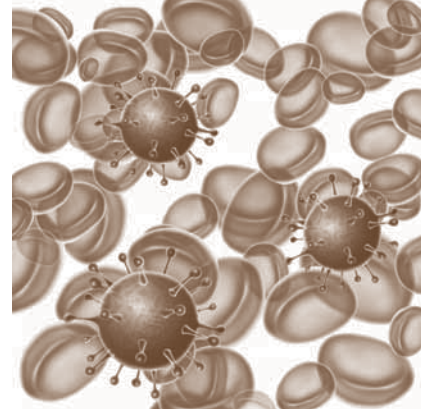


Опыт использования комбинированного лекарственного препарата Вагиферон® для местного применения у небеременных ЖЕНЩИН



**Е.Л. Бойко,
А.И. Малышкина**

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства
и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России

В профилактике восходящей инфекции женских половых органов надежный результат может быть гарантирован только при сочетанной терапии, направленной как на снижение числа патогенных бактериальных возбудителей во влагалище, так и на повышение общей и местной иммунорезистентности. Оправданным считается включение в комплексную терапию смешанных генитальных инфекций препаратов интерферонов. Представлен обзор клинических исследований, проведенных разными учреждениями по оценке эффективности комбинированного лекарственного препарата, содержащего рекомбинантный интерферон альфа-2b, метронидазол и флуконазол (Вагиферон®). Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности изучаемого лекарственного препарата при лечении бактериального вагиноза и бактериально-вирусной микст-инфекции у женщин.

Ключевые слова:

вагиноз, вагинит, комбинированные препараты, Вагиферон®

Experience of the combined medication Vagiferon® in non-pregnant women

E.L. Boyko, A.I. Malyshkina

V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity
and Childhood

Protection against ascending genital tract infection can only be guaranteed with the use of combination therapy aimed at reducing the number of bacterial pathogens in the vagina and improving general and local immune resistance. The addition of interferons to the combination therapy of mixed vaginal infections is well justified. We provide an overview of the clinical studies carried out by different institutions to assess the efficacy of the combined medication Vagiferon®, containing recombinant interferon alpha-2b, metronidazole and fluconazole. The results of these clinical studies demonstrate a high efficacy of this medication in the treatment of bacterial vaginosis and mixed viral and bacterial infections.

Keywords:

vaginosis, vaginitis, combined medications, Vagiferon®

Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов, вызываемые различными возбудителями и передаваемые половым путем или неспецифической микрофлорой, представляют серьезную медицин-

скую и социальную проблему в акушерстве и гинекологии. Женский половой тракт является сложной экологической системой, включающей динамический баланс различных аэробных и анаэробных микроорганизмов во влагалище

и шейке матки [1, 2]. Изменения равновесия микробиоты влагалища происходят вследствие множества факторов: возраста женщины, фазы менструального цикла, состояния влагалищной стенки, содержания в ее клетках гликогена, уровень которого определяется функцией яичников, а следовательно, содержанием половых гормонов в крови. Среди микроорганизмов, наиболее часто вызывающих изменения вагинальной микрофлоры и инфекции половых органов, выделяют грибы рода *Candida*, анаэробные микроорганизмы, вызывающие бактериальный вагиноз (БВ), патогенные микроорганизмы, вызывающие инфекции мочеполового тракта [3]. Лактобациллы в норме являются преобладающей частью нормальной микробиоты влагалища, служат фактором защиты от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, предотвращая их избыточный рост. К основным защитным механизмам лактобактерий относятся стимуляция местного иммунитета, конкуренция в адгезивной способности микроорганизмов по отношению к вагинальному эпителию, а также выработка антимикробных антигенов, таких как перекись водорода, молочная кислота, бактериоцины [4]. При изменении микробиоты влагалища и увеличении pH создаются условия, неблагоприятные для роста лактобактерий [5, 6].

Многими исследователями признано, что БВ – это полимикробный инфекционный невоспалительный синдром, который характеризуется ростом облигатных или факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов: *G. vaginalis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Mobiluncus* spp., *Veilonella* spp., *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., при возможном участии *Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma* spp. [4, 7, 8].

Истинное разнообразие микрофлоры при БВ было установлено только после внедрения молекулярно-биологических методов исследования, когда было описано много новых (часто некультивируемых) микроорганизмов, таких как *Atopobium vaginae*, БВ-ассоциированные бактерии из порядка *Clostridiales*, *Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp., *Dialister* spp., *Chloroflexi* spp., *Olsenella* spp., *Streptobacillus* spp., *Shuttleworthia* spp., *P. asaccharolytica* [9]. Эти микроорганизмы аккумулируются, формируя различные сообщества или профили, которые свидетельствуют о том, что БВ – это не единое целое, а синдром переменного состава, вызывающий разнообразие симптомов и различные исходы и приводящий к вариативности ответов на различные схемы антибиотиков.

Несмотря на то что БВ характеризуется своей полимикробной природой, основным запускающим процесс микроорганизмом является *G. vaginalis* – факультативно-анаэробная грамотрицательная палочка; именно она определяет главную симптоматику БВ. *G. vaginalis* обладает уникальной способностью формировать на поверхности урогенитальной слизистой так называемую биопленку.

