

Вульвовагинальная патология. Терапевтические стратегии

1 декабря 2016 года в г. Киеве при поддержке Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика состоялась научно-практическая конференция «Вульвовагинальная патология. Терапевтические стратегии». Благодаря формату телемоста в обсуждении наиболее актуальных вопросов, касающихся лечения и профилактики вульвовагинальной патологии, приняли участие специалисты из пяти городов Украины: Киева, Харькова, Львова, Днепра и Одессы. В рамках конференции было отмечено, что успех лечения вульвовагинальных заболеваний во многом зависит от рациональной антибиотикотерапии, направленной на элиминацию бактериального возбудителя и восстановление нормального микробиома влагалища. Кроме того, устранение нарушений качественного и количественного состава микробиома в комплексе со стимуляцией процессов заживления (репарации тканей) позволяет не только значительно сократить длительность лечения, но и снизить риск рецидива заболевания и его осложнений.

Открыла работу конференции член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.



— В Украине вульвовагинальная патология входит в десятку самых распространенных заболеваний, диагностируемых на приеме у врача-гинеколога (MDM Украина, 2015). Для лучшего понимания проблемы и поиска путей ее решения вульвовагинальную патологию следует рассматривать как нарушение, возникающее в эпителиальной ткани по ряду причин, из которых главными являются воспалительный процесс (бактериального или вирусного генеза) и травма.

Поскольку эпителий представляет собой плотно сомкнутые клетки с крайне малым количеством межклеточного вещества и отсутствием сосудов, его нормальное функционирование во многом зависит от подлежащей соединительной ткани (питание эпителиоцитов осуществляется диффузно, через базальную мембрану). А в случае вагинального эпителия особая роль принадлежит самому распространенному виду соединительной ткани — рыхлой волокнистой соединительной ткани, которая участвует в таких важных процессах, как обмен веществ, выработка антител, процесс регенерации.

Процесс репарации (заживления) тканей можно разделить на несколько этапов: I фаза — дегенерации и воспаления (1-5-й день); II фаза — экссудации и пролиферации (3-14-й день); III фаза — регенерации и эпителизации (от 15 дней до 6 мес).

При наличии бактериального агента, как правило, происходит нарушение процесса заживления. Данный патологический механизм имеет некоторые особенности. Выделяемые патогенной микрофлорой эндотоксины стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, матричных металлопротеиназ, интерлейкина-1). В свою очередь, свободные радикалы способствуют увеличению дисбаланса между матричными металлопротеиназами и их ингибиторами, в результате чего происходит уменьшение и/или замедление образования и созревания фибробластов, дезорганизация коллагена и, как следствие, — замедление процесса эпителизации.

Исходя из этого, наиболее целесообразный подход к улучшению процесса репарации тканей должен быть направлен на сокращение длительности I (применение антибиотиков/антисептиков/пробиотиков с целью препятствия инвазии инфекционного агента) и II фазы заживления (стимуляция пролиферации фибробластов).

В качестве наиболее эффективного средства в отношении стимуляции процессов регенерации/реэпителизации тканей следует рассмотреть экстракт *Triticum vulgare* (пшеницы обыкновенной), который также обладает и противовоспалительным действием.

Доказано, что экстракт *Triticum vulgare* обеспечивает значительное увеличение (в 7 раз) концентрации фибробластов в культуре клеток (Z. Farinella, M. Morale, 1986). Как было показано в исследовании

U. Scapagnini (1980), достоверного увеличения количества фибробластов при использовании экстракта *Triticum vulgare* можно достичь уже на 4-е сутки лечения.

Экстракт *Triticum vulgare* в комбинации с 2-феноксиэтанолом, входящие в состав препарата Фемхил, позволяют достичь уникального воздействия на процесс регенерации тканей, а именно оказать противовоспалительное и местное антисептическое действие (эффертивен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*), а также стимулировать процессы регенерации/репарации тканей. В исследовании M. Amico Roxas (1980) было отмечено, что применение препарата Фемхил позволило значительно увеличить индекс фибробластов (TFI) в основной группе (154%) в сравнении с группой плацебо (100%) уже на 5-й день терапии.

Как показало исследование L. Rovali и соавт. (1989), полное заживление ран при их обработке препаратом Фемхил наблюдалось уже на 17-й день терапии, в то время как в группе контроля процесс заживления превысил 23 дня.

Целесообразность назначения препарата Фемхил объясняется его активностью в отношении сокращения длительности первых двух фаз процесса репарации.

