

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

# Вестник

Ежеквартальное издание

# ФЕРОНА



№ 2  
2017

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон α-2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N001142/01\*

P N000017/01

P N001142/02

для медицинских работников и фармацевтов



Защищает здоровые клетки от заражения



Восстанавливает баланс иммунной системы

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

\* ВИФЕРОН® Мазь — детям с 1 года  
ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su



Женское здоровье:  
хрупкое равновесие  
иммунитета  
и микрофлоры

ВИФЕРОН®: ПРЕИМУЩЕСТВА  
ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ВУЛЬВОВАГИНИТАХ

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Лечение гриппа и других ОРВИ, в том числе осложненных бактериальными инфекциями
- Профилактика гриппа и ОРВИ\*
- Лечение герпетической и других герпесвирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр и др.)
- Лечение урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, кандидоз, микоплазмоз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция)
- Лечение вирусных гепатитов В, С и D

реклама

P N000017/01



P N001142/02

⊕ ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель

P N001142/01\*\*

Для медицинских работников и фармацевтов

\* ВИФЕРОН® Гель.  
\*\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.



# ВИФЕРОН® – ДОВЕРИЕ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ<sup>1,2</sup> И ПРИЗНАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ



РЕКЛАМА

1 Здесь и далее — ВИФЕРОН® Суппозитории.  
 2 Лидер среди препаратов, содержащих интерферон альфа-2b, по данным розничного аудита ГЛС и БАД РФ 2016, IMS Health.  
 3 Премия Правительства РФ в области науки и техники за 2001 и 2012 годы.  
 4 ВИФЕРОН® в течение 2 лет, с 2015 по 2016 год, занимал 1-е место среди назначений педиатрами противовирусных препаратов в крупнейших городах России (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Новосибирск, Нижний Новгород, Самара, Ростов-на-Дону, Воронеж, Казань, Уфа, Омск, Пермь). Информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синовейт Комкон», декабрь 2016 года.

5 www.cochranelibrary.com  
 6 Заключение Минпромторга России GMP-0017-000022/15 от 16.03.2015.



### Уважаемые коллеги!

Новый номер журнала «Вестник Ферона» мы посвятили очень важной теме – здоровью женщины. Ведь женское здоровье – это основа жизни. Это и здоровое потомство, и счастливая крепкая семья, и успешная карьера, а еще и такое понятие, как «качество жизни», обуславливающее привлекательность женщины, ее уверенность в себе. Каждый из этих аспектов имеет огромное значение. Поэтому так важно, чтобы лечение, направленное на скорейшее выздоровление от гинекологических заболеваний, было максимально эффективным.

Несмотря на достижения современной фармакотерапии, на сегодняшний день частота выявления вульвовагинальных инфекций – вульвовагинального кандидоза и бактери-

ального вагиноза – не только не снизилась, но, наоборот, выросла. До 80% женщин хотя бы раз в жизни сталкивались с этими заболеваниями, а у 40–50% они носят рецидивирующий характер.

Прямое медикаментозное лечение не всегда дает ожидаемый результат. Ускорение выздоровления и минимизация частоты рецидивов во многом зависят от состояния иммунитета, который при этих заболеваниях находится в угнетенном состоянии. Поэтому в последнее время большое значение в эффективной терапии приобретает применение иммуномодулирующих препаратов.

Установлено, что с помощью иммуномодулирующей терапии можно значительно снизить количество рецидивов бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита. В этом номере мы знакомим вас с опытом клинического применения препарата ВИФЕРОН® при лечении данной группы заболеваний. Отдельно стоит отметить, что ВИФЕРОН® разрешен женщинам с 14-й недели беременности. Таким образом, начинать терапию у этой категории пациентов можно максимально рано, что позволяет достичь позитивных результатов лечения, достоверно снизить количество рецидивов. Это особенно важно, если учесть, что стандартная медикаментозная терапия зачастую противопоказана беременным, так как может быть небезопасна для будущего ребенка.

Также мы представляем вашему вниманию современные аспекты проблемы лечения вульвовагинальных инфекций, результаты исследований по уточнению патогенетических механизмов и новых способов лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита, публикуем интервью с ведущими специалистами.

Надеемся, что эти материалы будут полезны в вашей работе!

С уважением,  
главный редактор журнала «Вестник Ферона»,  
научный руководитель компании «Ферон»  
доктор биологических наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ **В.В. Малиновская**



**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Главный редактор –  
**В.В. Малиновская**, доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ  
**Г.А. Галегов**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ  
**Т.А. Чеботарева**, доктор медицинских наук, профессор кафедры дет. инф. болезней ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, в. н. с. отдела координации исследований управления организации и координации научной деятельности  
**И.Н. Захарова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ  
**М.В. Дегтярева**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неонатологии РНИМУ  
**О.В. Зайцева**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета  
**Л.Н. Мазанкова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ  
**Г.А. Самсыгина**, доктор медицинских наук, профессор, главный редактор «Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского»  
**Н.А. Малышев**, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист по инфекционным болезням департамента здравоохранения города Москвы

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73  
 Тел.: 8 (499) 193-07-03  
 e-mail: info@viferon.ru  
 сайт: http://www.viferon.ru  
 Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.  
 Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
 Рег. номер: ПИ № ФС77-40988 от 16 июля 2010 г. Тираж 5000 экз.  
 Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.  
 Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.  
 Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт», 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2

**АКТУАЛИЗАЦИЯ / АКТУАЛЬНО**

**Когда нарушено равновесие: Вульвовагинальные инфекции – актуальная проблема акушерства и гинекологии / Петр Серков.....3**

*When Equilibrium is Shattered: Vulvovaginal Infections – The Hot Topic of Obstetrics & Gynaecology / Petr Serkov*

**А POSTERIORI / ИЗ ОПЫТА**

**«Основная проблема кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза у беременных женщин – это рецидивы» / Интервью с профессором Н.И. Тапильской.....8**

*Relapses – the Main Concern of Vulvovaginal Candidiasis and Bacterial Vaginosis in Pregnant Women / Interview with Professor N.I. Tapilskaya*

**INTERESTINGLY / ИНТЕРЕСНО**

**История развития акушерства / Александра Лебедева.....12**

*The History and Development of Obstetrics / Alexandra Lebedeva*

**PERSONA / ПЕРСОНА**

**Владимир Снегирев – основатель российской гинекологии / Анна Вайцеховская.....16**

*Vladimir Snegirev – Founder of Russian Gynaecology / Anna Vaytsekhovskaya*

**CONSILIUM / КОНСИЛИУМ**

**Механизмы формирования резистентности к терапии кандидозного вульвовагинита: пути преодоления и профилактика рецидива / Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков .....20**

*Mechanisms of Resistance to Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: Means of Overcoming and Preventing Relapses / N.I. Tapilskaya, S.N. Gaydukov*

**Как разрушить биопленку активацией врожденного и адаптивного иммунитета, или Современная тактика выбора патогенетической терапии рецидивирующих вульвовагинитов у беременных / П.В. Буданов.....30**

*How to Destroy Biofilm by Activating Inborn and Acquired Immunity, or Modern Technique of Choosing the Pathogenetic Treatment of Recurrent Vulvovaginal candidiasis in Pregnant women / P.V. Budanov*

**IPSISSIMA VERBA / СЛОВО В СЛОВО**

**Кроссворд.....36**

*Crossword*

# Когда нарушено равновесие: Вульвовагинальные инфекции – актуальная проблема акушерства и гинекологии

ПЕТР СЕРКОВ



Лечение таких широко распространенных вульвовагинальных инфекций, как бактериальный вагиноз (БВ) и кандидозный вульвовагинит (КВВ), остается актуальной проблемой медицины уже много лет.

Врачи отмечают, что, несмотря на достижения фармакотерапии, резистентность к терапии и частота этих заболеваний растет. Особую проблему представляют способность возбудителей к образованию биопленок и частые рецидивы после лечения.

**БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ**

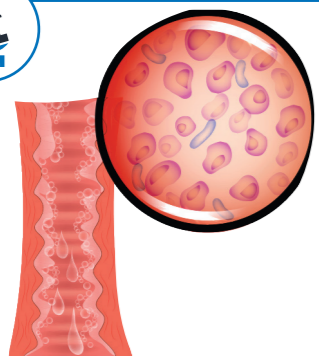
БВ является общим инфекционным невоспалительным синдромом, связанным с дисбиозом влагалищного биоценоза. Характеризуется обильным ростом облигатно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением доли лактобактерий.

БВ – полимикробное заболевание. Первичными возбудителями БВ считают анаэробные бактерии – *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.*, *Mobilincus spp.*, *Mycoplasma hominis* и др.

Дисбиоз влагалища обусловлен нарушениями взаимодействия микроорга-



## БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ



Общая частота встречаемости в амбулаторной поликлинической практике – **5–25%**. Из них:

- ✓ инфекции, передаваемые половым путем, – до **40%**;
- ✓ воспалительные заболевания половых органов у женщин репродуктивного возраста – **40–60%**.

Бессимптомное протекание заболеваний – **35–50%**.

Заболевания, обнаруженные во время беременности, – **20–46%**.



### Общие осложнения

- ✓ Развитие инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза:
  - вульвовагинит (воспаление влагалища);
  - эндометрит (воспаление слизистой матки);
  - сальпингоофорит (воспаление придатков);
  - оофорит (воспаление яичников);
  - цистит, уретрит (воспаление органов мочевыделительной системы).
- ✓ Повышенная восприимчивость к заболеваниям, передающимся половым путем, в том числе ВИЧ/СПИД.
- ✓ Повышенный риск возникновения инфекционных осложнений при хирургических вмешательствах на органах мочеполовой системы.



### Осложнения у беременных

- ✓ самопроизвольное прерывание беременности;
- ✓ преждевременное излитие околоплодных вод;
- ✓ преждевременные роды;
- ✓ хориоамнионит;
- ✓ развитие послеродового эндометрита;
- ✓ риск рождения ребенка с низкой массой тела и внутриутробной инфекцией.

низмов в биоценозе влагалища и существенную роль в патогенезе БВ отводится нарушениям иммунных реакций организма, что и становится причиной рецидивирующего течения заболевания.

### КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ

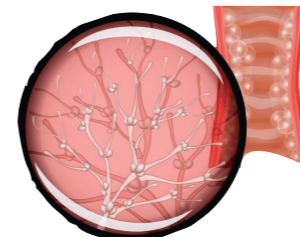
КВВ – заболевание слизистой оболочки влагалища, обусловленное грибковой инфекцией. Это наиболее распространенная грибковая инфекция, на долю которой приходится подавляющее большинство случаев грибковых поражений слизистых оболочек. Вызывает КВВ

около 20 видов *Candida*. Главным возбудителем и наиболее изученным видом считается *Candida albicans*.

Среди множества состояний, предрасполагающих к возникновению кандидоза, наибольшее внимание врачи уделяют расстройствам иммунной системы.

Лечение кандидоза не всегда бывает успешным, особенно при рецидивирующем течении заболевания. По-настоящему эффективная защита организма обеспечивается только средствами иммунной системы. Как при глубоком,

## КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ



Общая частота встречаемости в амбулаторной поликлинической практике – **75%** женщин в возрасте до 25 лет имеют не менее одного эпизода ВВК в анамнезе.

Повторные эпизоды заболеваемости – **40–50%**.

Частота рецидивов каждые 1–3 месяца – **5–25%**.

Обнаружение заболевания во время беременности – **30–40%**.

Обнаружение заболевания перед родами – **45–50%**.



### Общие осложнения

- ✓ кандидозный сальпингит и цервицит (грибковое поражение маточных труб и шейки матки);
- ✓ кандидозный цистит, простатит (поражение *Candida* мочевого пузыря или простаты);
- ✓ генерализация процесса (проникновение возбудителя в кровяное русло с распространением по всему организму) – редкое осложнение, которое встречается в случаях выраженного угнетения иммунитета (заболевания крови, ВИЧ/СПИД и т.д.).



### Осложнения у беременных

- ✓ потеря эластичности тканей, что становится причиной сильных разрывов во время родов;
- ✓ угроза попадания грибков во время родов на кожные покровы, слизистую рта и глаз ребенка, что может положить начало заболеваний в дальнейшем;
- ✓ при поражении слизистой рта и внутренних органов женщины возрастает вероятность заболевания кандидозом у еще не рожденного ребенка, что может привести к преждевременному прерыванию беременности.