Биопленка (biofilm) – это конгломерат микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, клетки которых прикреплены друг к другу. Считается, что 95–99% всех микроорганизмов в естественной среде существуют в виде биопленки. Именно эта биопленка как цемент или клей притягивает к себе другие микроорганизмы, образуя конгломерат бактерий, обладающих патогенным или опасным для человека эффектом [10].

По данным эпидемиологических исследований [4], БВ принадлежит одно из первых мест по распространенности среди инфекционных заболеваний влагалища, а частота его варьируется от 12 до 80% и зависит от контингента обследованных женщин. БВ выявляют преимущественно у женщин репродуктивного возраста [7, 11]. Заболевание не представляет непосредственной опасности для жизни женщины, однако является фактором риска для развития осложнений беременности: самопроизвольных абортов, внутриамниотической инфекции, преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов. Также БВ может потенцировать развитие постоперационных инфекционных осложнений, воспалительных заболеваний органов малого таза, перитонита, абсцессов органов малого таза при введении внутриматочных контрацептивов [12–16]. Длительное течение заболевания является одним из факторов риска развития неоплазий шейки матки, а также повышает восприимчивость к инфекциям, передаваемым половым путем, особенно к ВИЧ-инфекции и генитальному герпесу [17, 18]. БВ может возникать и исчезать спонтанно, половым путем не передается [4].

Показания к лечению БВ – выраженная симптоматика при лабораторно подтвержденном диагнозе. При отсутствии симптомов на фоне подтверждающих лабораторных данных лечение показано в следующих случаях: во время беременности, перед введением внутриматочных средств, перед оперативными вмешательствами на органах малого таза, в том числе перед медицинским абортом [4, 19, 20]. Основной проблемой в терапии БВ считается высокая частота рецидивов. Ведущей причиной повторяющегося дисбактериоза влагалища является резистентность анаэробов к метронидазолу – основному препарату, применяемому при лечении БВ [21, 22]. Вторая причина заключается в образовании прочных ассоциаций гарднерелл с другими микроорганизмами в виде биопленки [23, 24]. Устойчивость этой биопленки к антибиотикам приводит к формированию резистентности всех микроорганизмов, входящих в ее состав [21, 23]. Использование антибиотиков в обычных и даже повышенных дозах оказывается недостаточным или неэффективным, поскольку в биопленку препараты не проникают в концентрации, способной подавить в ней рост микроорганизмов [24]. Зачастую рекомендуемая антибактериальная терапия не приводит к адекватному ожидаемому положительному результату, нередко вызывает побочные эффекты, рецидивы и подавление роста нормальной микрофлоры [22, 24].

Неспецифический бактериальный вагинит (НБВ) – это инфекционно-воспалительное заболевание влагалища, обусловленное действием условно-патогенных микроорганизмов (кишечной палочки, стрептококков, стафилококков и др.) [25]. В отличие от БВ неспецифический бактериальный вагинит является истинным воспалительным процессом. Диагноз неспецифического вагинита легко может быть поставлен на основании осмотра при помощи гинекологических зеркал. Как правило, влагалище в большей или меньшей степени заполнено различным по консистенции содержимым, часто выделяющимся. Слизистая оболочка при серозно-гнойном вагините (*vaginitis simplex*) резко утолщена, отечна, гиперемирована и на всем протяжении

местами покрыта плотно лежащими серыми пленками. Эти налеты можно удалить соскабливанием, вызвав небольшие ссадины и кровотечение. При диффузном вагините (*vaginitis granulatis*) отечные сосочки имеют вид ярко-красных мелких зернышек, возвышающихся над слизистой оболочкой. При диагностике неспецифического вагинита особое значение имеет бактериоскопия белей. В мазках удается совершенно отчетливо определить не только окраску микроорганизмов по Граму, но и по уникальной морфологии у некоторых бактерий определить их род. Чаще обнаруживается несколько видов микроорганизмов. При неспецифическом вагините всегда встречается большое количество лейкоцитов ($\geq 30-60$). «Ключевые» клетки отсутствуют, но достаточно много клеток слущенного эпителия влагалища. В целом микроскопическая картина характерна для воспалительного экссудата [25].

Неспецифические вагиниты сами по себе не представляют прямой угрозы здоровью женщины, но сохраняющиеся во влагалище в высоких концентрациях условно-патогенные и патогенные микроорганизмы способны вызвать развитие восходящей инфекции и гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза, стать причиной бесплодия. Наиболее неблагоприятный эффект вульвовагиниты могут оказывать на течение беременности и здоровье будущего ребенка, вызывая самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела [26].

Принципы лечения рецидивирующих вульвовагинитов остаются одной из дискуссионных проблем в акушерско-гинекологической аудитории. Европейские стандарты предлагают одноэтапное лечение, заключающееся в применении антимикробных химиопрепаратов, воздействующих на анаэробную флору. Российские стандарты предполагают терапию в 2 этапа: на первом этапе назначаются препараты с антимикробным действием, на втором – с целью восстановления микробиоценоза влагалища проводится закисление влагалищной среды, применяют пробиотики [19, 20]. Проведенная многоцентровая апробация различных схем терапии неспецифических бактериальных поражений вульвы и влагалища продемонстрировала сопоставимую эффективность многих препаратов, но у значительной части пациенток сохранялись нарушения вагинального микробиоценоза, что свидетельствовало о необходимости проведения второго этапа лечения, т.е. восстановления микробиоценоза влагалища [27, 28].