I фаза: антисептическое действие (препятствие колонизации инфекционного агента и стимуляция местного/клеточного иммунитета) и, как следствие, значительное ускорение элиминации возбудителя.

II фаза: активация пролиферации, миграции и созревания фибробластов (синтез коллагена, эластина, протеогликанов и стимуляция неоангиогенеза), активация эпителизации.

В комплексном лечении неспецифических вульвовагинитов препарат Фемхил рекомендуется назначать с 6-8-го дня (после местной антибиотикотерапии) по 1 суппозиторию на ночь в течение 12 дней при остром процессе и с 1-го дня по 1 суппозиторию на ночь в течение 12 дней при хроническом. В случае атрофических и дистрофических заболеваний шейки матки и влагалища Фемхил следует назначать по 1 суппозиторию на ночь в течение 18-24 дней (в зависимости от тяжести течения), а далее по 1 суппозиторию на ночь 2 раза в неделю. С целью восстановления слизистой влагалища и шейки матки после хирургического лечения — со 2-го дня после оперативного вмешательства по 1 суппозиторию на ночь в течение 18-24 дней.



В своем выступлении роль вагинального микробиома при вагинальных инфекциях рассмотрела заслуженный деятель науки и техники Украины, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины» Зинаида Михайловна Дубоссарская.

— Три последних десятилетия характеризуются существенным повышением частоты инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, связанных не только с инфекциями, передающимися

половым путем (ИППП). На общем фоне роста ИППП наблюдается увеличение частоты встречаемости инфекций влагалища, в течении которых принимают участие микроорганизмы, входящие в состав нормальной микрофлоры влагалища. Очевидно, что предпосылками нормальной микрофлоры половых органов при определенных условиях становятся возбудителями целого ряда заболеваний бактериальной этиологии.

Нормальная микрофлора влагалища играет очень важную роль, так как обеспечивает колонизационную резистентность половых путей, выполняет витаминообразующую, ферментативную, защитную и многие другие функции. Нормальной микрофлоре половых путей женщины на сегодняшний день уделяется большое внимание. Это связано с тем, что на фоне урбанизации человеческого общества и нарастающих экологических проблем в эру антибиотиков и в условиях действия множества техногенных факторов происходят значительные изменения в эволюционно сложившихся микробиоценозах макроорганизма.

В организме женщины одним из важных микробиологических локусов, значимых для поддержания в физиологическом состоянии репродуктивного тракта и всего организма, является вагинальный биотоп, в котором обитает около 10% аутофлоры. Состав и свойства вагинального микробиоценоза находятся в динамическом равновесии с общебиологическими особенностями данного биотопа и взаимосвязаны с анатомическим строением влагалища, гистологической структурой его слизистой оболочки, спецификой локального кровообращения, лимфооттока и иннервации (Д.С. Никовский, 2007). Кроме того, нельзя забывать о биологических и химических характеристиках вагинального секрета, состоянии иммунной и эндокринной систем, общего микробиома организма, а также об экзогенных воздействиях на организм женщины.

Как известно, нормоценоз влагалища в климактерическом периоде отличается от других этапов репродуктивного возраста женщины. При наступлении менопаузы снижается продукция эстрогенов, концентрация гликогена и лактобактерий, истончается вагинальный эпителий, доминирует условно-патогенная микрофлора и pH влагалища повышается до 6 и более.

Что же касается экзогенных факторов, влияющих на вагинальный микробиом, то к стрессовым воздействиям следует отнести следующие: лечение антибиотиками (местное или системное), гормонами или цитостатиками, проведение рентгенотерапии. Отдельным пунктом следует выделить эндокринопатию (сахарный диабет), анемию, врожденные пороки развития половых органов, использование контрацептивов, а также другие состояния, ведущие к нарушению иммунного статуса.

Нарушение количественного соотношения бактериальных видов приводит к клиническим проявлениям инфекционного процесса во влагалище (вагинит), дисбиоза влагалища (вагиноз). Вытеснение одним условно-патогенным видом других членов микробного сообщества приводит к развитию клинической симптоматики вагинита с выраженной местной лейкоцитарной реакцией и другими признаками воспаления. При полимикробной этиологии, большом количестве облигатно-анаэробных бактерий и резком снижении содержания лактоцилла или их отсутствии во влагалище развивается бактериальный вагиноз, который не сопровождается признаками воспаления.