так и при поверхностном кандидозе вырабатываются антитела, представленные иммуноглобулинами всех классов. Защитная роль некоторых из этих антител доказана, для некоторых она оспаривается или отвергается. Тем не менее в целом следует признать, что специфический гуморальный иммунитет принимает деятельное участие в борьбе с кандидной инфекцией.

Кроме дефектов иммунного ответа выделяют и другие причины КВВ:

- частые стрессы;
- переохлаждение, резкая смена климата;

- неправильное питание;
- беременность, менопауза;
- ношение белья из синтетических материалов;
- аллергические реакции;
- гормональные контрацептивы;
- применение кортикостероидов, цитостатиков, антибактериальных средств;
- несоблюдение гигиенических требований;
- ежедневное использование прокладок, неправильное применение их;
- тяжелые хронические заболевания (туберкулез, сахарный диабет, пневмония и др.);
- инфицированные половые партнеры.



### КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



**Ирина Васильевна Полеско,**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Особенности нарушений микробиоценоза влагалища во время беременности у женщин с вульвовагинальными инфекциями и способы коррекции

Рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта, такие как бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз, во время беременности могут приводить к развитию патологических нарушений органов и систем в организме женщины.

Микрофлора влагалища женщин репродуктивного возраста представляет собой микробиологический симбиоз, включающий клетки эпителия влагалища, вагинальную среду и вагинальную биоту, представленную микроорганизмами индигенной и транзитной микрофлоры. Данный микробиологический статус определяет состояние здоровья женщины, характеризует показатели иммунитета и свидетельствует о протективном уровне защиты от патогенных микро-

организмов. Вульвовагинальные инфекции полимикробной этиологии могут вызывать дисбиоз вагинального биотопа, который проявляется количественным снижением или отсутствием лактобактерий и увеличением грамотрицательных анаэробных бактерий. Это, в свою очередь, повышает риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза, бесплодия, прерывания беременности и преждевременных родов.

Таким образом, хронические инфекционно-воспалительные заболевания органов репродуктивной системы среди беременных свидетельствуют о неспособности иммунитета элиминировать инфекцию в остром периоде заболевания и диктуют необходимость включения в комплексную терапию препаратов иммуномодулирующего действия. Они позволяют значительно снизить частоту обострений, интенсивность клинических проявлений и предотвратить формирование устойчивых к лекарствам штаммов микроорганизмов.

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Согласно результатам исследований применение препарата <b>ВИФЕРОН®</b> у беременных женщин с бактериальным вагинозом позволило <b>сократить количество рецидивов</b>	Применение препарата <b>ВИФЕРОН®</b> у беременных женщин с кандидозным вульвагинитом позволило <b>сократить количество рецидивов</b>	Применение препарата <b>ВИФЕРОН®</b> позволяет <b>сократить курсовую дозу химиопрепаратов<sup>3</sup> и способствует улучшению микробиоценоза влагалища</b> (наблюдается увеличение частоты обнаружения лактобактерий) <sup>4</sup> .
<b>в 1,5–2 раза<sup>1</sup>.</b>	<b>в 1,5 раза<sup>2</sup>.</b>	

### СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН® ПРИ УРОГЕНИТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ЖЕНЩИН

**Небеременные женщины**

**ВИФЕРОН® 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 часов в течение 5–10 суток<sup>1</sup>**

#### Беременные с 14-й недели гестации<sup>1</sup>

Режим дозирования	Схема применения
<b>Старт терапии с 14-й недели беременности или позднее, при запоздалой диагностике заболевания, в течение 10 дней. Затем в течение 9 дней 3 раза с интервалом в 3 дня (на четвертый день)</b>	
<b>Этап 1</b> 2 раза в день <b>ВИФЕРОН® 500 000 МЕ</b>	
<b>Далее каждую четвертую неделю до родоразрешения – ВИФЕРОН® 150 000 МЕ в течение 5 дней</b>	
<b>Этап 2</b> 2 раза в день <b>ВИФЕРОН® 150 000 МЕ</b>	
<b>NB! При необходимости с 38-й недели гестации перед родоразрешением в течение 10 дней</b>	
<b>Этап 3</b> 2 раза в день <b>ВИФЕРОН® 500 000 МЕ</b>	

#### ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Тапильская Н.И. // Особенности микробиоты урогенитального тракта во время беременности // Лечащий врач. – 2016. – №7.
2. Тапильская Н.И. // Механизмы формирования резистентности к терапии кандидозного вульвовагинита: пути преодоления и профилактика рецидивов // Лечащий врач. – 2016. – №6.
3. Инструкция по применению ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные.
4. Краснопольский В.И., Тареева Т.Г. // Профилактика перинатальной патологии при инфекционно-воспалительных заболеваниях гениталий у беременных // Пособие для врачей. – 2004.



## «Основная проблема кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза у беременных женщин – это рецидивы»

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ И КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОАГИНИТ ИМЕЮТ СХОЖЕЕ ТЕЧЕНИЕ, А ИМЕННО ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮТ, ЧТО НЕ ТОЛЬКО НАНОСИТ УЩЕРБ ЗДОРОВЬЮ ЖЕНЩИНЫ, НО И СУЩЕСТВЕННО УХУДШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТКИ. ОБ ОСНОВНЫХ ОПАСНОСТЯХ ЭТИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИЧИНАХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ И ЭФФЕКТИВНЫХ МЕТОДАХ ТЕРАПИИ РАССКАЗАЛА НАТАЛЬЯ ИГОРЕВНА ТАПИЛЬСКАЯ, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ И КАФЕДРЫ ОНКОЛОГИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ.



**Наталья Игоревна, расскажите, чем опасны бактериальный вагиноз и кандидозный вульвовагинит при беременности?**

Основная проблема кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза у беременных женщин – это рецидивы. Предрасполагающими факторами являются особенности иммуно-

го ответа и физиологическая иммуносупрессия, возникающая при беременности и направленная на ее сохранение. Так задумано природой и необходимо для того, чтобы беременность прогрессировала: для беременной женщины плод чужероден, так как несет антигены отца, в связи с чем иммунный ответ на инфекцию при беременности несовершенен.

Бактериальный вагиноз у беременных – серьезная проблема, нередко это заболевание с субклиническим течением. Оно может стать причиной преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов, а также рождения новорожденных с низкой массой тела. Кроме того, заболевание может являться причиной самопроизвольного прерывания беременности и привести к поздним выкидышам в том числе.

Что касается кандидозного вульвовагинита, это заболевание при беременности также требует обязательного лечения, целью которого служит предотвращение инфицирования плода, которое происходит в большинстве случаев при прохождении его по родовым путям.

**Считается, что при беременности эти заболевания практически неизлечимы, а после лечения рецидивируют. Так ли это?**

Кандидозный вульвовагинит имеет тенденцию к частым рецидивам. По статистике, 5% женщин в мире имеют рецидив заболевания уже через 9 дней после окончания лечения. Поэтому требуется терапия, которая будет эффективной в плане профилактики.

К сожалению, ввиду растущей антибиотикорезистентности на сегодняшний день не всегда возможно достичь длительной ремиссии, используя только стандартные противогрибковые препара-

Согласно статистике, вульвовагинит часто рецидивирует, и особенно во время беременности, что связано с нарушениями иммунного ответа



ты. В связи с этим необходим поиск препаратов, которые будут эффективны в плане профилактики предотвращения рецидивов заболевания.

При беременности терапия бактериального вагиноза также представляет проблему в связи с особой ролью в реализации рецидивов на фоне иммуносупрессии.

Важно также отметить, что при вульвовагинитах набор препаратов для лечения беременных женщин ограничен.

**Насколько эффективна монотерапия вульвовагинитов антибактериальными и антимикотическими препаратами? Какова роль иммуномодулирующей терапии при лечении этих заболеваний?**

Да, монотерапия, конечно, возможна, и эффективность данных средств высока. Но что сделать с тем, чтобы болезнь не возвращалась?

Согласно статистике, вульвовагинит часто рецидивирует, и особенно во время беременности, что связано с нарушениями иммунного ответа. Это является обоснованием иммуномодулирующей



терапии. Поэтому в комплексной терапии данного заболевания мы применяем ВИФЕРОН®. Он разрешен уже с 14-й недели беременности и с успехом используется с целью профилактики рецидивов заболевания на протяжении всей беременности.

**Расскажите, пожалуйста, о результатах ваших клинических исследований по лечению бактериального вагиноза с применением комплексного препарата ВИФЕРОН®.**

**ВИФЕРОН®,  
обладая системным  
действием,  
восстанавливает  
нарушенную  
биопленками  
активность  
иммунокомпетентных  
клеток**

Мы наблюдали 40 беременных женщин в раннем репродуктивном возрасте – до 35 лет – на втором триместре беременности. Диагноз «рецидивирующий бактериальный вагиноз», рецидивы в течение месяца после ранее проведенной стандартной терапии.

Пациентки получали ректально ВИФЕРОН® по 500 000 МЕ в течение 10 дней 2 раза в сутки, далее – 500 000 МЕ один раз в 4 дня (по две свечи в день три цикла). Затем ВИФЕРОН® 150 000 МЕ каждые 4 недели циклом по 1 свече 2 раза в сутки в течение 5 дней. Все время эксперимента у пациенток оценивали микробиоту и проводили тесты. По итогам мы установили, что безрецидивный период у тех пациенток, которые не получали препарат, составил 7 недель, а у принимавших ВИФЕРОН® – 13 недель. То есть период отсутствия рецидивов увеличился почти в 2 раза.

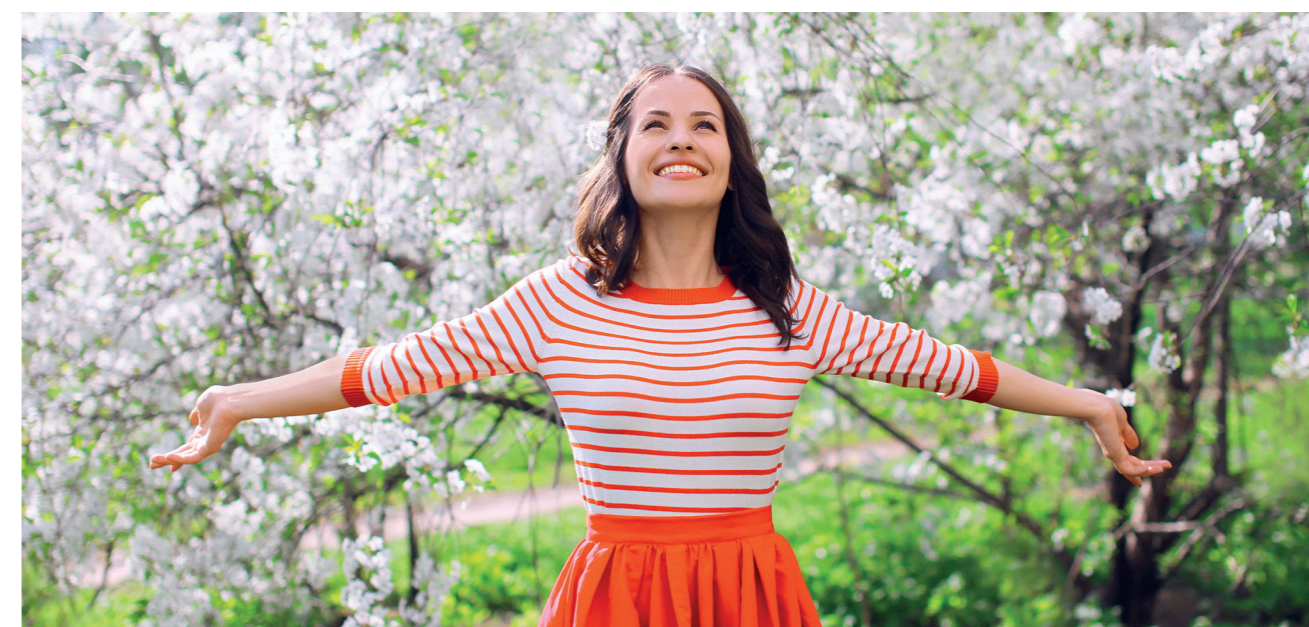
**Отвлечемся от беременных и поговорим обо всех женщинах. Насколько в целом распространен бактериальный вагиноз и в чем его опасность вне беременности? Бытует мнение, что особой опасности он не представляет, так как, по сути, является дисбиозом.**

По данным статистики, распространенность бактериального вагиноза – от 12 до 50%. Затраты на лечение в США – более миллиарда долл. в год. Бактериальный вагиноз увеличивает риск инфицирования ВИЧ-инфекцией, воспалительных заболеваний органов малого таза и акушерских осложнений.