Доминирование в структуре возбудителей БВ и вагинита различных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов диктует необходимость поиска оптимальных методов терапии. При этом рекомендуемые лекарственные средства должны оказывать разнонаправленное действие с минимальным количеством побочных эффектов, обладать высокой биодоступностью, низкой токсичностью, иметь приемлемую стоимость [29]. Наиболее удачный вариант – использование местных комбинированных препаратов, обладающих широким спектром противомикробной, противогрибковой, противопротозойной и противовирусной активности. Таким критериям соответствует комбинированный отечественный оригинальный препарат Вагиферон®, суппозитории вагинальные. В состав лекарственного препарата

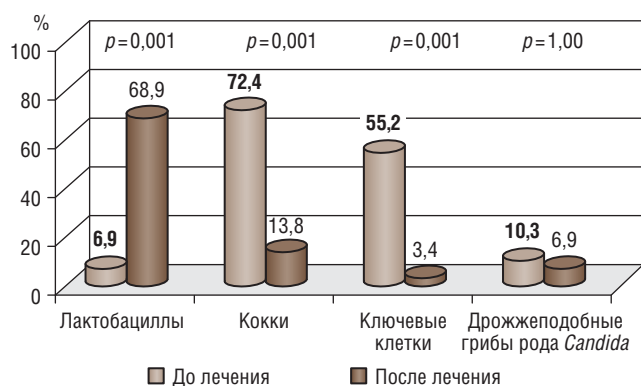
Вагиферон® входят действующие вещества: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный $\geq 50\ 000$ МЕ, метронидазол – 250 мг, флуконазол – 150 мг; вспомогательные вещества: кислота борная, динатрия эдетат, макрогол 1500, макрогол 400.

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие, метронидазол – противомикробное и противопротозойное действие, флуконазол обладает противогрибковой активностью. Вспомогательное вещество борная кислота выполняет свойства консерванта и является средством, необходимым для поддержания pH влагалищного содержимого на физиологическом уровне, а также оказывает антисептическое действие. Сочетание активных компонентов препарата усиливает фармакотерапевтический эффект от применения данного лекарственного средства, значительно расширяет его спектр действия по сравнению с таковым каждого отдельно взятого компонента препарата.

В комплексной терапии гинекологических заболеваний препараты интерферона используются уже не одно десятилетие; они зарекомендовали себя как лекарственные средства, существенно повышающие эффективность стандартного лечения [7, 13, 17], но возможность использования их в лечении дисбиотических заболеваний влагалища изучена недостаточно.

Оценка эффективности комбинированного лекарственного препарата Вагиферон® проведена в рамках многоцентрового открытого параллельного сравнительного контролируемого рандомизированного клинического исследования на базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» и Городского клинического перинатального центра (Омск), ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» (Ярославль), консультативно-диагностического отделения Клиники современной медицины (Иваново), ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва). Все исследователи отметили, что Вагиферон® снижает микробную обсемененность, нормализует состав микробиоценоза влагалища уже в первые дни применения, способствует восстановлению колонизационной резистентности без строгой необходимости дополнительно использовать препараты зубиотического ряда.

На базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России и Городского клинического перинатального центра г. Омска проведено изучение одноэтапной терапии БВ с использованием комбинированного лекарственного препарата Вагиферон® у 150 женщин репродуктивного возраста [30]. В основную группу были включены 75 женщин с БВ, которым проводилось лечение с применением Вагиферона; группу сравнения составили 75 пациенток, применявших метронидазол. Препараты назначали по 1 вагинальному суппозиторию в течение 10 дней. После завершения курса терапии пациенткам группы сравнения назначали зубиотик лактобактерин по 5 доз интравагинально в течение 10 дней. Использование комбинированного лекарственного препарата Вагиферон®, содержащего интер-



Результаты микроскопического исследования микрофлоры влагалища у женщин с бактериальным вагинозом до и после лечения

ферон альфа, позволило быстрее купировать клинические проявления дисбиоза влагалища, добиться выраженного улучшения общего состояния пациенток, значительно повысить качество их лечения. Улучшение клинической картины у женщин основной группы отмечалось уже на 1–2-е сутки, в то время как в группе сравнения соответствующие изменения наступали лишь на 5–7-е сутки от начала лечения. Значительное улучшение самочувствия и даже полное устранение первичных жалоб отмечали 71 (94,7%) больная основной группы и 51 (68,0%) пациентка группы сравнения ($p=0,002$). При осмотре в зеркалах после терапии в группе сравнения патологические выделения сохранились у 11 (14,7%) больных, при этом жалобы на них предъявляли 6 (8,0%) женщин. У пациенток, пролеченных Вагифероном, нормализовался характер выделений, отмечалось исчезновение гиперемии и отежности влагалища и шейки матки. Контрольное бактериоскопическое исследование материала выявило значительный процент восстановления влагалищной микрофлоры у пациенток, получавших рассматриваемый лекарственный препарат (74 женщины, 98,7%; $p=0,000$). Эффективность курса терапии Вагифероном составила 94,7%, антипротозойным препаратом без применения иммуномодулирующей терапии – 68% [30].

