

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА



А.Е. ДУБЧАК

д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник отделения реабилитации репродуктивной функции женщин ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»
ORCID: 0000-0002-6643-7200

А.В. МИЛЕВСКИЙ

к. мед. н., старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ НАМН Украины»
ORCID: 0000-0002-0936-2759

Контакты:

Дубчак Алла Ефремовна
ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,
отделение реабилитации
репродуктивной функции
женщин
04050, Киев, П. Майбороды, 8
Тел.: +38 (044) 383 40 33
e-mail: besplodiepag@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Показатели репродуктивного здоровья за последние десятилетия свидетельствуют о неуклонном росте числа гинекологических заболеваний. Доброкачественные заболевания шейки матки (ШМ) (цервицит с наличием эктопии, эрозии, эктропиона и без них) – морфофункциональные изменения слизистой оболочки ШМ воспалительного, посттравматического и дисгормонального характера, при которых сохранена нормоплазия эпителия. В структуре гинекологических заболеваний их частота составляет 25–45%.

Этиологическим фактором доброкачественных заболеваний ШМ в 92,2% являются инфекционно-воспалительные причины – фоновая патология для возникновения дисплазии и рака шейки матки (РШМ), число которых в последние годы увеличивается.

Инфекции половых путей крайне редко вызывает лишь один микроорганизм – **гораздо чаще врачу приходится иметь дело с полимикробными ассоциациями**, в которых конкуренция за экологические ниши довольно жестка, в связи с наличием двух разновидностей смешанных инфекций – микстинфекции и коинфекции.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

К воспалительным заболеваниям ШМ (№ 72 по МКБ 10) относятся цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит. Они часто сочетаются с эктопией цилиндрического эпителия (ЦЭ), истинной эрозией и эктропионом.

Цервицит – это воспаление ШМ, характеризующееся слизисто-гнойными выделениями из эндоцервикса и/или кровянистыми выделениями при манипуляции атравматическими инструментами. Экзо- и эндоцервициты выявляют у 70% женщин, обращающихся за амбулаторной помощью, из них эндоцервициты составляют 73,2%.

Важнейшими возбудителями цервицитов, по данным ВОЗ, являются: **ассоциации анаэробно-аэробных микроорганизмов** – 25–60% (чаще неспецифическая флора); гонококк Нейссера – 25–50%; хламидии – 15–20%; уреаплазмы/ми-

коплазмы – 10–15%; вирусная инфекция – 10–15%. Большую актуальность среди факторов, вызывающих хронический цервицит, имеют цервициты, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в связи с их ролью в развитии предраковых процессов и РШМ.

Согласно рекомендациям Ассоциации по лечению ИППП (2002), пациенток с хроническим эндоцервицитом (специфической и неспецифической этиологии) следует относить к группе риска в отношении развития РШМ.

Эктопия ЦЭ ШМ – вариант нормы, который вместе с тем сопровождается воспалительной реакцией в 60% случаев. Воспалительная реакция и незрелый эпителий создают оптимальные условия для внедрения и репликации ВПЧ. Эктопия ЦЭ на фоне влагалищного дисбиоза сопровождается высоким уровнем пролиферативной активности базальных и парабазальных клеток и дисбалансом иммунной системы, при этом 2/3 случаев цервицитов протекает бессимптомно.

Истинную эрозию ШМ, которая возникает при очаговой десквамации эпителия, относят к фоновым процессам воспалительной этиологии. Дефект эпителиального покрова влагалищной части ШМ имеет четкие края, на его месте визуализируется обнаженная подэпителиальная строма с плоской, часто гранулярной поверхностью, при этом дно язвы находится ниже уровня многослойного плоского эпителия.

Основные причины возникновения истинной эрозии ШМ:

- травматизация, например, гинекологическими инструментами при осмотре, чаще может произойти у женщин в постменопаузальном возрасте;
- трофическая (декубитальная язва) – при выпадении матки, при лучевой терапии;
- воспалительные процессы – эрозия возникает в результате мацерации эпителия, чаще у женщин молодого возраста.