Во-первых, у пациентки появляются жалобы, которые побуждают ее обратиться к врачу. Во-вторых, любое хирургическое вмешательство и диагностические внутриматочные манипуляции на фоне бессимптомного течения бактериального вагиноза могут привести к воспалительным заболеваниям органов малого таза.

**Существуют ли методы профилактики бактериального вагиноза?**

Методов профилактики как таковых не существует. Наиболее частыми провоцирующими факторами являются смена полового партнера и отсутствие моногамности половых



отношений. Также причинами заболевания считаются практики оральных или аногенитальных контактов, эти факты следует принимать во внимание.

**Возможно ли при вульвовагинитах образование ассоциаций микроорганизмов в виде биопленок? На что это влияет?**

Да, действительно, самая серьезная проблема этих инфекций – это формирование полимикробных биопленок. Устойчивая биопленка всегда присутствует при рецидивирующем течении вульвовагинита. Под этим термином мы понимаем совокупность микроорганизмов, в составе которой клетки взаимодействуют друг с другом, что способствует повышению их устойчивости к факторам внешней среды, а именно иммунитета хозяина и лекарственных препаратов, что существенно снижает эффективность терапии. Взаимодействие микроорганизмов внутри биопленки способствует росту резистентности к антимикробным препаратам.

Снова вернусь к препарату ВИФЕРОН®. Обладая системным действием, он восстанавливает нарушенную биопленками активность иммунокомпетентных клеток, нормализует показатели иммунитета, в том числе и местного. Позволяет увеличить эффективность терапии антибактериальными препаратами, уменьшить курсовую

**Безрецидивный период у тех пациенток, которые не получали препарат, составил 7 недель, а у принимавших ВИФЕРОН® – 13 недель. То есть период отсутствия рецидивов увеличился почти в 2 раза**

нагрузку, преодолеть лекарственную резистентность. ВИФЕРОН® уменьшает токсические эффекты противогрибковой и антибактериальной терапии, нормализуя показатели иммунитета, способствует восстановлению микробиоценоза влагалища и значительно уменьшает количество рецидивов.





# История развития акушерства

АЛЕКСАНДРА ЛЕБЕДЕВА

История акушерства и гинекологии уходит корнями в глубокую древность. Вплоть до XIX века оба эти направления практически не разделялись. Пройдя трудный путь длиной в несколько тысячелетий, искусство родовспоможения женщине не перестает совершенствоваться.

## На заре веков

Исследования в области истории акушерства говорят, что уже во времена неолита существовала помощь при родах. Обычно ее осуществляли старшие и опытные женщины, колдуны или шаманы. Акушерская помощь помимо обычных рациональных приемов сочеталась с активным использованием амулетов, заклинаний, лекарственных трав, методов народной медицины.

Первые сведения о родовспоможении можно найти в древних текстах Востока: египетских папирусах (т.н. гинекологический папирус из Кахуна), вавилонских и ассирийских клинописных табличках, индийских аюрведических текстах. Из них можно узнать о женских болезнях (смещении матки, опухолях, воспалениях), диететике беременных, нормальных и осложненных родах.

В зависимости от познаний в акушерстве у разных народов отличался характер родовспоможения. Акушерская помощь у египтян, евреев и китайцев всецело находилась в руках повитух. У древних египтян они составляли особое сословие. С далеких времен у китайцев надолго сохранялась традиция проводить роды в сидячем положении, применять специальные амулеты, производить особые манипуляции. В Древней Индии роженице помогала каждая опытная в этом деле женщина; в тяжелых случаях акушерка обращалась за помощью к врачу-мужчине.



Искусство родовспоможения в Древней Греции и Древнем Риме тоже имело давние традиции и проделало большой путь. В Гиппократовом сборнике можно найти описание симптомов болезней матки и методов удаления опухолей при помощи щипцов, ножа и раскаленного железа. Медики прошлого занимались изучением развития беременности, причин возникновения патологий, умели использовать гинекологические зеркала и применять хирургические инструменты.

## По учебникам древних

Европейское акушерское искусство Средних веков и Возрождения во многом обязано текстам античных авторов. Немалый вклад в этот период внесли врачи и философы средневекового Востока: Абу Бакр ар-Рази, Ибн Сина, Ибн Рушд и другие. Первое в Западной Европе обширное руководство «О женских болезнях» (*De mulierum iiffectionibus*) было составлено в 1579 году Луисом Меркадо, профессором университета города Толедо (Испания).

Большую роль в развитии акушерства и гинекологии сыграл французский врач Амбруаз Паре (1510–1590). Он вернул акушерству забытую операцию поворота плода на ножку, ввел в широкую практику гинекологические зеркала и организовал при парижском госпитале *Hotel-Dieu* первое родовспомогательное отделение и первую в Европе акушерскую школу, куда принимались только женщины.



## Эволюция

В XVII столетии европейские врачи уже обладали обширными знаниями в области анатомии родовых путей и плода, продолжали развивать учение о физиологии беременности, сделали важный вывод о раздельной жизнедеятельности плода и матери.

Профессор Нильс Стенсен из Копенгагена первым сделал выводы о роли яичников. Была сформулирована концепция существования яйцеклетки, созревающей в яичнике.

Большой вклад внесла французская школа акушерства. Луиза Буржуа описала роды в лицевом предлежании, случаи выпадения пуповины, определила показания к применению поворота плода на ножку. Франсуа Морисо в труде «Болезни беременных женщин и родильниц» (1668) описал ручное пособие при тазовых предлежаниях по освобождению головки плода.

Английские и голландские акушеры сыграли значительную роль в области использования акушерских щипцов.







# Владимир Снегирев – основатель российской гинекологии

АННА ВАЙЦЕХОВСКАЯ



**Д**о начала XX века гинекология в России не считалась самостоятельной дисциплиной. На кафедрах медицинских образовательных заведений она соседствовала с акушерством и педиатрией. И в лечебных учреждениях нередко возникала путаница: пациентки с «женскими болезнями» обращались к врачам общей практики, а роды зачастую принимали акушерки. Врача они зва-

ли только в случае осложнений. Результатом такого отношения был неизменно высокий процент женской и детской смертности при родах, у многих развивалось бесплодие. Изменить ситуацию удалось Владимиру Федоровичу Снегиреву. Он внес огромный вклад в становление российской гинекологии. Во многом именно благодаря его работе женщины в России стали получать квалифицированную медицинскую помощь.

## МЕЧТА МАТРОСА СНЕГИРЕВА

Владимир Снегирев родился в Москве в 1847 году. С раннего детства жизнь не спешила баловать будущего врача. Он рано потерял родителей. Некоторое время жил у родственников, которые заботились о сироте, но не располагали средствами, чтобы дать ему образование. Владимир поступил в Кронштадтское штурманское училище. Здесь юноша проявил себя самым лучшим образом. Он вообще ко всему подходил ответственно, считая своим долгом тщательно выполнять любое дело.

По окончании училища его зачислили на фрегат «Смелый». Однако чем дольше матрос Снегирев бороздил океаны, тем яснее ему становилось, что морская служба не то дело, которому можно было бы посвятить всю жизнь. В душе росло и крепло желание заняться медициной. Но как его осуществить? Помог счастливый случай. Через несколько лет судьба свела Владимира с меценатом Павлом Григорьевичем Шелапутиным. Матрос открыл новому знакомому свою заветную мечту, и тот помог сделать первые шаги к ее осуществлению. Россия тогда еще не знала, что в 1865 году на медицинский факультет Московского университета поступил будущий основатель российской гинекологии.

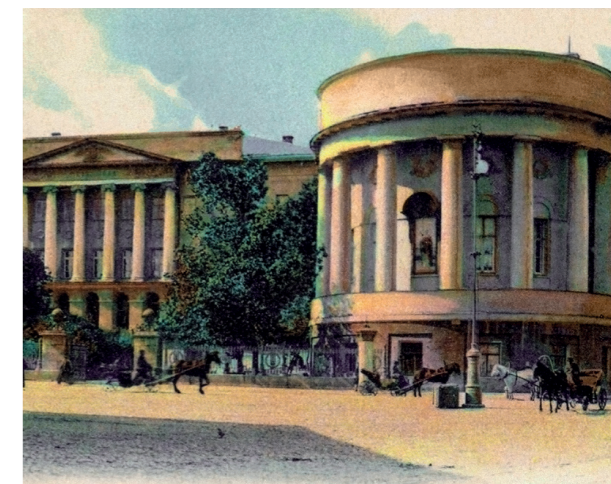
К обучению Владимир подошел со своей обычной ответственностью. Да и учителя оказались достойные. Например, курс терапии вел профессор Григорий Захарьин, выдающийся врач, лечивший самого Александра III.

## ЛЕКАРЬ С ОТЛИЧИЕМ

Через некоторое время персонал Яузской больницы пополнился ординатором Владимиром Снегиревым, имевшим звание «лекарь с отличием». Теперь все его время уходило на прием пациентов и научные исследования.

Неожиданно в Московской губернии разразилась эпидемия холеры. Молодой эскулап имел законную возможность оставаться на своем месте в столичной больнице, но вместо этого он поспешил в наиболее пострадавший уезд и работал там до тех пор, пока опасная вспышка не сошла на нет. Практика получилась интересной, хотя и опасной. По счастью, врача болезнь не тронула.

Но не эпидемиология привлекала Владимира Федоровича. Еще в университете его специали-



## В 1875 году Владимира Федоровича Снегирева избрали на должность доцента «по женским болезням»

зацией стала гинекология. А в больнице его научным интересом стало влияние на женское здоровье условий жизни и работы.

В 1870 году Снегирев продолжил свою работу и исследования в качестве сверхштатного врача родовспомогательного отделения при Московском воспитательном доме. Через три года он защитил диссертацию на тему «Об определении и лечении маточного кровоизлияния» и стал доктором медицины. А уже в 1875 году доктора Снегирева избрали на должность доцента «по женским болезням».

## НОВАЯ НАУКА

Владимир Снегирев был уверен, что поддержание женского здоровья требует глубоких, серьезных знаний, которых у медицины пока нет. В этом же его убеждало и общение с коллегами. Доктор Снегирев внимательно изучал мировой опыт и в конце концов пришел к выводу: эффективно лечить женщин и сопровождать беременность можно, только рассматривая гинекологию как отдельную науку, а также изменив



характер и качество подготовки акушеров. С этого момента все силы своей волевой натуры он бросил на практическое воплощение этой идеи.

Систематизируя собственные и чужие наработки, он уделял большое внимание нескольким моментам. В первую очередь принципиальное значение Снегирев отводил анамнезу и опросу своих пациентов. Также отмечал, что врачу, лечащему женщин, крайне важно знание хирургии. Он и сам был хирургом. За годы практики на его счету было более двух тысяч операций, среди них – немало сложных и даже новаторских. Вместе с тем, передавая свой опыт, Снегирев подчеркивал, что хирургическое вмешательство – мера крайняя. Своевременное же лечение способно не только упростить саму операцию, но и предотвратить ее.

В 1885 году Владимир Федорович Снегирев занял должность профессора Московского университета. В этом качестве он сделал очень много для продвижения гинекологии как самостоятельного медицинского направления, а также создания в отечественных больницах специальных отделений. При его непосредственном участии было создано первое российское акушерско-гинекологическое общество, а позже и первая отечественная гинекологическая больница. Причем ее сразу удалось сделать доступной для пациентов с различным уровнем достатка.

**Благодаря разносторонней научной и практической деятельности Владимира Федоровича Снегирева отечественная гинекология сложилась как самостоятельная наука**

### УЧИТЬСЯ И УЧИТЬ

Сегодня первая гинекологическая больница России – это Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева при ММА им. И.М. Сеченова. У здания учреждения установлен памятник его основателю.

В 1894 году врач и ученый опубликовал один из важнейших трудов, посвященный применению пара в качестве средства для остановки кровотечений. Метод вапоризации оказал огромную помощь не только акушерам и гинекологам, широко применяясь при маточных кровотечениях, он также был взят на вооружение хирургами для проведения операционных вмешательств на печени и селезенке. Позднее вапоризацию заменила электрокоагуляция.