На базе ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» г. Ярославля изучено использование комбинированного лекарственного препарата Вагиферон® в терапии 29 небеременных женщин с БВ в возрасте от 22 до 45 лет [31]. Препарат назначался интравагинально по 1 суппозиторию 1 раз в сутки на ночь в течение 10 дней. Динамика наблюдения состояния пациенток и их жалоб показала, что на 14-е сутки от начала лечения выделения из влагалища и неприятный запах исчезли у всех 29 (100%) женщин, дискомфорт в области влагалища – у 27 (93,1%) из 29 пациенток. К 14-му дню от начала терапии по результатам микроскопического исследования выделений из влагалища отмечено, что у 20 (68,9%) из 29 женщин выявлялись лактобациллы. Частота обнаружения лактобацилл после лечения по сравнению с частотой их выявления до лечения оказалась достоверной ($p\leq 0,001$). При этом кокковая микрофлора выявлялась реже – у 4 из 29 женщин (13,8%), чем до лечения –

у 21 из 29 (72,4%) ($p\leq 0,001$); эффективность лечения составила 86,2%. «Ключевые» клетки не обнаруживались при микроскопическом исследовании у 15 (93,8%) из 16 женщин и остались у 1 пациентки (3,4% от общего числа участниц). Дрожжеподобные грибы рода *Candida* через 14 сут от начала лечения обнаружены у 2 (6,9%) женщин. Все 29 женщин были обследованы на урогенитальные, в том числе вирусные, инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). До лечения у 10 (34,5%) пациенток были выявлены *Ureaplasma urealyticum*, у 4 (13,8%) – цитомегаловирус и у 1 (3,4%) – вирус простого герпеса (ВПГ) 2-го типа. При повторном исследовании через 3 мес после завершения лечения у 2 пациенток имела место элиминация *Ureaplasma urealyticum*; этот микроорганизм выявлялся снова после лечения у 8 (27,6%) из 29 пациенток. У 2 женщин отмечена элиминация цитомегаловируса. Элиминация ВПГ через 3 мес после окончания лечения у 1 пациентки с его наличием до начала терапии не произошло. На момент включения в исследование данная больная имела в анамнезе рецидивирующий генитальный герпес с длительной ремиссией без обострения. Клиническое излечение наступило у 93,1% обследованных пациенток, микробиологическая эффективность лечения отмечалась у 86,2%. Рецидивов заболевания, побочных эффектов или отказа от применения препарата не зарегистрировано. Результаты микроскопического исследования микрофлоры влагалища у женщин с БВ до и после лечения представлены на рисунке.

Проведенное исследование продемонстрировало, что при применении препарата Вагиферон®, суппозитории вагинальные, не отмечалось рецидивов БВ через 3 мес наблюдения. Отсутствие побочных эффектов у всех пациенток при лечении определило отсутствие случаев отказа от применения препарата. Наличие в составе препарата интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного, оказывающего не только противовирусное, но и иммуномодулирующее действие, а также борной кислоты, способной разрушать влагалищную биопленку, позволяет повысить эффективность метронидазола и флуконазола и обеспечить полноценную терапию больных БВ. Сочетание высокой терапевтической эффективности и безопасности лекарственного препарата Вагиферон®, суппозитории вагинальные, позволяет рекомендовать его к широкому применению в гинекологической практике [31].

В ходе проведения сочетанных исследований на базе консультативно-диагностического отделения Клиники современной медицины (Иваново, главный врач – кандидат медицинских наук О.А. Петрова) и кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор В.Е. Радзинский) обследованы 64 небеременные женщины активного репродуктивного возраста [32]. БВ диагностирован у 32 женщин, у остальных был острый НБВ; заболевания сочетались с вирусной инфекцией [ВПГ и папилломы человека (ВПЧ)] шейки матки, влагалища и вульвы. Лечение включало 2 этапа. На первом этапе при проведении комплексной терапии всем пациенткам интравагинально назначали препарат Вагиферон® – по 1 суппозиторию 1 раз

в сутки на ночь в течение 10 дней. На втором этапе проводили специальную терапию сопутствующей патологии шейки матки, влагалища и вульвы с использованием стандартных схем лечения и специальных методик. После завершения первого этапа лечения в группе пациенток с БВ выделения из влагалища исчезли у 29 (90,6%) из 32 женщин, у остальных отмечено выраженное снижение их интенсивности. При этом неприятный запах выделений исчез у всех женщин. Все 30 пациенток отмечали исчезновение дискомфорта в области влагалища. Диспареуния сохранялась у 6 женщин (из 12 до лечения) с сочетанными кондиломами влагалища, дизурия – у 1 пациентки с кондиломатозом вульвы. По данным бактериоскопического исследования мазков и теста Фемофлор, смешанная кокковая микрофлора сохранялась у 5 (15,6%) из 32 женщин. «Ключевые» клетки остались у 2 из 17 пациенток. Таким образом, эффективность лечения составила 84,4%. На втором этапе (в течение 2 мес после завершения курса терапии Вагифероном) пациентки обеих групп получали лечение сопутствующей патологии шейки матки, влагалища и вульвы. У женщин с выявленным ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) проводили терапию с применением инозина пранобекса (по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 сут, 3 курса) или фотодинамическую терапию. При сохранении ВПГ-инфекции назначали валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 сут (при впервые выявленном инфицировании); в случае обнаружения рецидивов препарат применяли по пролонгированной схеме (500 мг/сут в течение 3–6 мес). Всем женщинам с сочетанными кондиломами влагалища и кондиломатозом вульвы (у которых исчезла клиническая симптоматика БВ и НБВ после 1 курса лечения) проведена радиоволновая деструкция кондилом. Использование изучаемого препарата у больных с БВ и НБВ в сочетании с фоновыми и диспластическими процессами шейки матки обеспечивало эффективную санацию влагалища и уменьшало воспалительный процесс в тканях шейки матки. Это позволило избежать необоснованных деструктивных воздействий на шейку матки. В случае тяжелого поражения цервикального эпителия сочетанное воздействие компонентов препарата способствовало сокращению времени подготовки к диагностическому и лечебному вмешательству (биопсии и эксцизии). В связи с этим повышается эффективность последующих терапевтических вмешательств у таких больных [32].

На базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России проведено исследование по оценке эффективности лечения 150 женщин с НБВ в возрасте 18–45 лет с применением иммунокорректирующего комплексного препарата Вагиферон® [33]. В основную группу были включены 75 женщин, применявших изучаемый препарат. В группу сравнения вошли 75 пациенток, которым проводили лечение антисептическим препаратом хлоргексидина биглюконатом. Исследования показали, что при лечении Вагифероном клиническая картина улучшилась на 1-е и 2-е сутки, в группе сравнения соответствующие улучшения наступали лишь на 5-е и 7-е сутки от начала лечения. Отметили значительное улучшение самочувствия и даже полное устранение первичных жалоб 96,0% боль-

ных основной группы и 72,0% пациенток группы сравнения. При осмотре в зеркалах после терапии антисептическим препаратом (группа сравнения) гиперемия и отек слизистой влагалища сохранились у 6,7% больных, гиперемия и отек слизистой шейки матки – у 5,4% женщин. У пациенток, пролеченных Вагифероном в составе комплексной терапии, нормализовался характер выделений, отмечалось исчезновение гиперемии и отечности влагалища и шейки матки. Контрольное бактериоскопическое исследование материала выявило значительный процент восстановления влагалищной микрофлоры у пациенток основной группы, получавших Вагиферон® (96%). Использование данного препарата способствовало снижению микробной обсемененности, нормализации состава микроценоза влагалища в ранние сроки, а также восстановлению колонизационной резистентности без дополнительного применения препаратов зубиотического ряда. Эффективность курса терапии Вагифероном составила 96%; у применявших только антисептический препарат эффект отмечался в 72% наблюдений. По мнению авторов, терапия воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий должна быть комплексной и, помимо антисептических и противовоспалительных препаратов, включать лекарственные средства, влияющие на иммунитет, что позволит оптимизировать традиционную антисептическую терапию [33].

Представлен опыт амбулаторного лечения небеременных женщин ($n=21$) в активном репродуктивном и менопаузальном периодах жизни с НБВ и кандидозным вагинитом (КВ) в ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» г. Ярославля [34]. Препарат Вагиферон® назначали интравагинально по 1 суппозиторию 1 раз в сутки на ночь в течение 10 сут. Исчезновение клинических и лабораторных симптомов наступило у 100% пациенток с кандидозным вагинитом и у 91,7% – с НБВ. Достигнутая медицинская эффективность подтвердила высокую эффективность Вагиферона в терапии НБВ и способности оперативно купировать симптомы заболевания. Проведенное исследование продемонстрировало также, что при использовании изучаемого препарата не отмечалось рецидивов НБВ и КВ через 3 мес наблюдения. Препарат удобен в применении, не вызывает побочных реакций. По мнению авторов, уникальное сочетание антимикробных, противогрибковых и противовирусных компонентов позволяет эффективно использовать данное лекарственное средство при вагинитах различной этиологии. Наличие в составе препарата интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного, обладающего не только противовирусным, но и иммуномодулирующим действием, позволяет повысить эффективность метронидазола и флуконазола при плохо поддающихся лечению вагинитах, а также при их рецидивах [34].

На базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России продемонстрирована высокая эффективность исследуемого препарата при лечении 120 небеременных женщин с бактериально-вирусной микстинфекцией. Пациентки 1-й группы применяли препарат Вагиферон® интравагинально по 1 суппозиторию 1 раз в сутки на ночь в течение 10 сут. Дополнительно пациентки принимали таблетки джозамицина (по 0,5 г дважды