Таким образом, **хронический воспалительный процесс играет важную роль в развитии цервицита, эктопии и эрозии ШМ. Частые рецидивы и хроническое течение ассоциируется с высоким риском развития предраковых изменений в ШМ. С чем это связано?**

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Как известно, патологический процесс, в частности, при воспалительных заболеваниях, протекает в области перехода многослойного плоского эпителия влагалищной части ШМ в ЦЭ цервикального канала. На базальной мембране под цервикальным эпителием расположены субцилиндрические клетки, характеризующиеся бипотентностью (способностью дифференцироваться не только в ЦЭ, но и в другие типы клеток). В свою очередь, существует высокая вероятность, что под воздействием воспалительного процесса или гормональных изменений они дифференцируются в сторону плоскоклеточной метаплазии. На сегодняшний день доказано, что хронические воспалительные процессы играют важную роль как в канцерогенезе, так и в процессе репликации ВПЧ — одного из основных факторов развития рака (рис. 1). Поэтому важная задача врача акушера-гинеколога — как можно быстрее устранить хроническое местное воспаление.

Известно, что основными медиаторами воспаления являются провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин-1 (ИЛ-1). Цитокин-индуцированная активация и выход лейкоцитов из сосудистого русла является одним из основных звеньев патогенеза воспаления и приводит к повреждению тканей, развитию клинических проявлений воспаления, способствует хронизации процесса и возникновению рецидивов.

Развитие хронического воспаления происходит вследствие двух причин:

- 1) постоянное действие (персистенция) возбудителя — этиология воспаления;
- 2) Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов (ФНО и ИЛ-1) — патогенез воспаления.

Именно поэтому рациональная терапия хронического воспаления должна быть взаимодополняющей и включать в себя этиотропный и патогенетический компонент.

Этиотропная терапия воспаления

При выборе антиинфекционного компонента нужно учитывать возрастающую устойчивость патогенной флоры к основным антимикробным препаратам. Резистентная флора вызывает тяжелые клинические проявления, которые плохо поддаются лечению. Резистентность к нитрофуранам возникает крайне редко.

Макмирор Комплекс (нифуратель) — нитрофуран последнего поколения, единственный препарат данной группы для местного применения в гинекологии. За 30 лет применения не было выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю. Поэтому препарат обладает бактерицидным эффектом против широкого спектра микроорганизмов (грибов рода *Candida*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, неспецифической флоры — *Escherichia coli* и т. д.) и обеспечивает убедительное клиническое выздоровление при цервиковагинитах, воспаленной эктопии и эрозии (рис. 2). **Широкий спектр действия нифурателя имеет особенное значение, учитывая полимикробные ассоциации возбудителей.**

Антимикробный эффект Макмирор Комплекс селективен: уничтожая патогены, нифуратель безопасен для лактобактерий и способствует физиологическому восстановлению влагалищного биоценоза за счет собственной лактофлоры и **долговременной профилактике рецидивов.**

В дополнение хотелось бы отметить, что в препарате Макмирор Комплекс в виде вагинального крема выраженный бактерицидный эффект нифурателя удачно сочетается с высокой текучестью и выраженными адгезивными свойствами карбомерной основы крема, **что обеспечивает надежное покрытие ШМ и высокую концентрацию действующего вещества в очаге воспаления.**

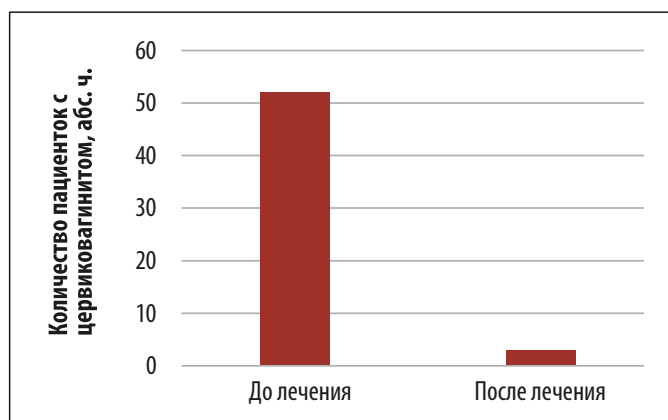


Рисунок 2. Эффективность терапии цервиковагинита препаратом Макмирор Комплекс (нифуратель)