Владимир Снегирев продолжал учиться и учить до самых последних дней своей жизни. Этого же он требовал и от других. Заветной мечтой Владимира Федоровича было создание уникального образовательного заведения для подготовки профильных специалистов, с собственными лабораториями, библиотечным фондом, а также общежитием для студентов, не имеющих возможности снять жилье. Планировалось, что ученики будут получать обширное образование, которое кроме профильных дисциплин включит в себя иностранные языки и другие общеобразовательные предметы. Пусть и не в первоначальном виде, но в 1896 году ему удалось реализовать эту мечту. В Москве появился Гинекологический институт усовершенствования врачей, который был открыт при университете. Кстати, именно здесь в 1913 году появился один из первых в России рентгеновских аппаратов.

### МИРОВАЯ ЗНАМЕНИТОСТЬ

В 1903 году во многом благодаря усилиям профессора Снегирева у нас в стране состоялся первый съезд акушеров-гинекологов. Владимир Федорович с гордостью сообщил собравшимся, что в гинекологии не осталось ни одного раздела, где мир не слышал бы имен выдающихся русских врачей. Из скромности профессор умолчал о том, что одно из самых известных имен принадлежит ему самому. На всех международных конгрессах его выступления уже традиционно заканчивались овациями. Это восхищение профессор относил не к личным заслугам, а к достижениям всей российской медицины.

В 1884 году профессор Снегирев опубликовал первый в Российской империи научный труд о

маточных кровотечениях. Эта работа получила высочайшую оценку специалистов всего мира. Врачи до сих пор называют ее энциклопедией гинекологии.

Владимир Федорович написал более 70 научных работ. Многие из них отличались новаторским подходом, опережали свое время. Профессор затрагивал такие важные вопросы, как удаление яичников или матки, исследовал различные опухоли, методы перевязки маточных артерий и многие другие актуальные для этого направления медицины вопросы.

В 1881 году увидел свет его труд о лечении рака матки. Другая работа освещала вопросы проведения операций на тканях с большим количеством кровеносных сосудов. В сферу научных интересов профессора Снегирева вошли удаление внутриматочных полипов, бесплодие, оперативное лечение фиброидов и многое другое.

Кроме того, в рамках своих исследований именно он открыл один из признаков вероятной беременности, названный впоследствии в его честь. Он выяснил, что при пальпации влагалища под действием механического раздражения матка беременной начинает сокращаться и становится более плотной.

### ПОМОГИТЕ, ДОКТОР...

Помощь от профессора Снегирева получали не только специалисты, которым посчастливилось работать или учиться в Москве. Основатель отечественной гинекологии сделал многое для расширения и укрепления сотрудничества с земскими врачами, помогал осваивать новую специальность. На собственной даче профессор Снегирев консультировал и коллег, и пациентов, а также построил небольшую больницу с великолепно оборудованной операционной.

Современники рассказывали, что большинство пациентов этой частной лечебницы были люди с весьма скромным достатком. Владимир Федорович Снегирев лечил всех бесплатно, еженедельно проводя здесь по три-четыре операции. Эта же больница стала настоящей школой для многих студентов, которые регулярно учились у профессора азам науки.

### ВРЕМЯ УЧЕНИКОВ

Благодаря разносторонней научной и практической деятельности Владимира Федоровича



**Доктор Снегирев подчеркивал, что хирургическое вмешательство – мера крайняя**

Снегирева отечественная гинекология сложилась как самостоятельная наука. Его исследования и усилия по подготовке специалистов способствовали тому, что уровень российской гинекологии не только достиг зарубежного, но и по ряду аспектов превзошел его. Многие новаторские методы, упомянутые в публикациях и внедренные в практику, получили заслуженное признание. В память о знаменитом враче, научном и общественном деятеле сразу несколько профильных учреждений носят его имя. Среди них – московская клиника акушерства и гинекологии, роддом в Санкт-Петербурге и центральная районная больница в Алексине (именно здесь располагалась дача и частная больница Снегирева). В середине прошлого века Академия медицинских наук учредила специальную премию имени знаменитого профессора за научные работы в этой медицинской области. Гениальный врач, ученый, наставник и автор важнейших инноваций и научных работ, он оставил после себя многочисленных учеников и изменил судьбу отечественной гинекологии.



# Механизмы формирования резистентности к терапии кандидозного вульвовагинита: пути преодоления и профилактика рецидива

Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ<sup>1</sup>, С.Н. ГАЙДУКОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР /// <sup>2</sup>ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР  
ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**Резюме.** Представлены новые подходы к диагностике и лечению рецидивирующего кандидозного вульвовагинита, предусматривающие элиминацию условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, деконтаминацию кишечника и изменение пищевого поведения, применение иммуномодулирующих препаратов.

**Ключевые слова:** биопленка, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, лечение.

На сегодняшний день одними из самых распространенных акушерско-гинекологических заболеваний являются вульвовагинальные инфекции [1, 2]. Они обнаруживаются у 60–85% пациенток гинекологических стационаров, причем вульвовагинальный кандидоз встречается у 25% пациенток, из которых у 5–8% пациенток имеет рецидивирующее течение. Однако, с другой стороны, 50% нарушений состава микробиоценоза влагалища протекает без клинических проявлений [1, 3].

*S. albicans* является естественным членом микробиома здорового человека, который бессимптомно колонизирует несколько ниш в организме: желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), включая полость рта, урогенитальный тракт, кожу и слизистые [4]. У большинства здоровых лиц без нарушений иммунной системы *S. albicans* является безвредным синантропом, который существует



в гармонии с другими членами микробиоты. Тем не менее незначительный дисбаланс, например, изменения pH слизистой или пищевого поведения, применение противомикробной химиотерапии, цитостатиков, изменения в иммунной системе, что может быть вызвано как инфекцией, так и иммуносупрессивной терапией, легко способствует увеличению размножения *S. albicans* и при количественном увеличении микробного числа приводит к качественному переходу от синантропа к патогену [3, 5]. Инфекционный процесс с участием *S. albicans* может варьироваться от топического поражения кожи и слизистых до сепсиса, смертность при котором может достигать 47% [3, 6].

Микробиоценоз ЖКТ насчитывает примерно сто триллионов бактерий, представленных более 1000 таксономическими единицами, микробиом которых включает в себя огромное количество генов, в несколько десятков раз превышающее геном соматических клеток макроорганизма, причем большая как качественная, так и количественная часть микроорганизмов находится в дистальном отделе ЖКТ, являющегося естественным резервуаром для многих видов микроорганизмов, включая *S. albicans*, и имеет потенциал к контаминации урогенитального тракта [7, 8]. Определенные дисбиотические процессы, при которых изменяется качественный и количественный состав микробиоты, потенцируют патогенные свойства всех участников локального микробного сообщества, и они из пассивных респондентов топического гомеостаза в совокупности превращаются в активного экспонента, инициирующего иммунные реакции макроорганизма [5].

В процессе рецидивирующего течения того или иного локального и/или системного воспалительного заболевания наряду с особенностями микробиоты также имеют огромное значение исходные свойства макроорганизма, при котором изменение одной или нескольких звеньев иммунологической реакции выливается в иммунопатологический процесс и/или способствует хронизации инфекции. Например, генетические полиморфизмы TLR2, NOD2, NLRP3 и TLR9 были определены в качестве факторов риска для развития хронических воспалительных заболеваний [5, 9].

Проявление заболевания может зависеть от колонизируемой ткани, факторов вирулентности клеток кандид и ответной реакции хозяина. В свою очередь, колонизация зависит от нескольких факторов:

- контаминации кандидами экологической ниши;
- адгезии и собственно колонизации;
- проникновения в ткани;
- удаления кандид (клиренс) с поверхности слизистых [3].

## ПОНЯТИЕ О БИОПЛЕНКЕ

Современные представления об особой форме локальной организации микробиоты организма человека – хорошо организованном взаимодействующем сообществе таксономических единиц, покрывающих поверхности слизистых оболочек, – дополнены пониманием их качественного перехода в пространственно-функциональную организованную форму сосуществования и взаимодействия с макроорганизмом – биопленки. Физиологические процессы, происходящие в биопленке, отличаются от физиологии чистых культур этих же бактерий: конечные реакции патогенов на изменение условий окружающей среды в биопленке отличаются от реакции каждого отдельного вида в монокультуре. Такая симбиотическая организация обеспечивает ее физиологическую и функциональную стабильность и является основой конкурентного выживания в экологической нише [10].

## РЕГУЛЯЦИЯ БИОПЛЕНКИ *S. ALBICANS*

Исследования продемонстрировали, что несколько сотен белков и мРНК дифференцированно экспрессируются в биопленках и планктонных клетках. Исследования, выполненные на биопленках *S. albicans*, продемонстрировали, что экспрессия различных генов последовательно обеспечивает различные процессы развития биопленки: адгезию, гифообразование, обеспечение лекарственной устойчивости, синтез белков внеклеточного матрикса [2, 11].

Однако всего несколько генов, экспрессия которых приводит к формированию биопленки, являются «дирижерами» регуляции этих процессов. На сегодняшний день обозначено около 50 регуляторов транскрипции и 101 нерегуляторный ген, которые играют значимую роль в образовании биопленки. Установлено шесть «дирижеров» регуляции транскрипции: гены Efg1, Tec1, Bcr1, Ndt80, Brg1 и Rob1, экспрессия каждого из которых требуется для нормально-



## Биопленки, образованные *C. albicans*, более устойчивы к противогрибковым препаратам, чем в монокультуре

го развития биопленки [12]. Данные регуляторы непосредственно связываются с промоторами транскрипции и тем самым в дальнейшем регулируют экспрессию примерно 1000 генов-мишеней, некоторые из которых в рамках каскада взаимозависимых процессов также обладают свойствами транскрипционных регуляторов. В дополнение к шести основным транскрипционным регуляторам, указанным выше, идентифицировано 44 дополнительных регулятора, чей нокаут влияет только на некоторые этапы формирования биопленки *C. albicans* [10, 13].

Адгезионная тропность *C. albicans* к различным поверхностям – способность грибов рода *Candida* к образованию биопленок как на биотических, так и на абиотических поверхностях – является важным фактором, обеспечивающим надежность и стабильность биопленки. Начальный процесс формирования биопленки начинается с момента присоединения клеток друг к другу и к поверхности макроорганизма или неорганической структуре. Появление этой способности является первым этапом в формировании биопленки *C. albicans* и имеет решающее значение для всех последующих этапов ее развития. Главными регуляторами данного процесса являются ген *Vcg1* и его последующие актанты, в том числе белки клеточной стенки *Als1*, *Als3* и *Hwp1* [14]. Несмотря на то что гифальные формы *C. albicans* легко образуются в планктонной культуре, их присутствие является характерной чертой и важным структурным компонентом биопленки. Гифы в биопленке обеспечивают архитектурную устойчивость и выступают в качестве каркасной структуры дрожжевых клеток и псевдогифов, как и других таксономических единиц (в полимикробной биопленке) [15]. Важной особенностью биопленки, образованной *C. albicans*, явля-

ется наличие внеклеточного матрикса, который образуется во время созревания и развития пространственной структуры, обеспечивая защиту от иммунной системы макроорганизма, противогрибковых препаратов, гарантируя трехмерную архитектуру и стабильность заключенных в нее клеточных элементов. Несмотря на то что внеклеточный матрикс самостоятельно продуцируется и секретируется *C. albicans*, он может также содержать экологические агрегаты, такие как структурные компоненты от лизированных клеток хозяина (эпителиальные клетки, урогенитальные нейтрофилы, эритроциты) [16, 17]. По данным экспериментального исследования, несколько белков хозяина были определены в биопленке в повышенных концентрациях: гемоглобин и провоспалительные лейкоцит-ассоциированные белки (гемоглобин, миелопероксидаза, С-реактивный белок и алармин *SI00-A9*).

Матрица *C. albicans* в значительной степени состоит из гликопротеидов (55%), углеводов (25%), липидов (15%) и нуклеиновых кислот (5%) [18]. Полисахариды составляют значительную часть внеклеточного матрикса, включая в себя глюкозу, маннозу, рамнозу и N-ацетилглюкозамин, однако самая большая фракция в основном содержит манноглюкан. В настоящее время установлено два регулятора синтеза компонентов матрицы биопленки *C. albicans*: гены *Rlm1* и *Zap1*. Некоторые исследователи рассматривают матрицу биопленки как внеклеточный, ферментативный элемент биопленки, который активно гидролизует биополимеры, а также в целом обеспечивает выживание *C. albicans* [10].