Препараты для коррекции вагинальной микрофлоры должны соответствовать следующим требованиям:

- адекватные дозы действующих компонентов;
- отсутствие влияния на нормальную микрофлору влагалища и его pH;
- минимальная системная абсорбция (отсутствие системного влияния на организм и лекарственного взаимодействия, минимальный риск побочных реакций);
- высокий комплайенс (простота и удобство применения, частота применения 1 р/сут, наличие нескольких действующих веществ);
- возможность применения у пациенток с экстрагенитальной патологией, в период беременности и лактации.

Всегда нужно помнить о том, что рецидивы бактериального вагиноза и хронические вагиниты являются кофакторами развития папилломавируса человека и способствуют реализации интраэпителиальной неоплазии, что является актуальной проблемой для клинициста.

Вагинит и цервицит являются наиболее распространенной гинекологической патологией, которая встречается более чем у половины женщин репродуктивного возраста, и представляют собой комплексную проблему.

В связи с этим стоит обратить внимание на применение фитостимуляторов и биостимуляторов растительного происхождения, получаемых путем экстрагирования из злаковых, в частности из *Triticum vulgare*. К таким средствам относится препарат Фемхил, который благодаря входящему в его состав экстракту *Triticum vulgare* способен стимулировать синтез матричной РНК и ДНК в фибробластах и активировать процесс реэпителизации в тканях.

В исследовании De Punzio и соавт. (1991) был проведен анализ эффективности препарата Фемхил в форме суппозитория для вагинального применения при лечении синдрома цервикально-вагинальной дистрофии у пациенток постменопаузального возраста. В результате авторы пришли к выводу о том, что препарат Фемхил оказывает модулирующее воздействие на ключевые фазы регенерации, а именно: сокращает длительность воспалительной фазы регенерации (стимулирует миграцию и инвазию лейкоцитов, усиливает фагоцитоз в области поражения); сокращает длительность фазы пролиферации — реэпителизации (стимулирует пролиферацию, созревание и миграцию фибробластов посредством повышенного образования фактора роста фибробластов); увеличивает синтез и высвобождение коллагена и эластина; стимулирует синтез глюкозамингликанов (гиалуроновой и хондроитинсерной кислоты, глюкозамина и галактозамина); стимулирует неоангиогенез (специфическое влияние на эндотелиальные клетки). Таким образом, на основании использования суппозитория Фемхил было доказано, что препарат ускоряет процесс регенерации слизистой оболочки, обладает противовоспалительным действием, оказывает выраженный бактерицидный эффект, а также быстро облегчает такие симптомы, как лимфорея, зуд и жжение.



О фоновых процессах в эктоцервиксе и путях оптимизации процесса регенерации рассказала декан педиатрического факультета Харьковской академии последипломного образования, профессор кафедры педиатрии, акушерства

и гинекологии факультета фундаментальной медицины Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина, доктор медицинских наук Ольга Валентиновна Грищенко. — Согласно данным Национального канцер-регистра Украины в 2014 г. было

зарегістровано 4987 випадків раку шийки матки (РШМ), із яких 105 були виявлені вперше. Практично 3 із 4 пацієнток, яким поставлено діагноз РШМ, знаходяться в репродуктивному віці.

В Європі та Північній Америці, незважаючи на значительні успіхи в удосконаленні методів діагностики, в частині цервікального скринінгу, РШМ залишається другою після раку молочної залози причиною смерті жінок у віці 15-44 років. Тем не менше, згідно з резолюцією, прийнятою на конгресі «Цервікальна патологія та кольпоскопія» (Австралія, 1990), РШМ слід розглядати як потенційно запобігальне захворювання, якщо воно було виявлено на стадії предраку (A. Jemal et al., 2005).

К основним факторам ризику розвитку фонової процесів шийки матки належать:

- ранній статевий дебют (до 16 років); до 16 років багаторівневий епітелій тонкий, легко ранимий, і рання травматизація може призвести до розвитку онкологічного процесу;
- рання перша вагітність і перші народи у віці до 16 років;
- часта зміна статевих партнерів, враховуючи теорію про канцерогенний вплив сперми на епітелій шийки матки (існує думка про канцерогенний вплив білків гестона і протаміна, що містяться в спермі);
- запальні та венеричні захворювання (ендоцервіцити, кольпіти);
- травматизація епітелію в часі абортів, народів, выскабливань;
- куріння (існує пряма залежність);
- основна причина – віруси: вірус герпесу (2-й серотип) та ВІС (10, 16, 18 генотипи).