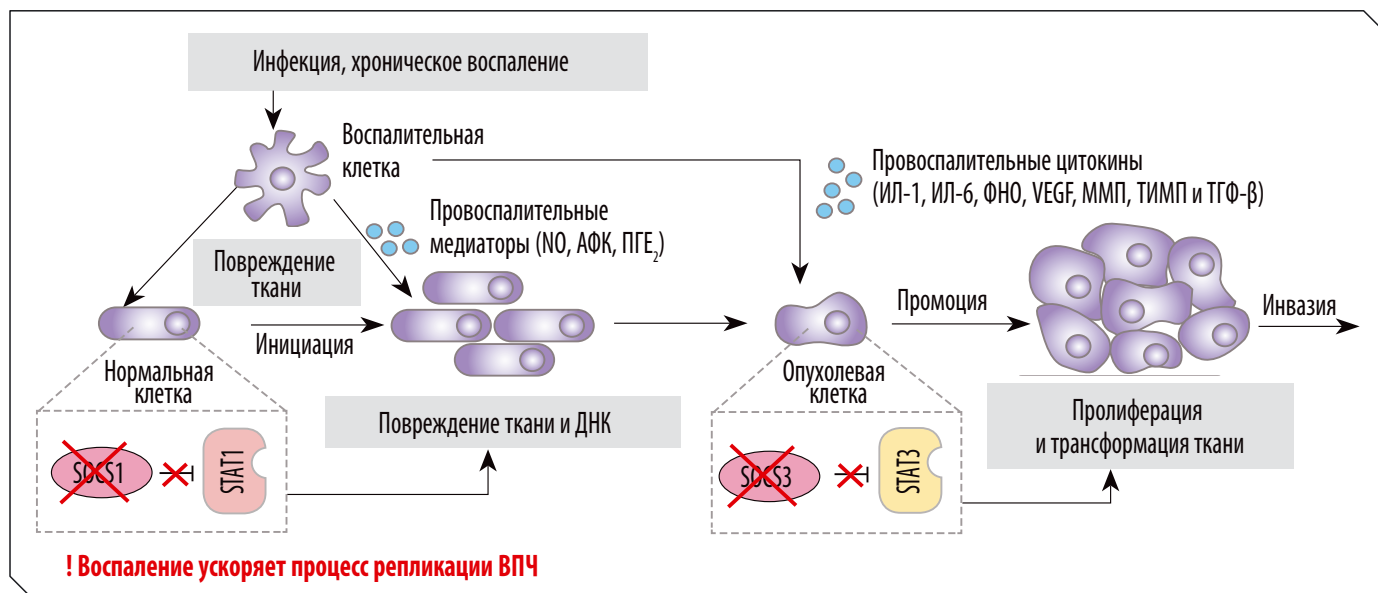


Рисунок 1. Воспаление как фактор канцерогенеза

Поэтому для лечения местного воспаления патогенетически обоснованным будет использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Единственным НПВС для местного применения является бензидамина гидрохлорид (Тантум Роза®), который обеспечивает мощное угнетение синтеза противовоспалительных цитокинов (ФНО и ИЛ-1) (рис. 3).

Такая терапия позволяет быстро снизить выраженность клинических проявлений (рис. 4), предупредить хронизацию процесса и возникновение рецидивов. Наряду с противовоспалительной, бензидамин обладает гистопротекторной активностью, что способствует быстрому заживлению эрозивных и эрозивно-язвенных поражений ШМ. Препарат безопасен и разрешен к применению при беременности и лактации.

ВЫВОД

Таким образом, комбинированная терапия Тантум Роза® и Макмирор Комплекс вагинальный крем обладает комплексным влиянием на этиологию и патогенез хронического местного воспаления, обеспечивает убедительное клиническое выздоровление и предупреждение рецидивов при воспалительных заболеваниях ШМ (рис. 5).

Рисунок 4. Эффективность устранения острых клинических проявлений вагинального воспаления при терапии Тантум Роза® (бензидамина гидрохлорид)

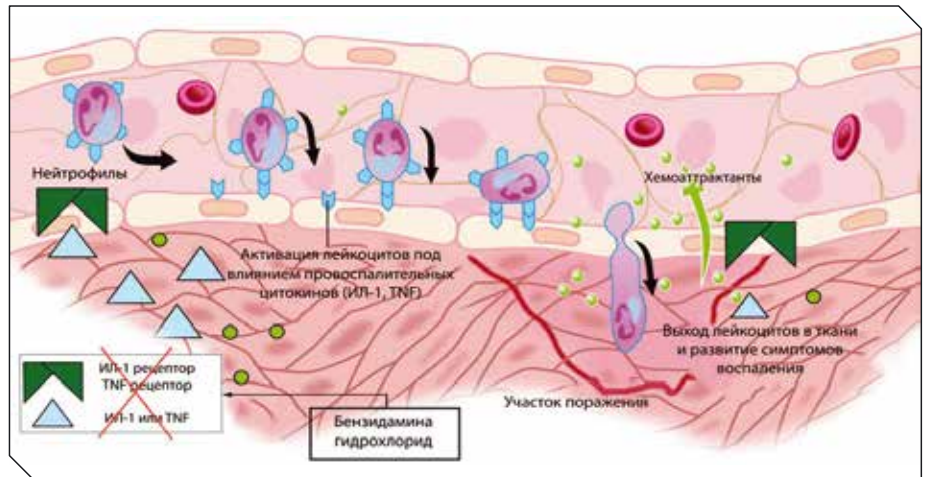


Рисунок 3. Влияние Тантум Роза® (бензидамина гидрохлорид) на патогенез вагинального воспаления