в сутки в течение 7 сут). Пациентки 2-й группы получали только Вагиферон® – по 1 суппозиторию 1 раз в сутки на ночь в течение 10 сут. Женщины в контрольной группе интравагинально получали препарат, содержащий метронидазол, миконазола нитрат, лидокаин (по 1 суппозиторию 1 раз в сутки на ночь в течение 10 сут), и таблетки джозамицина (по 0,5 г дважды в сутки на протяжении 1 нед). Оценка динамики клинических симптомов выявила их более раннее исчезновение и уменьшение продолжительности заболевания при использовании в терапии препарата Вагиферон®, которая составила 10,2; 10,4 и 12,12 сут в 1-й и 2-й основных и в контрольной группах соответственно. При оценке микробной микрофлоры в мазке влагалищного содержимого обнаружены трихомонады до лечения у 30% женщин из 1-й основной группы, у 32,5% из 2-й основной и у 12% из группы контроля. На 7-й день терапии трихомонады в мазках отсутствовали у всех женщин. Частота выявления *Candida albicans* в динамике лечения более значительно уменьшилась у женщин, получавших Вагиферон® (33,5% до лечения, 7,5% на 7-й день и 0% на 14-й и 24-й дни в 1-й основной группе; 25% до лечения, 2,5% на 7-й день и 0% на 14-й и 24-й дни – во 2-й основной группе; в группе контроля: 32,5% до лечения, 27,5% на 7-й день, 12,5% на 14-й и 24-й дни). По результатам ПЦР обнаружена положительная динамика частоты выявления вируса герпеса – с 32,5 и 52,2% в основных группах до лечения до 0% на 14-й день наблюдения, в то время как в контроле это снижение было менее выраженным (с 35% до лечения и 22,5% на 14-й день). Отмечено также более выраженное снижение частоты выявления уреа- и микоплазменной инфекций у женщин 1-й и 2-й основных групп. Так, среди пациенток, имевших, по данным ПЦР, микоплазменную инфекцию, исчезновение ее к 14-му дню наблюдения отмечено у 56,2%

женщин в 1-й основной группе, у 52,9% во 2-й основной и только у 28,5% в контрольной группе. При наличии до лечения уреоплазменной инфекции ее элиминация к 14-му дню имела место у 77,4% женщин 1-й основной, у 76% пациенток 2-й основной и у 33,3% пациенток контрольной групп. Хламидийная инфекция до начала лечения была выявлена у 1 (2,5%) пациентки из 1-й основной группы, во 2-й основной и контрольной группах ни у одной женщины хламидии не выявлены. К 14-му дню наблюдения хламидийная инфекция отсутствовала у всех (100%) женщин всех трех групп.

Препарат Вагиферон® продемонстрировал высокую эффективность при лечении бактериально-вирусной микст-инфекции. Интравагинальное применение по 1 суппозиторию вечером (перед сном) в течение 10 сут показало хорошую переносимость и безопасность Вагиферона. Удобство применения и достижение эффективности лечения в короткие сроки значительно улучшали качество жизни пациенток [35, 36].

Таким образом, клинические испытания в ведущих научно-клинических центрах РФ показали высокую лечебную эффективность и хорошую переносимость исследуемого препарата в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища (БВ, НБВ, бактериально-вирусной микст-инфекции) у женщин. Выявлена сопоставимая эффективность использования Вагиферона как в виде монотерапии, так и в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия, что позволяет отнести данное лекарственное средство к препаратам выбора при лечении пациенток с БВ и НБВ, бактериально-вирусной микст-инфекцией, а также при профилактике нарушений репродуктивной функции. Высокая клиническая эффективность определяет перспективы использования препарата Вагиферон® в гинекологической практике.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бойко Елена Львовна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела акушерства и гинекологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России

E-mail: Dr-Boyko@mail.ru

Малышкина Анна Ивановна – доктор медицинских наук, директор ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России

E-mail: ivniimid@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Тихомиров А.Л. Профилактика вагинальных дисбиотических состояний с применением штаммов ацидофильных лактобактерий у пациенток после гинекологических операций // *Вопр. гин., акуш. и перинатол.* 2015. Т. 14, № 3. С. 5–8.
2. Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease // *Annu. Rev. Microbiol.* 2012. Vol. 66. P. 371–389. doi:10.1146/annurev-micro-092611-150157.
3. Gajer P., Brotman RM., Bai G., Sakamoto J. et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota // *Sci. Transl. Med.* 2012. Vol. 4, N 132. P. 132ra52. doi:10.1126/scitranslmed.3003605
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М. : МИА, 2012. 472 с.
5. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н., Гамирова Е.В. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // *Акуш. и гин.* 2012. № 7. С. 59–67.
6. Рыбина Е.В., Будилова О.В., Савичева А.М. Видовой состав лактобацилл вагинального биотопа беременных женщин // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015; 64: Спецвып. : Материалы III Национального конгресса «Дискуссионные вопросы современного акушерства», 28–30 мая 2015 г. СПб., 2015. С. 93–94.
7. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Байрамова Г.Р. и др. Современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза и лечения бактериального вагиноза // *Гинекология.* 2010. Т. 12, № 2. С. 44–48.

