляции овуляции и беременность после экстракорпорального оплодотворения – ЭКО). Беременность находится на первом месте среди эндогенных факторов развития кандидозного вульвовагинита: известно, что около 40% беременных женщин страдают кандидозным вульвовагинитом. Однако есть еще целая серия эндогенных факторов. К эндогенным факторам риска развития кандидозного вульвовагинита также относятся эндокринопатии (особенно сахарный диабет); новообразования; инфекционные и воспалительные заболевания (в т.ч. ИППП); снижение иммунологической реактивности организма; аутоиммунные заболевания; заболевания органов кроветворения (в т.ч. анемии), аллергии, гиповитаминозы и некоторые другие заболевания и состояния.

Если говорить о распространенности заболевания, то считается, что кандидозный вульвовагинит занимает второе место среди всех вагинальных инфекций

по обращаемости женщин к гинекологу и венерологу, сообщил А.Л. Тихомиров. Кандидозный вульвовагинит – это довольно частое заболевание. Докладчик привел данные российского Интернет-опроса, проведенного в 2004 году. Согласно этим данным, из 2108 респондентов (женщин, больных кандидозным вульвовагинитом) 36,2% указали на продолжительность заболевания менее одного года, 44,2% – от 1 до 5 лет, и 19,6% – более 5 лет. Продолжительность заболевания положительно коррелировала с частотой обострений кандидозного вульвовагинита. Также А.Л. Тихомиров привел данные официальной статистики, согласно которым 75% женщин детородного возраста имели один эпизод кандидозного вульвовагинита, 50% женщин имели повторный эпизод; 5% женщин страдают хроническим рецидивирующим кандидозом, и кандидозный вульвовагинит диагностируется у 40% беременных.

Говоря о современных подходах к диагностике кандидозного вульвовагинита, Александр Леонидович в качестве стандарта диагностики привел демонстрацию нитевидной формы *Candida spp.* (псевдомицелия) при морфологическом исследовании. Определить наличие гриба, его спор, мицелия, оценить количество лейкоцитов позволяет микроскопическое исследование. Для видовой идентификации гриба обязательно культуральное исследование. В настоящее время продолжают развиваться методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами, специфичными для определенных видов.

Выделяют три клинических формы вульвовагинального кандидоза, напомнил А.Л. Тихомиров: истинный кандидоз, хронический (рецидивирующий) кандидоз, диагностируемый в 5-25% случаев и бессимптомное кандидоносительство в 15-20% случаев. Единственным неоспоримым критерием микотического процесса, отличающим его от носительства, для которого характерно нахождение грибов в качестве сапрофитов на поверхности эпителия, является обнаружение инвазии грибов в морфологическом материале. А.Л. Тихомиров особо подчеркнул, что ранее выделение грибов в диагностических концентрациях при отсутствии симптомов воспалительного процесса не считалось патологией. В настоящее время некоторые российские и зарубежные авторы считают рациональным рассматривать *Candida* как патогенную микрофлору даже при отсутствии клинических проявлений местного воспаления. В.Н. Серовым и Е.В. Жаровым в 2009 г. было показано, что кандиданосители служат причиной инфицирования половых партнеров, а также новорожденных при родоразрешении.

Гиперчувствительность организма к грибам, повышение титров *Candida*-специфических Ig E влагалища способствуют ярким местным проявлениям (покраснение, отек, зуд). У пациенток с хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом на коже, слизистых оболочках вульвы и влагалища преобла-

дают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофичности тканей. Истинный хронический кандидозный вульвовагинит часто осложняется или сочетается с хроническим дерматитом кожи вульвы и промежности.

Лечение кандидозного вульвовагинита направлено на эрадикацию возбудителя. Общие рекомендации по лечению: если это острый кандидозный вульвовагинит – рекомендуется местное лечение, в качестве альтернативы можно использовать флуконазол 150 мг однократно или итраконазол 200 мг 1 раз в день в течение 3 дней. При хроническом кандидозном вульвовагините рекомендуется системное лечение вместе с местной терапией. Беременным с данной патологией рекомендуется местное лечение.

В качестве одной из основных проблем лечения кандидозного вульвовагинита А.Л. Тихомиров назвал снижение чувствительности грибов рода *Candida* к антимикотикам. В частности, по данным Е.Т. Мальбаховой с соавт. (2009 г.) за 10 лет произошло снижение чувствительности грибов рода *Candida* к флуконазолу – в 2,2 раза, клотримазолу – в 1,9 раза, кетоконазолу – в 2,7 раза, итраконазолу – в 1,7 раза, нитрофугину – в 3 раза.