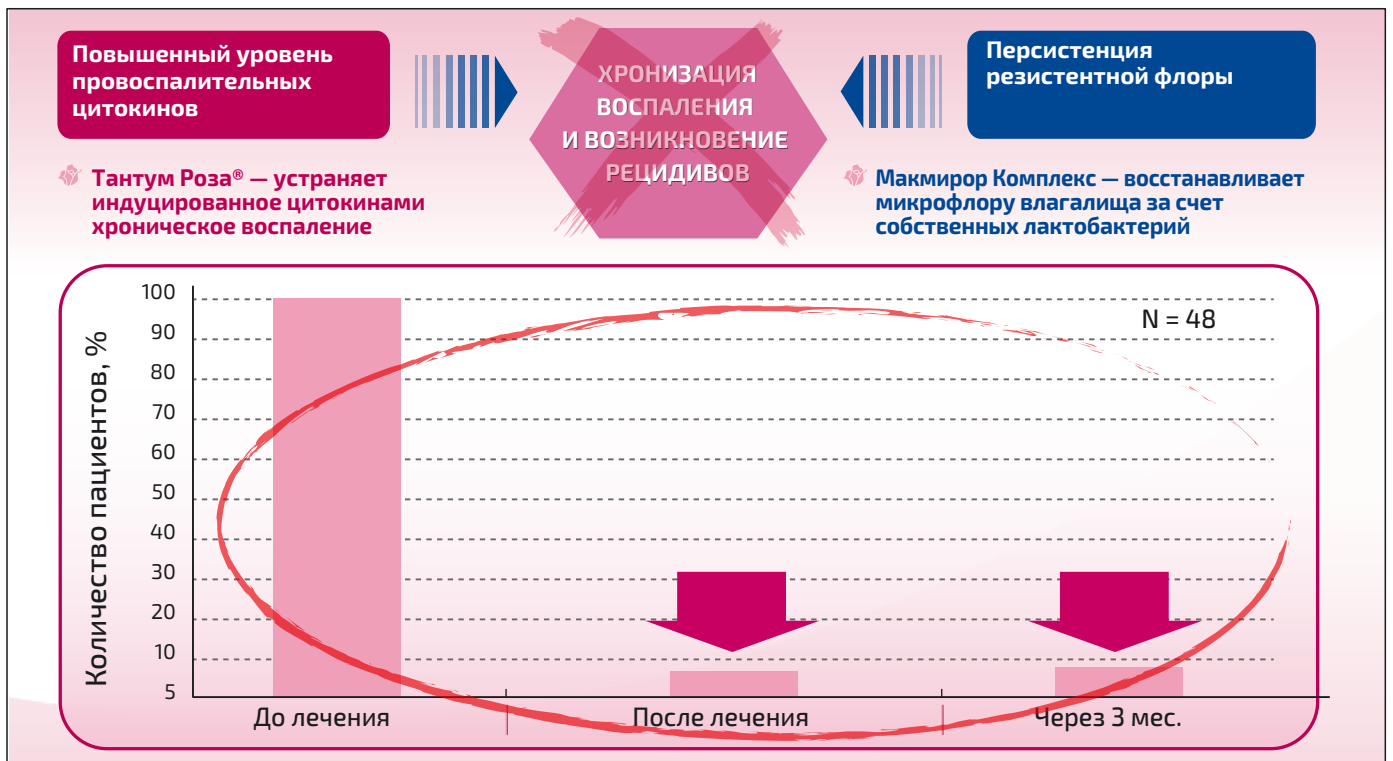
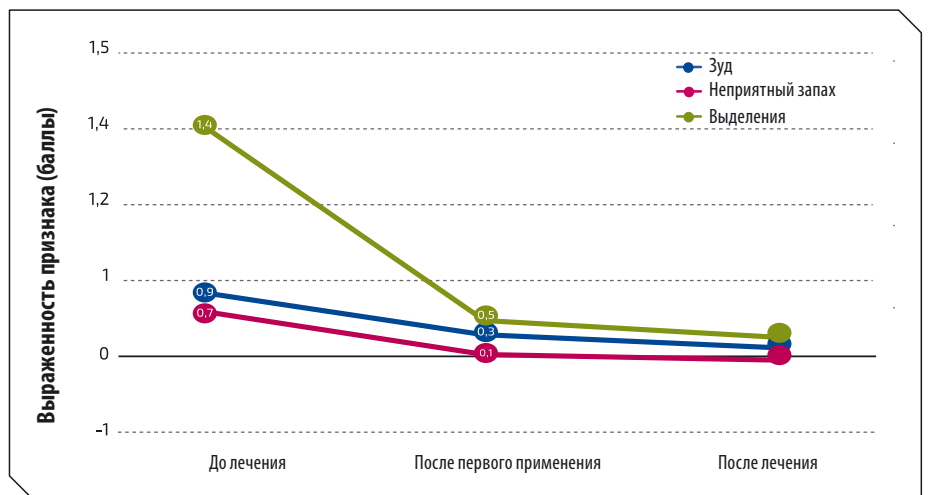