8. Савичева А.М., Шипицына Е.В. Бактериальный вагиноз и беременность (обзор литературы) // Гинекология. 2012. Т. 14, № 3. С. 38–43.
9. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: New information about genital tract using molecular based techniques // BJOG. 2011. Vol. 118, N 5. P. 533–549.
10. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment // Curr. Opin. Infect. Dis. 2013. Vol. 26, N 1. P. 86–89.
11. Серов В.Н., Михайлова О.И., Баклушина А.А. и др. Современный подход к терапии бактериального вагиноза у беременных во втором триместре // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2012. Т. 11, № 5. С. 19–24.
12. Малова И.О., Рахматуллина М.Р., Соколовский Е.В., Савичева А.М. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с бактериальным вагинозом, 2013. URL: http://193.232.7.120/ferm/clinical_ref/0001370957S/HTML.
13. Allsworth J.F., Peipert J.F., Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection // Am. J. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 205, N 2. P. 113.e1–6.
14. Cauci S., Torsen P., Scendel D.E. et al. Determination of immunoglobulin A against Gardnerella vaginalis hemolysin, sialidase, and prolidase activities in vaginal fluid: implications for adverse pregnancy outcomes // J. Clin. Microbiol. 2003. Vol. 41. P. 435–438.
15. Haggerty C.L., Hiller S.L., Bass D.C., Ness R.B. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 39. P. 990–995.
16. Wiesenfeld H., Hillier S.L., Krohn M. et al. Lower genital tract infection and endometritis: Insight into subclinical pelvic inflammatory disease // Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 100. P. 456–463.
17. Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S., Gurrin L.C. et al. Sexual risk factor and bacterial vaginosis: a system article view and meta-analysis // Clin. Infect. Dis. 2008. Vol. 47, N 11. P. 1426–1435.
18. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the management of vaginal discharge // Int. J. STD AIDS. 2011. Vol. 22, N 8. P. 421–429.
19. Российское общество акушеров-гинекологов. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 47 с.
20. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. М., 2015. URL: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/infektsii-peredavaemye-polovym-putem/
21. Ehrstrom S., Daroczy K., Rylander E., Samuelsson C. et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis // Microbes Infect. 2010. Vol. 12, N 10. P. 691–699.
22. Klatt T.E., Cole D.C., Eastwood D.C., Barnabei V.M. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis // J. Reprod. Med. 2010. Vol. 55, N 1–2. P. 55–61.
23. Hale L.P., Swidsinski A., Mendling W. Bacteria associated with bacterial vaginosis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354, N 2. P. 202–203.
24. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198, N 1. P. 97.e1–6.
25. Анкирская А.С. Неспецифический вагинит // Гинекология. 2005. № 4. С. 15–18.
26. Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Меджидова М.К. Неспецифический вагинит: этиология, патогенез, клиника, диагностика, современные принципы лечения // Акуш. и гин. 2011. Т. 2, № 7. С. 92–96.
27. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012.
28. Petersen E.E., Genet S.M., Caserini M., Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial // Arzneimittelforschung. 2011. Vol. 61, N 4. P. 260–265.
29. Можейко Л.Ф., Рубахова Н.Н. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и лечение дисбиоза влагалища // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015. № 2 (38). С. 8–13.
30. Кравченко Е.Н., Набока М.В. Эффективность оригинального комбинированного препарата рекомбинантного интерферона в лечении бактериального вагиноза // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2016. Т. 15, № 2. С. 9–14.
31. Метелкина С.А., Аверина Д.М., Купцова Л.В., Гурьев Д.Л. Опыт применения комбинированного лекарственного препарата для местного применения «Вагиферон» в лечении бактериального вагиноза // Журн. акушерства и женских болезней. 2015. Т. 64, № 4. С. 95–98.
32. Амиодова И.П., Посисеева Л.В. Оптимизация лечения вирусных заболеваний гениталий // Рос. вестн. акуш.-гин. 2015. № 6. С. 104–109.
33. Кравченко Е.Н. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении неспецифического бактериального вагинита // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015. № 1. С. 49–53.
34. Метелкина С.А., Аверина Д.М., Купцова Л.В., Гурьев Д.Л. Опыт использования комбинированного лекарственного препарата для местного применения «Вагиферон» у небеременных женщин с острым неспецифическим бактериальным и кандидозным вагинитом // Мед. альманах. Гинекология. 2015. № 4 (39). С. 89–92.
35. Бойко Е.Л., Малышкина А.И., Песикин О.Н. и др. Интерферонотерапия бактериального вагиноза // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2014. Т. 13, № 2. С. 68–72.
36. Посисеева Л.В. Одноэтапное лечение бактериального вагиноза // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2015. Т. 14, № 2. С. 77–78.

REFERENCES

1. Tikhomirov A.L. Prevention of vaginal dysbiotic conditions with the use of acidophilic strains of lactobacilli in patients after gynaecological surgery. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2015; Vol. 14 (3): 5–8. (in Russian)
2. Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. Annu Rev Microbiol. 2012; Vol. 66: 371–89. doi:10.1146/annurev-micro-092611-150157.
3. Gajer P., Brotman R.M., Bai G., Sakamoto J., et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. Sci Transl Med. 2012; Vol. 4 (132): 132ra52. doi:10.1126/scitranslmed.3003605.
4. Kira E.F. Bacterial Vaginosis. Moscow: Medical News Agency; 2012; 472 p. (in Russian)
5. Kira E.F., Prilepskaya V.N., Kostava M.N., Gamirova E.V., et al. Modern approaches to the choice of locally applied medication in the