Один из антигрибковых препаратов, разработанных в последнее время – бутконазол, появившийся в начале XXI века.

Бутконазол характеризуется тем, что для подавления активности *Candida albicans*, *Candida glabrata* и *Candida parapsilosis* необходима намного меньшая концентрация бутконазола, нежели других имидазолов – клотримазола, кетоконазола и миконазола.

А.Л. Тихомиров сообщил участникам круглого стола, что, согласно данным клинических исследований, при лечении кандидозного вульвовагинита бутконазолом клинический эффект развивается достаточно быстро: доля пациентов, жалующихся на сильные симптомы кандидозного вульвовагинита, значительно снижается (на 74%) уже в первый день терапии бутконазолом, и к седьмому дню уменьшается практически до нуля.

А.Л. Тихомиров сообщил присутствующим, что сегодня в России интравагинальный крем Гинофорт является единственным препаратом, содержащим бутконазол в качестве активного вещества. Показаниями к применению данного препарата является кандидозный вульвовагинит, при котором показана однократная интравагинальная аппликация крема. Противопоказаниями являются период беременности и лактации, а также повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата. К достоинствам местных форм относят то, что они способны обеспечить достаточную концентрацию, быстро купировать местные симптомы и вместе с тем обладают минимальной системной абсорбцией. К недостаткам – обычно многократное применение даже при неосложненном вагинальном кандидозе и неудобство применения (на ночь, из-за вытекания). Гинофорт в

значительной степени лишен данных недостатков благодаря высокой активности бутоконазола, а также благодаря используемой в креме Гинофорт уникальной запатентованной биоадгезивной технологии VagiSite.

Применение эмульсии типа «вода в масле» позволяет бутоконазолу длительно удерживаться на влажной слизистой, медленно высвобождаясь. Таким образом, применение технологии VagiSite минимизирует вытекание препарата и не приводит к пачканию нижнего белья. Гинофорт не вытекает, в то время как на вытекание обычного крема жалуются 29% пациентов.

При остром кандидозном вульвовагините необходима однократная аппликация крема Гинофорт, при рецидивирующем – Микосист 150 мг двукратно вместе с однократным применением Гинофорта, после чего показана поддерживающая терапия кремом Гинофорт однократно после *menses* в течение 3-6 месяцев. Эффективность терапии, по данным И.Б. Манухина с соавт., при остром кандидозном вульвовагините составляет 95%, при рецидивирующем – 89%. Следует помнить о том, что Гинофорт содержит минеральное масло, способное повредить изделия из латекса или резины (в т.ч. презервативы или влагалищные диафрагмы), поэтому в течение 72 часов после применения крема Гинофорт не рекомендуется использовать вышеуказанные средства контрацепции.

В заключение выступления А.Л. Тихомиров сообщил, что при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе в кишечнике нередко выявляется тот же штамм *Candida spp.*, что и во влагалище (свыше 31% дисбиозов кишечника характеризуются избыточным ростом *Candida spp.*). Важно помнить, что лечение и профилактика кандидоза слизистых оболочек половых органов может быть неудачна без адекватного подавления грибов в кишечнике. «Все-таки кандидоз это не простая проблема, – указал А.Л. Тихомиров, – потому что в Германии выделен такой термин как Candida-синдром». Данный синдром характеризуется головными болями, слабостью, флатуленцией (избыточным выделением газов в кишечнике), стремлением к употреблению сладкого, кожным зудом. Доказана ассоциация роста грибов *Candida* в стуле с пищевой аллергией, аллергозами в целом, рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, курением. Завершая выступление, А.Л. Тихомиров продемонстрировал участникам круглого стола репродукцию картины Жюль Дюпре «Молочница» и привел определение из «Толкового словаря русского языка» С.И. Ожегова и Н.Ю. Шведовой: молочница – женщина, торгующая молоком вразнос по домам или с рук. Он выразил убеждение, что молочница должна ассоциироваться с этим определением, а не с тем сложным состоянием, о котором говорилось в рамках данного круглого стола.