Рисунок 5. Эффективность предупреждения рецидивов вагинального воспаления при комбинированной терапии Тантум Роза® + Макмирор Комплекс
 Со списком литературы можно ознакомиться в журнальной версии статьи.

МАКМИРОР КОМПЛЕКС



Нитрофуран
последнего поколения¹

СЕЛЕКТИВНАЯ ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ВАГИНАЛЬНЫХ ВЫДЕЛЕНИЙ^{2,3,4}



- ✓ Кандидоз^{2,5,6}
- ✓ Бактериальный вагиноз^{3,5,6}
- ✓ Смешанный вагинит^{4,5,6}
- ✓ Воспалительные заболевания шейки матки^{5,7,8}



**БЕСПОЩАДЕН
К ПАТОГЕНАМ^{2,3,4}**

**БЕЗОПАСЕН
ДЛЯ ЛАКТОБАКТЕРИЙ^{2,3,4}**

МАКМИРОР КОМПЛЕКС капсулы вагинальные мягкие. Р/с № UA/3934/02/01, приказ Министерства здравоохранения Украины № 1037 від 04.10.2016.

Краткая характеристика лекарственного средства МАКМИРОР КОМПЛЕКС, мягкие вагинальные капсулы. Состав: 1 капсула содержит нифуратела 500 мг, нистатина 200 000 МЕ. Показания: Комплексная терапия вульвовагинальных инфекций, вызванных чувствительными к препарату возбудителями: бактериями, трихомонадами, грибами рода *Candida*. Способ применения и дозы: по 1 вагинальной капсуле вводить каждый вечер перед сном. Курс лечения – 8 дней. Противопоказания: Известная индивидуальная непереносимость действующих веществ или компонентов препарата. Производитель лекарственного средства: Дюпел Фармацеутици С.р.л. Виа Волтурно, 48-Квинто Де Стампи – 20089 Рощано (MI) – Италия.

МАКМИРОР КОМПЛЕКС Вагинальный крем в тубах. Р/с № UA/3934/01/01, приказ Министерства здравоохранения Украины № 695 від 26.10.2015.

Краткая характеристика лекарственного средства МАКМИРОР КОМПЛЕКС, вагинальный крем в тубах. Состав: 100 г крема содержит нифуратела – 10 г, нистатина – 4 000 000 МЕ. Способ применения и дозы: по 2,5 г вагинального крема 1 или 2 раза в день, вечером и/или утром. Курс лечения – 8 дней. Показания: комплексная терапия вульвовагинальных инфекций, вызванных чувствительными к препарату возбудителями: бактериями, трихомонадами, грибами рода *Candida*. Противопоказания: Известная индивидуальная непереносимость действующих веществ или компонентов препарата. Производитель лекарственного средства: Дюпел Фармацеутици С.р.л. Виа Мартири делье Фолибе, 1 – 29016 Кортемаггиоре (PC) – Италия.