### МНОГОВИДОВЫЕ БИОПЛЕНКИ, ОБРАЗОВАННЫЕ МЕЖДУ *C. ALBICANS* И ДРУГИМИ ВИДАМИ

Человеческая микробиота включает в себя членов всех трех царств жизни: бактерий, архей и грибов, образуя микроэкосистемы, находящиеся в соответствующих нишах макроорганизма. Полимикробность экологических ниш человека, сформированная в течение миллионов лет коэволюции микроорганизмов с людьми, обеспечивает постоянство возникновения инфекций при травмах, поражениях и сопутствующих соматических заболеваниях, которые характеризуются, как правило, полимикробностью в отношении этиологии этих заболеваний [19].

Несмотря на то что *C. albicans* наиболее часто формирует монокультурные биопленки, отмечаются потенциалы в формировании первичных по-

либактериальных структур с вовлечением грибов рода *Candida* или вторичных биопленок, при котором отмечается включение в состав биопленки, образованной *C. albicans*, других микроорганизмов. В процессе формирования полимикробных структур имеет определенное значение не только полимикробное взаимодействие, но и иммунный статус макроорганизма [5, 11].

В настоящее время имеется достаточно скудное количество исследований, посвященных двухвидовым биопленкам, образованным *C. albicans* и изолятами, выделенными при воспалительных заболеваниях различных топических локализаций, однако большинство из них демонстрируют, что одновременное инфицирование *C. albicans* и другими видами бактерий может увеличить их вирулентность.

*C. albicans* за счет симбиотических взаимодействий усиливает коагрегацию – присоединение к монослою адгезированных микроорганизмов – патогенов рода *Streptococcus*, *Fusobacterium* и некоторых актиномицетов и в особенности *S. aureus*, тем самым усиливая экспансивный колонизационный потенциал данных микроорганизмов [1, 20, 21].

*C. albicans* и *Pseudomonas aeruginosa* часто выделяются одновременно при катетер-ассоциированных инфекциях, хронических бронхолегочных инфекциях при ожогах. Например, одно исследование показало, что у мышей, инфицированных с помощью инокуляции *Pseudomonas aeruginosa* и/или *C. albicans* в сублетальных дозах, уровень смертности при одновременном введении двух культур был выше по сравнению с мышами, которые были инфицированы только одним видом [22]. Другое исследование с использованием экстракорпоральной модели слизистых оболочек демонстрирует синергетическое взаимодействие между *C. albicans* и бактериальными культурами, выделенными из полости рта: *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis* или *Streptococcus gordonii*, что проявляется в формировании стойкой двухвидовой биопленки [1, 15]. Кроме того, было установлено, что *C. albicans* взаимодействует с несколькими бактериальными видами, обитающими в основном в кишечнике, такими как *Enterococcus* и *Escherichia species*, а также с влагалищными *Lactobacillus species* [4, 21]. *C. albicans* и бактерии могут взаимодействовать друг с другом несколькими способами, влияющими на их выживаемость и вирулентность. Способы межвидового взаимодействия заключаются в секреции сигнальных молекул, которые влияют на поведе-

ние одного из видов по отношению к другому, а также прямой физический контакт с влиянием на компоненты стенки микробных клеток (например, гифальные клетки обеспечивают место прикрепления бактериальных клеток в полимикробных биопленках), химические изменения окружающей микросреды, которые влияют на другой вид микробных агентов (например изменения в pH и содержание кислорода). Примеры этих типов взаимодействия наиболее изучены в исследовании вагинальной микробиоты, особенно во взаимодействиях между *C. albicans* и *Lactobacillus species*, производящих молочную кислоту, которая снижает местный pH и ингибирует рост *C. albicans* на поверхности слизистой влагалища [13]. В другом примере *Pseudomonas aeruginosa* секретирует гомосериндегидрогеназу, которая, наоборот, модулирует рост гифальных форм *C. albicans* [22].

Изучение двухвидовых биопленок, образованных между *C. albicans* и одним из пяти распространенных членов микробиоты кишечника человека: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*, продемонстрировало, что биопленки, образованные *C. albicans*, создавая в процессе формирования гипоксическую микросреду в условиях как искусственной гипоксии, так и при нормальной концентрации кислорода поддерживают рост двух строго анаэробных бактерий – *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens* – внутри биопленки. Таким образом, биопленка, образованная *C. albicans*, может выступать в качестве «убежища» для анаэробных микроорганизмов. Более того, даже при культивировании в суспензии в условиях повышенного содержания кислорода эти анаэробные бактерии могут вызывать изменения *C. albicans* с образованием мини-биопленки, которая, в свою очередь, могла бы защитить анаэробы внутри мини-биопленки, что позволяет им размножаться в условиях токсического влияния кислорода [1, 6, 8].

Главным опционом завершенности формирования микробной биопленки является перераспределение метаболических функций среди всех актантов, а также изменение профиля экспрессии генов и, соответственно, фенотипа связанных друг с другом микроорганизмов. Особенности обмена генетической информацией между различными таксономическими единицами прокариот поддерживают в сообществе микроорганизмов взаимосогласованный профиль экспрессии генов, что обеспечивает у всех участников сообщества единый поведенческий код,



определяющий их трофические, энергетические и другие связи внутри системы и с внешней средой, что получило дефиницию *Qvorumsensis* – социальное поведение микроорганизмов [10, 19].

#### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ *C. ALBICANS* С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ ХОЗЯИНА И ВНЕШНЕЙ СРЕДОЙ**

*C. albicans*, являясь обычным синантропом и существуя в качестве обычного компонента человеческой микробиоты, как правило, не вызывает инфекции у людей со здоровой иммунной системой при наличии сбалансированного состава микробиоты, т.е. ускользает от иммунологического надзора со стороны макроорганизма. Способность вызывать инфекции у человека тесно ассоциирована со способностью иммунной системы различать комменсальные и патогенные формы *C. albicans*. В настоящее время можно обозначить, что избыточный рост и способность к инвазии *C. albicans* считается «патогенной формой» [4]. Элементы врожденной иммунной системы способны распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) из патогенных форм существования *C. albicans*, что посредством каскада сигнальных молекул приводит к лавинообразным событиям, которые в конечном итоге приводят к разрушению и клиренсу клеток. Клетки иммунной системы макроорганизма, участвующие в этом процессе, включают эпителиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки, экспрессирующие наружные toll-подобные рецепторы (TLR2 и TLR4), рецепторы лектинов C-типа (Dectin-1, Dectin-2, MR, DCSIGN, Mincle и MBL) и два внутренних рецептора (TLR9 и NLRP3), которые участвуют в распознавании *C. albicans* [9, 11]. Эти рецепторы обычно связываются с сахарами – естественными компонентами клеточной стенки *C. albicans*, такими как производные маннозы и глюкана. Данные взаимодействия инициируют несколько сигнальных каскадов, которые приводят к увеличению секреции цитокинов и производству хемокинов и в конечном счете обеспечивают фагоцитоз клеток. Интернализация *C. albicans* нейтрофилами, макрофагами или дендритными клетками, в свою очередь, приводит к активации внутренних рецепторов, что способствует активации TLR9 или NLRP3-содержащих инфламмосом [23]. Несмотря на то что структуры врожденного иммунного ответа являются ключевыми в элиминации кандидозной инфекции, адаптивный иммунитет также играет важную роль, секретирова достаточный уровень антител к внеклеточ-

ным структурам биопленки (маннан и *C. albicans* специфичные протеины), что приводит к подавлению избыточного роста грибов [10].

#### **«УСКОЛЬЗАНИЕ» БИОПЛЕНОК *C. ALBICANS* ОТ СИСТЕМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА**

В настоящее время молекулярные механизмы взаимодействия *C. albicans* в состоянии биопленки и иммунной системы находятся на этапе накопления научных знаний. Зрелые биопленки *C. albicans* в процессе взаимодействия с макроорганизмом приводят к формированию вокруг себя нейтрофильного вала, однако окружающие нейтрофилы имеют тенденцию к снижению функциональной активности (цитотоксичности) [13]. Эта резистентность биопленок *C. albicans* ассоциирована с наличием значительного количества глюканов во внеклеточном матриксе, который, связываясь с нейтрофилами, приводит к ингибированию их функциональной активности. Гифальные клетки, являющиеся компонентом биопленок, обладают способностью не только проникать в нижележащие клеточные слои эпителия, обеспечивая достаточную инвазию, но также способны физически пенетрировать клеточную мембрану фагоцитов, что способствует изгнанию поглощенных клеток *C. albicans* [12]. Экспрессирующиеся во время образования биопленки белки Pra1, Gpd2 и члены их семейства обеспечивают секрецию аспартил протеазы, которая блокирует активацию системы комплемента [24]. Белок Msb2, верх экспрессии которого имеет место при формировании биопленки, блокирует секреторирующиеся антимикробные пептиды [10]. В подтверждение значимости экспрессии генов, участвующих в формировании биопленки, нокаут одного из основных транскрипционных регуляторов ее развития – *Vcr1* – снижает уровень резистентности к повреждающему воздействию лейкоцитов [10].

#### **АДАПТАЦИЯ *C. ALBICANS* К ИЗМЕНЯЮЩИМСЯ УСЛОВИЯМ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ**

Поскольку *C. albicans* разделяет свою экосистему с другими комменсалами, грибы путем секвестрации продуктов жизнедеятельности макроорганизма обеспечивают пул питательных веществ для других видов микроорганизмов. Одним из таких механизмов получения питательных веществ является кратковременная инвазия *C. albicans*, которая травмирует нижележащую слизистую [13]. В отличие от многих других синантропных микроорганизмов, которые обладают большей

специфичностью по отношению к определенным нишам макроорганизма и требуют строго определенных углеводов (например глюкозу) для роста и размножения, грибы рода *Candida* способны использовать несколько различных углеводов и таким образом обеспечивают себе определенную универсальность в отношении ареала обитания [6]. Существуют данные, указывающие, что культивация *C. albicans* в средах, содержащих различные углеводы, приводит к значительным изменениям в свойствах грибковой клеточной стенки, что делает ее гораздо более устойчивой к внешнему стрессу. Грибы рода *Candida* обладают способностью к быстрой адаптации к изменяющимся условиям pH, что имеет место в различных экологических нишах макроорганизма. Белки клеточной стенки PHR1 и PHR2 обеспечивают адаптацию к изменяющимся уровням pH и, соответственно, преимущество для *C. albicans* по сравнению с другими комменсалами [10]. Биопленки, образованные *C. albicans*, более устойчивы к противогрибковым препаратам, чем в монокультуре. Резистентность биопленки *C. albicans* к классическим противогрибковым препаратам обеспечивается тремя основными процессами: повышенная регуляция эффлюксных помп, наличие внеклеточного матрикса и наличие метаболически неактивных «персистирующих» форм.

Имеется два основных класса эффлюксных помп, которые регулируют экспорт лекарств в клетках *C. albicans*: АТФ-связанный транспортер (включая CDR1 и CDR2) и главный координаторный транспортер (в том числе MDr1). В планктонных клетках эти помпы, как правило, активируются в ответ на действие противогрибковых препаратов, однако в биопленках данные транспортеры начинают активироваться в течение первых часов адгезии и остаются в повышенной активности в ходе всего развития биопленки даже в отсутствие противогрибкового препарата [25].

Также матрикс биопленки является физическим барьером для проникновения лекарственных препаратов [26]. Одним из главных составляющих матрикса биопленки, способствующей формированию лекарственной устойчивости, является полисахарид – глюкан [18, 27]. Добавление глюканазы, разрушающей данный полисахарид, увеличивает восприимчивость биопленок к препаратам азолового ряда, а добавление экзогенных бета-1,3-глюканов, наоборот, повышает толерантность даже планктонных дрожжей к азолам [8]. Существует также доказательство, что бета-1,3-глюканы матрикса

## Повышенный риск рецидивов во время беременности ассоциирован с особенностями иммунного статуса беременной

специфически связываются с некоторыми противогрибковыми агентами, например с амфотерицином В, предотвращая и/или снижая действие данного лекарства [6, 8].