Следующий доклад представила заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического

факультета ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» д. м.н., проф. Татьяна Анатольевна Обоскалова. Соавтором доклада также является доцент кафедры акушерства и гинекологии к.м.н. И.Н. Кононова. Доклад был посвящен коррекции дисфункций у женщин с неопластическими процессами шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Актуализируя тему доклада, Т.А. Обоскалова продемонстрировала участникам круглого стола эпидемиологические данные заболеваемости раком шейки матки по Екатеринбург. Согласно представленным данным, 26,1% рака у женщин, приходится на рак шейки матки (РШМ), а если говорить о запущенных стадиях – то около 41%. Сегодня перед врачами стоит задача снижения частоты заболеваемости раком шейки матки, подчеркнула Т.А. Обоскалова. Факторы риска РШМ известны, и это, прежде всего, инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). ДНК ВПЧ определяется в 75-100% случаев рака шейки матки, в 77-94% случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) различной степени и в 30-70% при нормальной цитологической картине. Как известно, наибольший риск развития рака шейки матки связан с типами ВПЧ 16,18, 31, а также 33,35 и 45. При этом количество инфицированных ВПЧ пациентов значительно больше, чем случаев предраковых заболеваний и рака шейки матки. У большинства вирус элиминируется самостоятельно, без какого либо лечения. Только у небольшой части женщин появляется цервикальная интраэпителиальная неоплазия II и III степени и, тем более, рак шейки матки. Докладчик процитировала слова д.м.н., проф. В.Н. Прилепской, которая сказала, что рак шейки матки – это всегда прогрессия диспластического процесса.

Продолжая выступление, Т.А. Обоскалова привела результаты собственных исследований иммунитета у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и влияния на состояние иммунитета иммуномодулирующей терапии.

Целью исследования было выявление факторов, характеризующих локальный иммунитет вагинальной среды у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, а также оценка влияния инозина пранобекса на иммунитет влагалища. В исследовании принимали участие две группы женщин в возрасте 15-40 лет, средний возраст составил 26,4±1,2 года. Первую (основную) группу составили 28 пациенток с установленным диагнозом «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» I, II, III степени, которым проведено



комплексное лечение инозином пранобексом (Гроприносин производства фармацевтической компании «Гедеон Рихтер») до деструкции патологических очагов шейки матки по схеме: 1000 мг 3 раза в день 5 дней. Оценка терапевтического эффекта проводилась через 30 дней после окончания терапии. Вторую (контрольную) группу составили 24 пациентки, считавшие себя здоровыми и у которых не была выявлена патология шейки матки. Изучался гинекологический анамнез пациенток; проводилась ПЦР-диагностика инфекций половых путей, включая ВПЧ; кольпоскопия, и морфологические исследования биоптатов шейки матки. Для определения количественного содержания цитокинов в вагинальном отделяемом получали смыв с влагалища стерильным изотоническим раствором в объеме 5 мл. Полученный материал центрифугировали при 3000 об/мин. Для исследования использовали надосадочную жидкость. Исследовали уровень цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , Ig As, TNF- $\alpha$  методом твердофазного иммунофлуоресцентного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор БЕСТ» (Новосибирск, Россия) и микропланшетного ридера Elx800. Инозин пранобекс представляет собой комплекс инозина и N,N-диметиламино-2-пропанола в соотношении 1:3. Эффективность препарата определяется инозином, а диметиламино-2-пропанол является проводником этого препарата в клетки. Препарат стимулирует функции макрофагов, регулирует продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител и подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов, тем самым, проявляя иммунорегулирующий и противорецидивный эффекты.

На первом этапе при выявлении воспалительных явлений во влагалище выполнялась санация с учетом основных этиологических факторов. Параллельно или последовательно проводилась противовирусная и иммуномодулирующая терапия инозином пранобексом. На третьем этапе выполнялась деструкция патологических тканей шейки матки. Четвертый этап заключался в повторном проведении курса лечения инозином пранобексом при персистенции ВПЧ. На пятом этапе проводился мониторинг ВПЧ с периодичностью 1 раз в 6 месяцев согласно тех протоколов и рекомендаций по профилактике РШМ, которые сегодня существуют.

Пациентки основной группы имели в анамнезе значительно больше заболеваний половых путей, внутренних органов, влагалища и шейки матки, нежели контрольная группа.

Инфекционный профиль у этих пациенток тоже очевиден, отметила Т.А. Обоскалова: в основной группе была выше доля бактериального вагиноза, выделялись хламидии, уреаплазмы и микоплазмы.

Типы ВПЧ у женщин основной группы ничем не отличались от того, что существует в популяции: у женщин, принимавших участие в исследовании, преобладал 16 тип ВПЧ. Морфологически преобла-

дала цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1 степени (CIN I), которая регистрировалась в 53,1% случаев. В 35,7% регистрировалась CIN 2; CIN3 и другие поражения занимали небольшую долю в заболеваемости.