Лікування фонової патології шийки матки повинно проводитися в декілька етапів (каз МЗ України від 31.12.2004 № 676). На першому (підготовчому) етапі лікування повинно бути спрямовано на усунення супутніх захворювань і дисгормональних порушень. На другому етапі (непосереднього лікування) необхідно здійснити ліквідацію патологічного вогнища шляхом хімічної коагуляції, криодеструкції, лазерної вапоризації, електрокоагуляції або електрокоагуляції. Третій етап заключається в проведенні заходів реабілітації післяопераційної реабілітації (восстановлення багаторівневого плоского епітелію, відновлення гормонального гомеостазу). Саме на останньому етапі дуже важливо створити умови ефективного епітеліального нивелювання ризику інфекційних ускладнень, забезпечити наявність достатнього потенціалу репаративно-регенераторних здатностей ектоцервікса.

Для забезпечення цих умов слід розглянути можливість застосування препаратів з репаративною активністю. Одним із таких препаратів є Фемхил – комбінація екстракту *Triticum vulgare* (розтопу пшениці), 2-феноксіетанолу та макрогала (поліетиленгліколь 400, 1200, 1500), різноманітної молекулярної маси, яка забезпечує рівномірне вивільнення лікарського речовини з супозиторія та його всмоктування.

Терапевтичний ефект препарату Фемхил досягається за рахунок впливу основного компонента (екстракту *Triticum vulgare*) на фібробласти – основні клітини, що забезпечують заживлення ран та відновлення тканин. Фемхил значно збільшує ТГІ, стимулює синтез РНК та ДНК у фібробластах та лімфоцитах (I. Vianj et al., 1978), а також збільшує включення проліну в тканини (Z. Farinella et al., 1986).

З метою визначення ефективності препарату Фемхил у прискоренні регенерації шийки матки у пацієнток після проведення хімічної та діатермодеструкції нами було проведено відповідне дослідження. Як показали результати, у 85% пацієнток в перші 3 дні застосування препарату Фемхил

(1 супозиторій на ніч) значно зменшили біль та дискомфорт у вологість. Через 10 днів лікування вагінальними супозиторіями Фемхил відзначалося прискорення епітелізації місця деструкції, більш повна та швидка епітелізація ектоцервікса в порівнянні з контрольною групою, що отримувала метилурацил. В відповідності з отриманими даними ми вважаємо, що Фемхил слід призначати пацієнткам на 5-7-й день після хімічної деструкції або діатермокоагуляції по 1 вологістьному супозиторію на ніч у період 10 днів. Після наступлення менструації терапія може бути продовжена.

Таким чином, жінки обов'язково повинні проходити регулярні огляди шийки матки з взяттям мазка на цитологічне дослідження. При наявності запального процесу у вологістьному епітеліальному процесі вимагається негайне призначення лікування. При виникненні фонової патології шийки матки, яка не була усунена після проведення протизапальної терапії, слід звернутися до хірургічного методу. В післяопераційний період для оптимізації процесів заживлення необхідно використовувати репаративний Фемхил.



В завершенні роботи конференції з докладом, присвяченим профілактиці ектопії шийки матки у жінок з дисбіозом вологіща, виступила завідувача кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультета післядипломного освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Вера Іванівна Пирогова.

– Раневий процес слід розглядати як складний комплекс загальних та місцевих реакцій організму в відповідь на пошкодження, що забезпечує заживлення. Загальні закономірності заживлення ран не залежать від етіології, локалізації рани, виду організму, однак ці особливості накладають певний відбиток на перебіг процесу.

Заживлення – це багаторівневий, упорядкований процес, який складається з запалення, регенерації, міграції та проліферації, синтезу білків внеклітинного матриксу, ремоделювання компонентів паренхіматозних компонентів, колагенізації та одержання прочності.

Непосередня мета заживлення полягає в досягненні цілості тканин, відновленні гомеостазу. При цьому основні три фази заживлення – запалення, формування тканин (репарація) та ремоделювання тканин – накладаються одна на одну в часі та просторі.

Запалення – це середовище високої прооксидантної активності. Лейкоцити, особливо нейтрофіли, є багатим джерелом різних активних форм кисню (супероксид аніон, гідроксил радикал, синглетний кисень, перекись водню).

Ендотеліоцити та фібробласти, особливо старіючі, також є потенційними джерелами продуктів перекисного окислення ліпідів. Основним субстратом свободнорадикальних процесів є фосфоліпиди мембран клітин та клітинних органелл.

Ключем до рішення цієї проблеми, на нашу думку, може бути створення середовища, в якому хронічне запалення змінюється на проліферативну фазу, а в результаті – на фазу ремоделювання.