Персистирующие клетки представляют собой незначительное количество относительно общего микробного числа метаболически неактивных дрожжей, стохастически возникающих как один из фенотипических вариантов в пределах биопленки. Данная форма в силу метаболической инертности чрезвычайно устойчива к противогрибковым препаратам вне зависимости от компонентного состава клеточной стенки, активности эффлюксных транспортеров и помп и в случае быстрой гибели значительного количества других морфологических форм дрожжей переходит в активное состояние, тем самым поддерживая количественный состав колонии [13]. Поэтому при действии антигрибкового препарата на биопленку гибель колонии имеет двухфазный характер за счет значительной устойчивости персистирующих форм, и, если действие лекарственного агента не завершилось достаточным эффектом, инертные формы при наличии достаточного количества питательных веществ приводят к быстрому формированию разных морфологических форм *C. albicans*, восстанавливая колонию и/или биопленку [10].

#### **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

В большинстве случаев причины рецидивирующей инфекции после лечения следующие:

– несоблюдение схемы лечения (недостаточная доза, недостаточная длительность терапии, прерывистость терапии);



## Терапия препаратом ВИФЕРОН®, начатая во втором триместре беременности, у пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом позволяет снизить частоту рецидивов

- отсутствие комплексного лечения (сохранение очага реинфекции, половая передача);
- резистентность возбудителя к проводимой терапии (наличие генов резистентности, наличие полимикробной биопленки);
- наличие предрасполагающих факторов риска (соматические заболевания пациентки: нарушение углеводного обмена, иммунодефицитное состояние, генетическая предрасположенность: полиморфизм TLR, полиморфизм противовоспалительных интерлейкинов, генетическая восприимчивость к кандидозной инфекции) [1, 3, 28].

Таким образом, учитывая практически абсолютную полимикробность всех вагинитов, в том числе и кандидозных, для диагностики рецидивирующих заболеваний необходимо кроме рутинных методов исследования использовать высокоинформативные методы диагностики, такие как фемофлор 16/17, чтобы определить спектр необходимой полимикробной терапии [2, 19].

Имеющиеся стандарты и клинические протоколы медицинской помощи для лечения грибковой инфекции часто не достигают успеха, что приводит к рецидивам заболевания [28, 29]. Учитывая существующие знания о биопленках, образуемых *C. albicans*, особенностях иммунного ответа слизистых в ответ на формирование патогенных форм кандид, особенности применяемых в рутинной практике безопасных противогрибковых препаратов (в основном все лекарственные аген-

ты действуют на синтез компонентов клеточной стенки – эргостерола и глюкана), в настоящее время при лечении рецидивирующей кандидозной инфекции рассматриваются несколько стратегий:

- введение высоких доз препаратов и/или комбинирование нескольких противогрибковых препаратов с различным механизмом действия [3, 28];
- сочетание системной терапии с местным лечением [1, 3];
- элиминация условно-патогенных и патогенных микроорганизмов [19];
- деконтаминация кишечника и изменение пищевого поведения, применение пре- и пробиотиков [1];
- применение иммуномодулирующих препаратов [1, 9, 30];
- местное использование ферментов – ингибиторов роста биопленок [3, 28].

Каждая из этих терапевтических стратегий применима к каждой конкретной клинической ситуации пациентов с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом и отсутствием эффекта от эмпирической антимикотической терапии. Противомикробная терапия, определенная на основании высокоинформативных диагностических методов, является залогом эффективного лечения, однако, по данным некоторых авторов, некоторые биопленки оказались способными выдерживать концентрации антибиотиков в 100–1000 раз больше терапевтических дозировок, подавляющих одиночные бактериальные клетки [2, 4].

Методические рекомендации целого ряда медицинских ассоциаций рекомендуют долгосрочный режим терапии противогрибковыми препаратами, как правило, азолового ряда, в течение по крайней мере 6 месяцев [3, 4]. Однако даже пролонгированная терапия предотвращает рецидивы заболевания в течение всего лишь времени продолжающейся терапии, в то время как вероятность рецидива заболевания в течение полугода после прекращения лечения составляет 60–70% [1, 28]. Наиболее пролонгированные схемы лечения составляют 12–18 месяцев, что снижает вероятность рецидива до 36% в течение 6 месяцев после полного прекращения лечения [3]. В то же время длительность терапии увели-

чивает ее стоимость и, соответственно, доступность медицинской помощи, что при назначении оригинальных препаратов в течение года оценивается в 862 долл. на пациента [7]. Поэтому альтернативные схемы лечения сопоставимы с антимикотическими препаратами по уровню наступления благоприятного эффекта [29].

Во время беременности кандидозный вульвовагинит рецидивирует в 30% случаев, часто имеет место бессимптомное течение заболевания. Как правило, рецидивы наблюдаются во втором и третьем триместре беременности. Повышенный риск рецидивов во время беременности ассоциирован с особенностями иммунного статуса беременной, а именно постулируемой иммуносупрессией, направленной на выживание аллогенного плода, а также повышенной продукцией плацентарных эстрогенов и повышением продукции гликогена клетками эпителия влагалища. Частые рецидивы заболевания во время беременности ассоциированы с хорионамнионитами, преждевременными родами и инфицированием новорожденного [31]. В 2015 году опубликовано исследование, касающееся изучения влияния асимптомного течения кандидозного вульвовагинита на течение и исходы беременности. Исследование охватило период наблюдения с 2005 по 2014 год и включало в себя 8447 пациенток. Был сделан вывод, что рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, диагностированный в ранние сроки беременности, а именно с 10-й по 16-ю неделю, увеличивает частоту преждевременных родов и рождение детей с низкой массой тела [32].

С февраля 2015 по март 2016 года проведено открытое контролируемое исследование эффективности препарата ВИФЕРОН® в комплексном лечении урогенитального кандидоза у беременных.

В исследование было включено 40 беременных в возрасте от 20 до 38 лет (средний возраст –  $26,3 \pm 2,4$  года) со сроком беременности 14–18 недель в момент включения в исследование, с микроскопически и/или методом полимеразной цепной реакции подтвержденным эпизодом урогенитального кандидоза в первом триместре беременности и наличием клинического и/или лабораторно подтвержденного урогенитального кандидоза в момент включения в исследование. Всем пациенткам перед включением в исследование выполнялись микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследование содержимого цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. При наличии лабораторных данных за кандидозную инфекцию во время регламентированного протоколом контрольного обследования или клинических проявлениях беременным назначалась этиотропная терапия с последующей оценкой ее эффективности, после чего пациентки исключались из исследования.

Критерии включения: лабораторно подтвержденный эпизод урогенитального кандидоза в первом триместре беременности, клинический или бессимптомный урогенитальный кандидоз при 14–18 неделях гестации.

Критерии исключения: наличие репродуктивно значимых инфекций, наличие положительного ВИЧ-статуса, вирусные гепатиты В и С, злокачественное новообразование любой локализации в анамнезе, любые нарушения углеводного обмена.

Пациентки были разделены на две равные группы. Все пациентки получали суппозитории с натамицином по 100 мг (Пимафуцин®) в сутки во влагалище в течение 10 суток. Первая группа беременных (n = 20) дополнительно получала ВИФЕРОН® Суппозитории 500 000 МЕ ректально 10 дней 2 раза в сутки, далее – ВИФЕРОН® 500 000 МЕ ректально 1 раз в 4 дня по 2 свечи в день приема 10 циклов, затем – ВИФЕРОН® 150 000 МЕ каждые четыре недели циклом по 1 свече 2 раза в сутки в течение 5 дней.

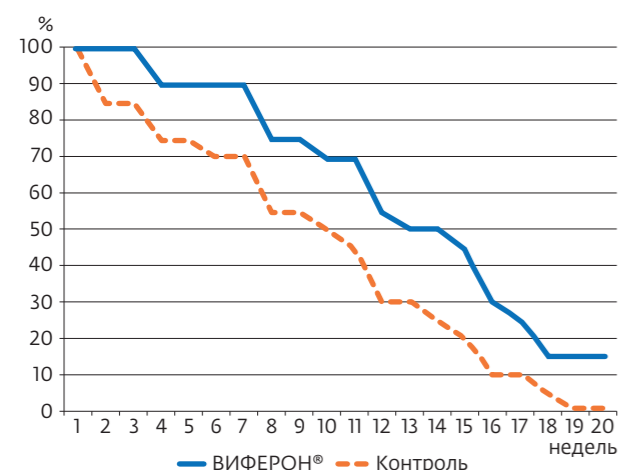
В период наблюдения за пациентками 1 раз в 4 недели проводилось микроскопическое исследование отделяемого из влагалища. При появлении клинических проявлений урогенитальной инфекции проводилось микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследование содержимого цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. При наличии лабораторных данных за кандидозную инфекцию во время регламентированного протоколом контрольного обследования или клинических проявлениях беременным назначалась этиотропная терапия с последующей оценкой ее эффективности, после чего пациентки исключались из исследования.

Эффективность терапии определялась длительностью безрецидивного периода. При проведении статистического анализа применяли пакет программ SPSS 13.0. Оценка статистической достоверности проводилась по кривым Каплана – Мейера и непараметрическому (U-тест Вилкоксона – Манна – Уитни) критерию.





**Рис. 1** Удельный вес беременных без рецидива урогенитального кандидоза после окончания этиотропного лечения в течение всего периода наблюдения



Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003, было одобрено локальным этическим комитетом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Кривые Каплана – Мейера, отражающие удельный вес беременных без рецидива урогенитального кандидоза после окончания этиотропного лечения в течение всего периода наблюдения, представлены на рисунке. В результате исследования установлено, что средняя продолжительность безрецидивного периода составила в группе беременных, получающих адъювантную терапию препаратом ВИФЕРОН®, 12,85 ± 2,9 недели, в группе сравнения – 9,75 ± 2,6 недели, медиана времени до развития рецидива – 13,9 и 9,4 недели соответственно,  $p < 0,5$ . Следует отметить, что у 3 (15%) пациенток из группы сравнения рецидив урогенитального кандидоза имел место через 1–2 недели после окончания этиотропной терапии, в то время как в группе беременных, получающих иммуномодулирующую терапию, у 2 (10%) пациенток через 4 недели диагностирована кандидозная инфекция только на основании лабораторных данных – клинических признаков урогенитального кандидоза не выявлено. У 3 (15%) беременных из группы, получающей иммуномодулирующую терапию препаратом ВИФЕРОН®, не зарегистрировано

рецидива заболевания в течение всего периода наблюдения. Каких-либо нежелательных лекарственных реакций, ассоциированных с приемом препарата ВИФЕРОН®, не наблюдалось ни в одном случае.

Таким образом, терапия препаратом ВИФЕРОН®, начатая во втором триместре беременности, у пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом позволяет снизить частоту рецидивов, что помогает избежать побочных эффектов, связанных с повторными назначениями антимикотических препаратов, и, безусловно, имеет принципиальное значение в профилактике преждевременных родов.

В свете новых представлений о взаимодействии макроорганизма при локальном воспалительном процессе не с отдельной таксономической единицей, имеющей свойства патогенности и вирулентности, а возможно, с организованными в биопленки несколькими десятками разновидностей инфектов, лечение должно быть дополнено иммуномодулирующей терапией. К тому же проблема возрастающей резистентности микроорганизмов к препаратам стандартной противомикробной терапии вызывает острую потребность в поиске новых эффективных лекарственных средств, позволяющих амплифицировать эффекты проводимых лечебных мероприятий [3, 19, 30].

Добавление препарата ВИФЕРОН® по 1 ректальной свече (1 000 000 МЕ) 2 раза в день в течение 14 дней к стандартной терапии, а с целью профилактики рецидива в схемах этиотропной противорецидивной терапии – ВИФЕРОН® 1 000 000 МЕ ректально 1 раз в 6 месяцев по 1 суппозиторию 2 раза в день курсом 20–30 суппозиториях улучшает результаты лечения. Основным действующим лекарственным веществом данного препарата является рекомбинантный интерферон альфа (ИФН-α), под действием которого в организме усиливается (восстанавливается) нарушенная при формировании биопленок цитотоксическая активность иммунокомпетентных клеток. Иммуномодулирующие эффекты ИФН-α выражаются также в индукции экспрессии молекул МНС I класса, стимуляции преимущественной дифференцировки Т-хелперов в Th1-лимфоциты, антиапоптотические свойства в отношении Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти. Добавление в препарат ВИФЕРОН® витаминов Е и С обеспечивает не только антиоксидантное действие, но и способствует усилению активности рекомбинантного интерферона в 10–14 раз [1, 30].