Параметры вагинального иммунитета (интерферон-альфа, IFN- $\alpha$ ) оценивались в группе «до лечения», «после лечения» и в группе здоровых женщин. Исследование показало, что у женщин с наличием ВПЧ уровень интерферонов не отличался от группы «здоровых».

Такие параметры вагинального иммунитета, как IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , активирующие микро- и тумороцидное действие макрофагов, активирующих нейтрофилы и стимулирующих цитолитическую активность НК, соответствовали параметрам контрольной группы. Это свидетельствует о защитной функции интерферонов на фоне ВПЧ.

Секреторный иммуноглобулин А (Ig As), содержащийся в большом количестве в цервикальной слизи, является неспецифическим противовоспалительным фактором, препятствующим адгезии инфекционных агентов к эпителиальным клеткам и нейтрализующим биологическую активность микроорганизмов. В отличие от вышеприведенных параметров вагинального иммунитета, Ig As у женщин основной группы был снижен в начале исследования и не достиг нормальных значений и после проведенного лечения. Т.А. Обоскалова полагает, что Ig As и может являться фактором, определяющим риск рецидива.

Интерлейкины были повышены у женщин основной группы в начале исследования и достигали нормы после проведения терапии.

Туморнекротический фактор TNF- $\alpha$ , который оказывает цитотоксическое и регуляторное действие, а также стимулирует продукцию интерлейкинов, повышался после лечения. Этому феномену есть объяснение: при продукции в больших количествах происходит быстрое насыщение рецепторов, после чего клетки «сбрасывают» рецепторы со своей поверхности. Этим может объясняться такая особенность динамики данного показателя.

После лечения инозином пранобексом у 42,8% женщин ВПЧ не выявлялся. В 28,6% случаев выявлялся ВПЧ 16 типа, в 17,8% – ВПЧ 18 типа, в 7,1% – ВПЧ 31 типа и в 3,5% случаев – ВПЧ 33 типа.

Далее Т.А. Обоскалова рассказала о методах деструкции патологической ткани шейки матки, применявшихся в рамках исследования. Авторы использовали отечественное оборудование для радиоволновой хирургии, при помощи которого выполняли аргоноплазменную абляцию, электроэксцизию и электрокоагуляцию шейки матки. Аргоноплазменная коагуляция представляет собой электрохирургический метод, когда в среде инертного газа при температуре 120 градусов происходит коагуляция тканей на глубину не более 3 мм. Поэтому при нетяжелых степенях поражения шейки матки это вполне адекватная методика.

При этом нет прямого горения ткани, отсутствует эффект карбонизации (обугливания), т.к. температура ткани не превышает 70-100 градусов. Вместе с тем происходит прямое термическое воздействие на микробный агент. В результате глубокого прогрева ткани (на глубину 10-15 мм) происходит активизация репаративных процессов. Термообработка ткани приводит к сокращению коллагеновых волокон.

Средняя глубина поражения ложных желез составляет 3 мм, поэтому следует удалять не менее 3 мм ткани. Если же поражение серьезней, то необходимо принимать во внимание площадь поражения, глубину проникновения поражения и выполнять эксцизию и конизацию с учетом этого. Так, при CIN III глубина составляет до 1,5 см.

У женщин основной группы в рамках исследования преимущественно выполнялась аргонноплазменная абляция (42,8%). Электроэксцизия проводилась в 39,2%, а электроконизация – в 14,2% случаев. В 4,6% деструкция патологических тканей шейки матки не проводилась.

Подводя резюме, Татьяна Анатольевна представила основные выводы, сформулированные по

результатам проведенного исследования. Для женщин, больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки, характерна высокая частота воспалительных заболеваний половых путей; высокая частота заселения влагалища условно-патогенной флорой и персистенция вирусной инфекции. При этом в структуре типов ВПЧ преобладал 16 тип. В лечении интраэпителиальных поражений шейки матки необходимо соблюдать этапность, предусматривающую ликвидацию воспалительных процессов, противовирусную терапию, деструктивные методы лечения, реабилитацию и последующий мониторинг.

В заключение своего выступления Т.А. Обоскалова пригласила участников круглого стола на краткосрочные курсы усовершенствования «Патология шейки матки, влагалища и вульвы с основами кольпоскопии и широкополосной радиохирургии», которые организованы кафедрой. В рамках курсов кроме работы в учебном классе проводятся занятия на оригинальных тренажерах и работа в клинике. Продолжительность курсов составляет 72 часа, по окончании выдается удостоверение установленного образца.