Головним інструментом у створенні середовища можуть бути метаболічні препарати, здатні налагодити міжклітинні взаємозв'язки та відновити місцевий гомеостаз.

Екстракт зародків пшениці (*Triticum vulgare*) є ефективним засобом

регенерації, який містить каротиноїди, токоферолі та антиоксиданти.

Лікарські властивості базуються на унікальному наборі цінніших вітамінів та амінокислот, що містяться в зародках пшениці: природні вітаміни (Е, В₂, В₃, В₆, В₁₅, Р), β-каротин (провітамін А), ергостерин, пантотенова та фолієва кислоти, незамінні жирні кислоти (ліноленова, лінолева, олеїнова та ін.), а також значительна кількість мікро- та макроелементів.

Активні компоненти визначають помітне прискорення процесів репарації, стимулюють хемотаксис та дозрівання фібробластів, а також значно збільшують фібробластичний індекс, що має вирішальне значення для процесів заживлення.

Препарат Фемхил (*Triticum vulgare* + 2-феноксіетанол) стимулює інвазію лейкоцитів та фагоцитарну активність в області ураження, збільшує міотическу активність та інвазію фібробластів, активує процес грануляції, збільшує формування та высвобождение колагену та глюкозамінгліканів, а також посилює епітелізацію, сприяє більш швидкому зменшенню розміру ураження.

Широкий спектр антибактеріальної активності препарату Фемхил у відношенні до грампозитивних, так і грамотрицательних мікроорганізмів: *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *S. aureus*, *Str. faecalis*, *A. niger*, *Candida albicans*. Крім того, на відміну від антибіотиків, не погіршує стан мікробіому вологіща та не провокує розвиток кандидозу.

За даними дослідження О.Т. Солорзано та співавт. (2001), швидкість реепітелізації у пацієнток з хронічним ерозивним цервіцитом в групі Фемхила (основної) була в 2 рази вище, ніж в групі плацебо. Повна реепітелізація в основній групі почалася проявлятися з 16-го дня від моменту початку терапії, тоді як в групі плацебо

она відсутня до 32-го дня. Кінці періоду спостереження в основній групі відзначалося повна реепітелізація у 78% пацієнток, в групі плацебо – тільки у 48% пацієнток. Також було зафіксовано значительне зменшення ураження (на 56%) в групі Фемхила на 16-й день лікування (по 1 свічці на ніч у період 14 днів) в порівнянні з групою плацебо. Крім того, автори вказують на те, що Фемхил швидко купірував крайній неприємний для пацієнток симптом патологічних виділень, а входящий в склад препарату монофеноліловий ефір етиленгліколю (2-феноксіетанол) викликав виражене антибактеріальне діє.

Ефективність препарату Фемхил була вивчена в мультицентровому рандомізованому відкритому контрольованому дослідженні F. Boselli і співавт. (2012) з участю 192 пацієнток з бактеріальним вагінозом. В результаті було відзначено зменшення рН у 96% учасниць, зменшення суб'єктивного дискомфорту – у 97,6%, нормалізація вагінальних мазків – у 98,8% пацієнток.

Крім того, існують певні перспективи в більш широкому застосуванні препаратів на основі екстракту розтопу пшениці. Прикладом цього є дослідження можливостей топического застосування екстракту *Triticum vulgare* для лікування запалення слизової роти в дитячій онкології (E. Munoz Lopez et al., 2015) або оцінка ефективності та переносимості місцевого застосування водного екстракту *Triticum vulgare* у вигляді крему, гелю в лікуванні трофічних виразок при ускладненій варикозній хворобі нижніх кінцівок (M. Ramanelli et al., 2015).

Слід зауважити, що екстракт *Triticum vulgare* є компонентом, який активно вивчається при розв'язанні завдань, пов'язаних з повторною епітелізацією або регенерацією тканин (L. Sanguigno et al., 2015).

Підготував Антон Вовчек



ФЕМХІЛ
Органічне відновлення слизової оболонки

- ✦ Прискорює регенерацію слизової оболонки піхви
- ✦ Захищає пошкоджені тканини від інфекції
- ✦ Швидко полегшує такі симптоми, як лімфорея, свербіж і печіння

Будь ласка, обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату. Перед застосуванням проконсультуйтеся з вашим лікарем.
Представництво компанії «Лупін Лімітед» в Україні: 02121, м. Київ, Харківське шосе, 201-203 / 2А.
тел./факс: +38 0 44 569-62-20. www.lupin.com.ua, www.lupinworld.com.

Моя життя – мій вибір!