Макмирор, таблетки. РС № UA/5045/01/01, приказ Министерства здравоохранения Украины. № 07 від 05.01.2017 Состав: 1 таблетка содержит нифуратела 200 мг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. Показания: Вульвовагинальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями (патогенными микроорганизмами, грибами, дрожжами, хламидиями, грибами рода *Candida*). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, пиелонефрит, пиелит). Противопоказания: известная индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата. Способ применения и дозы. Вульвовагинальные инфекции. Взрослые: 1 таблетка 3 раза в сутки после еды для лечения женщины и ее партнера при возможности. Для местного лечения использовать Макмирор комплекс, капсулы вагинальные мягкие или Макмирор комплекс, крем вагинальный. Важно: Пациентам, которые используют для лечения только таблетки, необходимо увеличить дозу до 4 таблеток в сутки. Необходимо воздерживаться от сексуальных контактов во время лечения, в другом случае необходимо использовать Макмирор комплекс, крем вагинальный перед каждым половым актом. Дети от 10 лет и старше: рекомендованная доза составляет 10 мг на кг в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать препарат после еды. Длительность лечения составляет в среднем 10 дней. Инфекции мочевыводящих путей. Взрослые: рекомендованная доза препарата зависит от тяжести заболевания и составляет 3-6 таблеток в сутки (то есть по 200-400 мг) на прием 3 раза в день после еды. Курс лечения составляет в среднем 1-2 недели. Дети от 6-ти лет и старше: рекомендованная доза составляет 10-20 мг на кг массы тела в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать после еды. Таблетки Макмирор при необходимости можно применять для продолжения курса лечения или повторного цикла лечения инфекций мочевыводящих путей. Побочные реакции. Нарушения со стороны пищеварительного тракта: редко (<1/10 000, <1/1 000): тошнота, горечь во рту, диарея; очень редко (<1/10 000): рвота, диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки. Возможные аллергические реакции: очень редко (<1/10 000): высыпания на коже, крапивница, зуд. Нарушения со стороны нервной системы: периферические нейропатии. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия. Клинически значимое взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами не установлено. Фармакологические свойства. Фармакодинамика. Действующим веществом МАКМИРОРА является производное нитрофурана – нифурател. Исследования *in vivo/in vitro* продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также свойственна антипротозойная и противогрибковая активность. Нифурател является противобактериальным средством для грамотригативных и грампозитивных аэробных и анаэробных бактерий. Нифурател не действует на *Lactobacillus* sp. Нифурател не вызывает перекрестную резистентность микроорганизмов к другим препаратам. За 30 лет не выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю. Фармакокинетика. Нифурател быстро метаболизируется практически во всех тканях организма. Период полураспада составляет 2,75±0,8 часа. Приблизительно 0,5% нифуратела выводится с мочой в неизменном виде. Остальная часть выводится в виде метаболитов. Нифурател не выявлен во внутримочевой циркуляции. Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. **Информация для специалистов здравоохранения и распространения во время семинаров, конференций, симпозиумов и других научных мероприятий по медицинской тематике.**

1. Dubini F, Fumeri P. Antimicrobial activity of nifuratel. *Gionale Italiano di Chemioterapia*, 1985.
2. Обоскалова Т.А. Особенности современного течения инфекционных процессов половых путей у женщин и пути их коррекции. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. №5, 2012.
3. Грищенко О.В., Стоячек А.В. Клинико-микробиологическое обоснование комплексного подхода к лечению бактериального вагиноза. Здоровье женщины, №7, 2014.
4. Бальмер Дж. Комбинация нифуратела и нистатина (Макмирор комплекс) в лечении вульвовагинитов, вызванных смешанной грибковой, бактериальной и трихомонадной инфекцией. Мультицентровое европейское исследование. Журнал Медико-социальные проблемы семьи, 3-4 (том 17) 2012
5. Инструкция до медичного застосування препарату Макмирор таблетки РС № UA/5045/01/01, наказ Міністерства охорони здоров'я № 07 від 05.01.2017.
6. Инструкция до медичного застосування препарату Макмирор комплекс капсули вагінальні м'які. РС № UA/3934/02/01, наказ Міністерства охорони здоров'я № 1037 від 04.10.2016.
7. De Filippo Effects of the Nifuratel-Nystatin combination in local therapy of cervico-vaginal inflammatory diseases. *V. Minerva Ginecol.*
8. Инструкция до медичного застосування препарату Макмирор комплекс вагінальний крем. РС № UA/3934/01/01, наказ Міністерства охорони здоров'я № 695 від 26.10.2015.



Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

Производитель лекарственного средства:
Дюпел Фармацеутици С.р.л. Виа Волтурно, 48 – Квинто Де Стампи
– 20089 Рощано (MI) – Италия.



04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27