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Радзинский В.Е., Тигиева А.В. // Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – 4 (45). – С. 38–42.
2. Hong E., Dixit S., Fidel P.L., Bradford J., Fischer G. // Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition // J Low Genit Tract Dis. – 2014. – 18: 31–38.
3. De Cremer K., Staes I., Delattin N. et al. // Combinatorial drug approaches to tackle Candida albicans biofilms // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2015. – 13 (8): 973–984.
4. Sobel J.D. // Recurrent vulvovaginal candidiasis // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – 214 (1): 15–21.
5. Al Rushood M., McCusker C., Mazer B. et al. // Autosomal dominant cases of chronic mucocutaneous candidiasis segregates with mutations of signal transducer and activator of transcription 1, but not of Toll-like receptor 3 // J. Pediatr. – 2013. – 163 (1): 277–279.
6. Kavanaugh N.L., Zhang A.Q., Nobile C.J. et al. // Mucins suppress virulence traits of Candida albicans // MBio. – 2014. – 5: e01911.
7. Aballéa S., Guelfucci F., Wagner J. et al. // Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis (RVVC) in Europe and the USA // Health Qual Life Outcomes. – 2013. – 11: 169.
8. Fox E.P., Cowley E.S., Nobile C.J. et al. // Anaerobic bacteria grow within Candida albicans biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures // Curr Biol. – 2014. – 24: 2411–2416.
9. Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. и др. // Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия // Гены и клетки. – 2011. – 6 (1): 91–97.
10. Nobile C. J., Johnson A. D. // Candida albicans biofilms and human disease // Annu Rev Microbiol. – 2015. – 69: 71–92.
11. Jaeger M., Plantinga T. S., Joosten L. A. et al. // Genetic basis for recurrent vulvovaginal candidiasis // Curr Infect Dis Rep. – 2013. – 15: 136–142.
12. Fox E. P., Nobile C. J. // A sticky situation: untangling the transcriptional network controlling biofilm development in Candida albicans // Transcription. – 2012. – 3: 315–322.
13. Xie Z., Thompson A., Sobue T. et al. // Candida albicans biofilms do not trigger reactive oxygen species and evade neutrophil killing // J Infect Dis. – 2012. – 206: 1936–1945.
14. Nobile C. J., Schneider H. A., Nett J. E. et al. // Complementary adhesion function in C. albicans biofilm formation // Curr Biol. – 2008. – 18: 1017–1024.
15. Xu H., Jenkinson H.F., Dongari-Bagtzoglou A. Innocent until proven guilty: mechanisms and roles of Streptococcus-Candida interactions in oral health and disease // Mol Oral Microbiol. – 2014. – 29: 99–116.
16. Nett J.E., Zarnowski R., Cabezas-Olcoz J. et al. // Host contributions to construction of three device-associated Candida biofilms // Infect Immun. – 2015. – 83: 4630–4638.
17. Nobile C.J., Mitchell A.P. // Microbial biofilms: e pluribus unum // Curr Biol. – 2007. – 17. – 349–353.
18. Zarnowski R., Westler W.M., Lacmbouh G.A. et al. // Novel entries in a fungal biofilm matrix encyclopedia // MBio. – 2014. – 5: e01333–14.
19. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. // Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза // Гинекология. – 2014. – 16 (1). – 104–109.
20. Jack A.A., Daniels D.E., Jepson M.A. et al. // Streptococcus gordonii comCDE (competence) operon modulates biofilm formation with Candida albicans // Microbiology. – 2015. – 161. – 411–421.
21. Peters B.M., Noverr M.C. // Candida albicans Staphylococcus aureus polymicrobial peritonitis modulates host innate immunity // Infect Immun. – 2013. – 81: 2178–2189.
22. Lindsay A.K., Hogan D.A. // Candida albicans: molecular interactions with Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus // Fungal Biol Rev. – 2014. – 28: 85–96.
23. Van de Veerdonk F.L., Joosten L.A., Netea M.G. // The interplay between inflammasome activation and antifungal host defense // Immunol Rev. – 2015. – 265 (1): 172–180.
24. Chatzimoschou A., Simitsopoulou M., Antachopoulos C. et al. // Differential effects of antifungal agents on expression of genes related to formation of Candida albicans biofilms // Mycoses. – 2016. – 59 (1): 43–47.
25. Nobile C.J., Fox E.P., Nett J.E. et al. // A recently evolved transcriptional network controls biofilm development in Candida albicans // Cell. – 2012. – 148: 126–138.
26. Mathe L., Van Dijck P., Mathe L., Van Dijck P. // Recent insights into Candida albicans biofilm resistance mechanisms // Curr Genet. – 2013. – 59: 251–264.
27. Bonhomme J., d'Enfert C. // Candida albicans biofilms: building a heterogeneous, drug-tolerant environment // Curr Opin Microbiol. – 2013. – 16: 398–403.
28. Nyirjesy P. // Management of Persistent Vaginitis // Obstet Gynecol. – 2014. – 124: 1. – Acta Obstet Gynecol Scand. – 2015. – Sep; 94 (9): 989–996. DOI: 10.1111/aogs.12697. – Epub 2015, Jul 14. – 135–146.
29. Watson C. J., Pirodda M., Myers S. P. // Use of complementary and alternative medicine in recurrent vulvovaginal candidiasis – results of a practitioner survey // Complement Ther Med. – 2012. – 20 (4): 218–221.
30. Шабанов С.А., Агаркова И.А. // Клиническая фармакология препаратов интерферона и их место в терапии инфекций урогенитального тракта // Медицинский совет. – 2012. – 7: 31–36.
31. Aguin T. J., Sobel J. D. // Vulvovaginal candidiasis in pregnancy // Curr Infect Dis Rep. – 2015 Jun. – 17 (6): 462. DOI: 10.1007/s11908–015–0462–0.
32. Farr A., Kiss H., Holzer I., Husslein P., Hagmann M., Petricevic L. // Effect of asymptomatic vaginal colonization with Candida albicans on pregnancy. Outcome // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2015, Sep. – 94 (9): 989–996. Doi: 10.1111/aogs. 12697. Epub 2015, Jul 14.



# Как разрушить биопленку активацией врожденного и адаптивного иммунитета, или Современная тактика выбора патогенетической терапии рецидивирующих вульвовагинитов у беременных

**П.В. БУДАНОВ**

ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ДОЦЕНТ

**Резюме:** представлены результаты масштабного исследования, направленного на повышение эффективности лечения рецидивирующих вульвовагинитов и ассоциированных с ними осложнений у беременных. Показано, что присоединение интерферона альфа к стандартному лечению увеличивает продолжительность безрецидивного промежутка и снижает частоту перинатальных осложнений.

**Ключевые слова:** вульвовагинит, рецидив, беременные, биопленка, кандидоз, бактериальный вагиноз, иммуномодулирующая терапия, интерферон альфа.

Смешанные инфекции представляют собой наибольший риск развития ассоциированных с ними осложнений. К ним относятся тяжелые воспалительные заболевания придатков матки, приводящие к развитию выраженного спаечного процесса и трубноперитонеального бесплодия; преждевременные роды; послеродовые и послеоперационные осложнения в акушерстве и гинекологии.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) и в первую очередь бактериальный вагиноз (БВ) можно рассматривать как развитие единого дисбиотического процесса в организме с доминирующим проявлением в генитальном тракте или пищеварительной системе.

Основываясь на имеющихся данных, можно предположить общие микробиологические механизмы патогенеза ВВК и БВ. Классический ятрогенный дисбактериоз возникает после неправильного или необоснованного применения антибиотиков. Одной из его форм является кандидозный стоматит, вульвовагинальный кандидоз.

Для вульвовагинальных инфекций характерно проградное распространение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов, формирующих патологические биопленки. Идентификация входящих в состав подобной ассоциации возбудителей трудоемка и не оказывает существенного влияния на выбор терапии.

При этом лечение рецидивирующих вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, представляет особую проблему и часто проводится без учета патогенеза, что приводит к рецидивам заболевания и росту резистентности условно-патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Биопленки высокорезистентны к антибактериальным и фунгицидным препаратам. Резистентность биопленки включает несколько основных механизмов: формирование внеклеточного матрикса, активацию работы эффлюксных помп, комбинацию в пленке нескольких активных и неактивных микроорганизмов, кворумную сигнализацию между ними и дефекты врожденного и адаптивного иммунитета. Устойчивая патологическая биопленка всегда присутствует при рецидивирующем течении вульвовагинита.

Биопленки высокорезистентны к антибактериальным и фунгицидным препаратам. Резистентность биопленки включает несколько основных механизмов: формирование внеклеточного матрикса, активацию работы эффлюксных помп, комбинацию в пленке нескольких активных и неактивных микроорганизмов, кворумную сигнализацию между ними и дефекты врожденного и адаптивного иммунитета. Устойчивая патологическая биопленка всегда присутствует при рецидивирующем течении вульвовагинита.

Широкое и частое применение антибиотиков при нарушениях микроценоза влагалища приводит к порочному кругу «антибиотик – кандидоз – антимикотик – рецидив нарушения микроценоза влагалища – системная терапия – изменение микробиологии влагалища».

## РЕЦИДИВ ВУЛЬВОВАГИНИТА – ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ БИОПЛЕНКА

С целью повышения эффективности терапии рецидивирующих вульвовагинитов у беременных нами было проведено открытое клиническое исследование.

На первом этапе проведения работы проводилось скрининговое обследование 5429 беременных. В ходе исследования у всех беременных были исключены ИППП, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С.

Оценка состояния микроценоза родовых путей у беременных выполнялась в сроки до 12 недель, в 18–20 недель, 28–30 недель и 37–38 недель.

Контрольную группу составили 150 пациенток, у которых не было обнаружено не только нарушений микроценоза родовых путей и ИППП, но и промежуточного типа микроценоза влагалища.

При обследовании женщин основной группы было выявлено, что общая частота нарушений микроценоза родовых путей и ИППП во время беременности составила 67,85% (3684). В 55,12% наблюдений нарушения микроценоза влагалища были представлены бактериальным вагинозом, в 37,02% – ВВК и в 7,86% – неспецифическим кольпитом.

У беременных с рецидивирующими вульвовагинитами с увеличением срока беременности, длительности существования инфекционного процесса, повышается частота обнаружения бактериальных агентов в верхних отделах шейки матки.



При наличии более двух эхографических маркеров внутриутробной инфекции (ВУИ) у новорожденного в 79,82% наблюдений диагностировалась инфекционная патология.

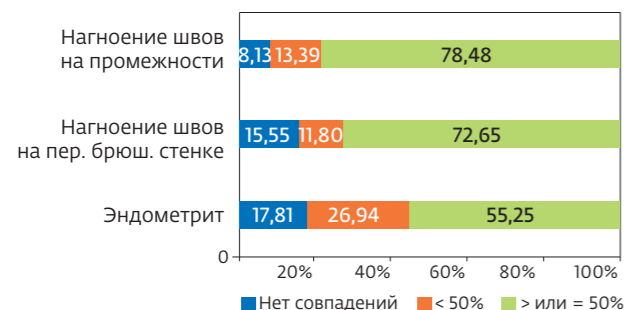
По данным клинического и лабораторно-инструментального исследования, фетоплацентарная

Устойчивая патологическая биопленка всегда присутствует при рецидивирующем течении вульвовагинита

Устойчивая патологическая биопленка всегда присутствует при рецидивирующем течении вульвовагинита



Рис. 1 Частота выделения одинаковых штаммов микроорганизмов при генитальных и послеродовых инфекциях



недостаточность выявлена у 13 (8,67%) беременных контрольной группы и у 584 (15,85%) основной ( $p < 0,05$ ).

Течение послеродового периода у женщин контрольной группы осложнилось развитием эндометриита в 0,67% и нагноением ран родового канала и передней брюшной стенки у 2 (1,33%) пациенток, при этом у пациенток с нарушениями микроценоза родовых путей – в 10,57%. Обращает на себя внимание высокая частота выделения идентичных микроорганизмов из влагалища женщин с вульвовагинитами и инфицированной послеродовой раны (рис. 1).

Так, частота совпадения результатов культурального исследования отделяемого гнойной раны передней брюшной стенки после кесарева сечения и вагинального содержимого составила 72,65% (рис. 1). Это свидетельствует о контаминации тканей передней брюшной стенки инфицированным содержимым полости матки и восходящем пути распространения инфекции.

Общая заболеваемость новорожденных контрольной группы составила 313,3%, в основной группе – 511,4%.

У беременных основной группы чаще встречались преждевременное излитие вод, недонашивание, аномалии родовой деятельности (таблица 1). В послеродовом периоде повышается частота гнойно-септических послеродовых заболеваний.