- therapy of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2012; (7): 59–67. (in Russian)
6. Rybina E.V., Budilovskaya O.V., Savicheva A.M. Species composition of lactobacillus in vaginal biotope of pregnant women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei [Journal of Obstetrics and Woman Disease]*. 2015; 64: Special Issue: Proceedings of the III National Congress «Discussion questions of modern obstetrics», 28-30 May 2015. St. Petersburg; 2015: 93–4. (in Russian)
 7. Prilepskaya V.N., Dovletkhanova E.R., Bayramova G.R., et al. Modern view on etiology, pathogenesis and treatment questions of bacterial vaginosis. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2010; Vol. 12 (2): 44–8. (in Russian)
 8. Savicheva A.M., Shipitsyna E.V. Bacterial vaginosis and pregnancy. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2012; Vol. 14 (3): 38–43. (in Russian)
 9. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., et al. The vaginal microbiome: New information about genital tract using molecular based techniques. *BJOG*. 2011; Vol. 118 (5): 533–49.
 10. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; Vol. 26 (1): 86–9.
 11. Serov V.N., Mikhaylova O.I., Baklushina A.A., et al. A modern approach to therapy of bacterial vaginosis in pregnant women in the second trimester. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2012; Vol. 11 (5): 19–24. (in Russian)
 12. Malova I.O., Rakhmatullina M.R., Sokolovskiy E.V., Savicheva A.M. Federal clinical guidelines for management of patients with bacterial vaginosis, 2013. URL: http://193.232.7.120/ferm/clinical_ref/0001370957S/HTML. (in Russian)
 13. Allsworth J.F., Peipert J.F. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; Vol. 205 (2): 113.e1–6.
 14. Cauci S., Torsen P., Scendel D.E., et al. Determination of immunoglobulin A against Gardnerella vaginalis hemolysin, sialidase, and prolidase activities in vaginal fluid: implications for adverse pregnancy outcomes. *J Clin Microbiol*. 2003; Vol. 41: 435–8.
 15. Haggerty C.L., Hiller S.L., Bass D.C., Ness R.B. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis*. 2004; Vol. 39: 990–5.
 16. Wiesenfeld H., Hillier S.L., Krohn M., et al. Lower genital tract infection and endometritis: Insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 2002; Vol. 100: 456–63.
 17. Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S., Gurrin L.C., et al. Sexual risk factor and bacterial vaginosis: a system article view and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2008; Vol. 47 (11): 1426–35.
 18. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2011; Vol. 22 (8): 421–9.
 19. Russian Society of obstetricians and gynecologists. Diagnosis and treatment of the diseases associated with pathological vaginal discharge: clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 47 p. (in Russian)
 20. Federal clinical guidelines for management of patients with bacterial vaginosis. Moscow; 2015. URL: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_rec/infektsii-peredavaemye-polovym-putem/ (in Russian)
 21. Ehrstrom S., Daroczy K., Rylander E., Samuelsson C., et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Microbes Infect*. 2010; Vol. 12 (10): 691–9.
 22. Klatt T.E., Cole D.C., Eastwood D.C., Barnabei V.M. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis. *J Reprod Med*. 2010; Vol. 55 (1–2): 55–61.
 23. Hale L.P., Swidsinski A., Mendling W. Bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*. 2006; Vol. 354 (2): 202–3.
 24. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Swidsinski S., et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; Vol. 198 (1): 97.e1–6.
 25. Ankirskaya A.S. Nonspecific vaginitis. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2005; (4): 15–8. (in Russian)
 26. Tyutyunnik V.L., Mikhaylova O.I., Medzhidova M.K. Nonspecific vaginitis: etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, and current principles of treatment. *Akusherstvo i Ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2011; Vol. 2 (7): 92–6. (in Russian)
 27. Radzinskiy V.E., Ordiyants I.M. Vaginal infections two-stage therapy. Moscow: Editorial Board StatusPraesens, 2012. (in Russian)
 28. Petersen E.E., Genet S.M., Caserini M., Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2011; Vol. 61 (4): 260–5.
 29. Mozheyko L.F., Rubakhova N.N. The modern view on etiopathogenesis, diagnosis and treatment of vagina dysbiosis. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa [Reproductive Health. Eastern Europe]*. 2015; (2): 8–13. (in Russian)
 30. Kravchenko E.N., Naboka M.V. Efficacy of the original combined interferon-based medication in the treatment of bacterial vaginosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2016; Vol. 15 (2): 9–14. (in Russian)
 31. Metelkina S.A., Averina D.M., Kuptsova L.V., Guryev D.L. Experience of use of the combined medication Vagiferon® for topical application in the treatment of bacterial vaginosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei [Journal of Obstetrics and Woman Disease]*. 2015; Vol. 64 (4): 95–8. (in Russian)
 32. Aminodova I.P., Posiseeva L.V. Optimization of treatment for genital viral infections. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]*. 2015; (6): 104–9. (in Russian)
 33. Kravchenko E.N. Immuno-correcting therapy in comprehensive treatment of nonspecific bacterial vaginitis. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2015; (1): 49–53. (in Russian)
 34. Metelkina S.A., Averina D.M., Kuptsova L.V., Guryev D.L. Experience of the combined medication Vagiferon for local use in non-pregnant women with acute nonspecific bacterial vaginitis and candida vaginitis. *Meditsinskiy almanakh. Ginekologiya [Medical almanac. Gynecology]*. 2015; 4: 89–92. (in Russian)
 35. Boyko E.L., Malyshkina A.I., Pesikin O.N., et al. Interferon-based therapy for bacterial vaginosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2014; Vol. 13 (2): 68–72. (in Russian)
 36. Posiseeva L.V. One-step treatment of bacterial vaginosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2015; Vol. 14 (2): 77–8. (in Russian)