Из 3684 женщин основной группы 400 беременных остались под нашим динамическим на-

блюдением и получали лечение с учетом нозологической формы заболевания, клинических проявлений, срока беременности, наличия признаков ВУИ, осложнений беременности и сопутствующих заболеваний.

Группа проспективного ведения включала дополнительно 151 беременную с рецидивирующими вульвовагинитами. Нозологическая структура инфекций у женщин данной группы не отличалась от основной группы.

Вне зависимости от срока беременности при обнаружении бактериального вагиноза применялось комбинированное лечение. В качестве специфического антибактериального препарата выбора использовали интравагинальные препараты: метронидазол, клиндамицин, эконазол, фентиконазол, натамицин. При БВ одновременно с проведением антибактериальной терапии проводилось интравагинальное введение препарата ретард-формы аскорбиновой кислоты.

В 14,19% наблюдений после лечения бактериального вагиноза имелись рецидивы заболевания. Частота рецидивирования ВВК по сравнению с другими инфекциями была наиболее высокой во время беременности. Среди всех женщин с микотическим поражением, получавших лечение, повторное возникновение кандидоза наблюдалось у 18,09% (19). Одновременно с лечением, направленным на элиминацию возбудителя, в группе проспективного ведения осуществлялась коррекция иммунного статуса беременной препаратом рекомбинантного интерферона альфа 2В (ВИФЕРОН®). Препарат ВИФЕРОН® применяли ректально в виде свечей, содержащих 500 000 МЕ ИФН-альфа в сочетании с высокоактивными антиоксидантами – витаминами Е и С. Препарат назначали 2 раза в сутки на протяжении 10 дней, затем – через 3 дня 3 цикла. Далее каждые 4 недели до родоразрешения назначали препарат ВИФЕРОН® по 1 свече (150 000 МЕ) 2 раза в сутки ректально на протяжении 5 дней. При генитальном герпесе с 38 недель гестации использовали ВИФЕРОН® по 1 суппозиторию (500 000 МЕ) 2 раза в сутки на протяжении 10 дней.

При формировании биопленок нарушается цитотоксическая активность иммунокомпетентных клеток, которую восстанавливает рекомбинантный интерферон альфа (ИФН-α).

Таблица 1. Частота осложнений беременности, ассоциированных с восходящей инфекцией гениталий у беременных основной и контрольной групп

Осложнения настоящей беременности	Основная группа	Контрольная группа
Гестационный пиелонефрит	24,02% (885)	7,33% (11)
Обострение хронического пиелонефрита	21,39% (788)	11,33% (17)
Бессимптомная бактериурия	30,08% (1108)	12,67% (19)
Патология шейки матки	40,25% (1483)	15,33% (23)
Угроза прерывания беременности	34,99% (1289)	16,0% (24)
В том числе длительная, не поддающаяся лечению	22,83% (841)	6,67% (10)*
Самопроизвольный выкидыш	9,26% (341)	2,67% (4)*
ФПН	15,85% (584)	8,67% (13)
Преждевременные роды	19,49% (718)	5,33% (8)*

\* Достоверность различий  $p < 0,0001$ ; в остальных случаях  $p < 0,001$ .

Кроме того, к эффектам ИФН-α относится стимуляция дифференцировки Т-хелперов в Th1-лимфоциты, предупреждении апоптоза Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти, а также в индукции экспрессии молекул МНС I класса (представление антигенов). Добавление в препарат ВИФЕРОН® витаминов Е и С обеспечивает не только антиоксидантное действие, но и способствует усилению активности рекомбинантного интерферона в 10–14 раз.

Имеются данные о достоверных отличиях интерферонового статуса у беременных с бактериальным вагинозом и рецидивирующем варианте его течения. Характер функционирования системы интерферона отличался более выраженным угнетением продукции как α-, так и γ-интерферона при рецидивирующем течении БВ. В то же время концентрация α- и γ-интерферона у беременных без рецидивов БВ снижена умеренно. Указанные изменения диктуют необходимость интерферонотерапии в комплексе лечения бактериального вагиноза.

После окончания лечения вульвовагинита проводилась оценка сравнительной эффективности стандартной терапии и ее сочетания с препаратами интерферона для системного воздействия (рис. 2).

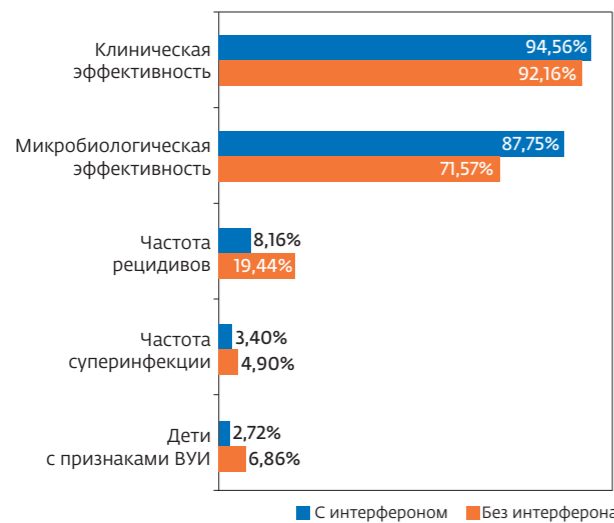
Частота рецидивов инфекции при использовании препарата ВИФЕРОН® была в 2,38 раза меньше, а рождение детей с признаками внутриутробной инфекции встречалось в 2,52 раза реже.

Был проведен анализ особенностей течения беременности, родов, послеродового и неонатального периода у женщин из группы проспективного ведения, результаты которого представлены в таблице 2.

Для лечения вульвовагинитов во время беременности наиболее эффективной была комбинированная схема терапии, включавшая системное действие препарата ВИФЕРОН®



Рис. 2 Частота основных результатов лечения беременных с ИППП и вирусными инфекциями



Частота рецидивов вульвовагинальной инфекции у беременных при использовании препарата ВИФЕРОН® была в 2,38 раза меньше

Таблица 2. Частота осложнений беременности, ассоциированных с восходящей инфекцией гениталий у беременных основной и контрольной групп

Нозология	Контрольная группа (n = 150)	Основная группа (n = 400)	Группа с ВИФЕРОН® (n = 151)
<b>Осложнения настоящей беременности</b>			
Преэклампсия	24,67%	35,75%	35,76%
Анемия беременных	19,33%	24,0%	23,84%
Угроза прерывания беременности	16,0%	35,0%	17,88%*
Самопроизвольный выкидыш	2,67%	9,25%	2,65%*
Преждевременные роды	5,33%	19,5%	7,28%*
СЗРП	23,08%	35,62%	14,56%*
<b>Осложнения родов</b>			
Преждевременное излитие околоплодных вод	14,38%	79,89%	18,54%*
Аномалии родовой деятельности	17,33%	29,91%	10,6%*
Хориоамнионит	–	0,75%	–
Кесарево сечение	19,33%	20,66%	20,53%
Акушерские щипцы	–	0,17%	–
<b>Осложнения послеродового периода</b>			
Эндометриит	0,67%	10,57%	8,61%**
Нагноение ран родового канала и передней брюшной стенки	1,33%	26,19%	1,32%*

Достоверность различий по сравнению с основной группой: \* – p ≤ 0,001, \*\* – p < 0,05.

Таким образом, для лечения вульвовагинитов во время беременности наиболее эффективной была комбинированная схема терапии, включавшая системное действие препарата ВИФЕРОН®.

При включении в курс терапии рецидивирующих вульвовагинитов препаратов интерферона (ВИФЕРОН®) были получены лучшие показатели клинических и микробиологических результатов лечения, в несколько раз снизилась частота ассоциированных осложнений. При этом улучшились показатели здоровья новорожденных, не было зарегистрировано ни одного случая перинатальной смертности.

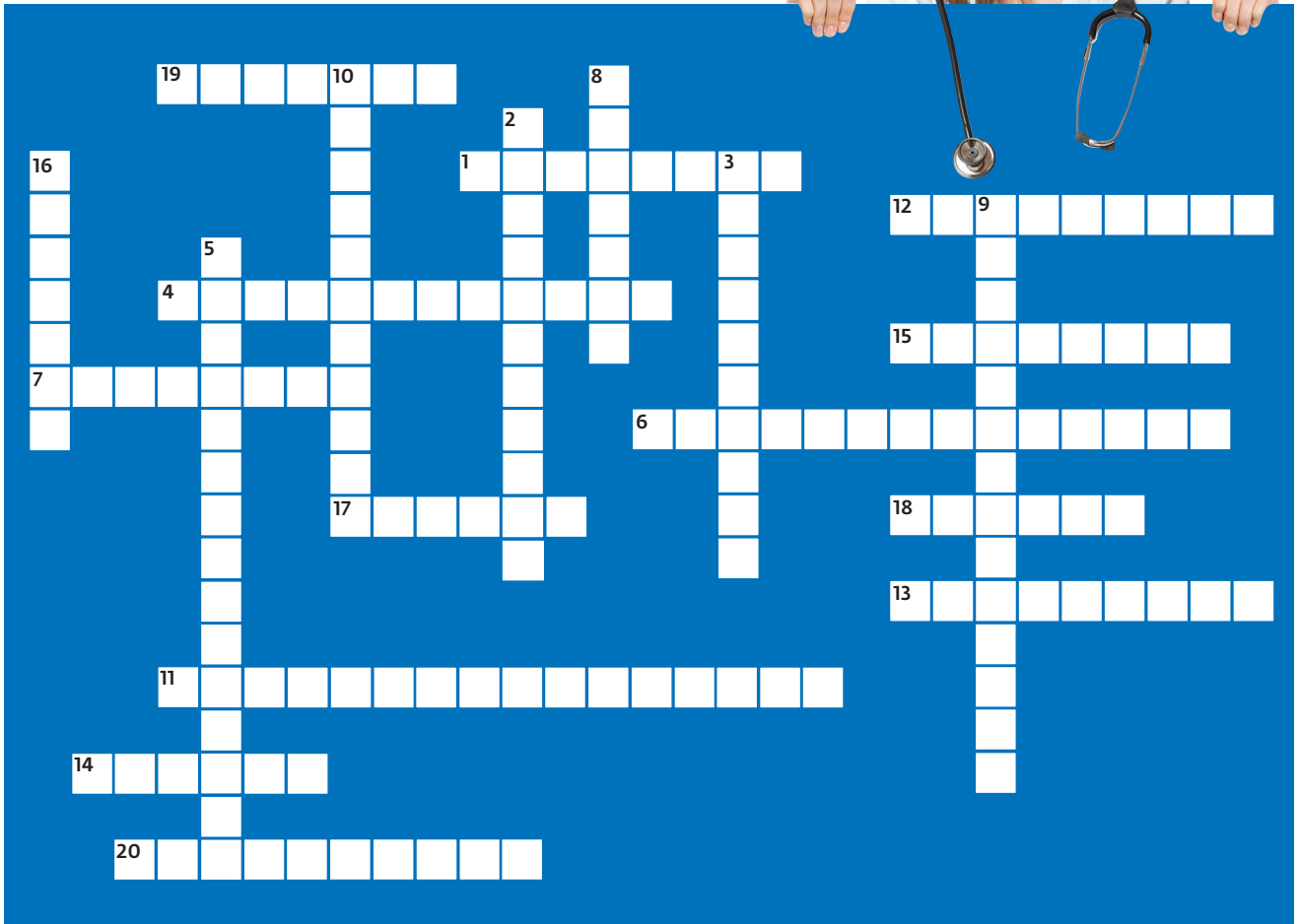


ЛИТЕРАТУРА.

1. Бабанов С.А., Агаркова И.А. // Клиническая фармакология препаратов интерферона и их место в терапии инфекций урогенитального тракта // Медицинский совет. – 2012. – №7. – С. 6–31.
2. Березковская Е.С., Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровкова Е.И., Чулкова Е.А., Аракелян Л.А. // Биопленки при бактериальном вагинозе // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – №2. – С. 6–34.
3. Буданов П.В. // Современные подходы к лечению и профилактике генитального кандидоза // Гинекология. – 2007. – 09 (2): 12–7.
4. Буданов П.В., Чурганова А.А., Мусаев З.М., Асланов А.Г., Гилядова Е.Э. // Мониторинг нормоценоза и терапия дисбиоза влагалища // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12. – №4. – С. 57–62.
5. Европейское руководство по ведению больных с патологическими выделениями из влагалища совместно с ВОЗ. – 2011.
6. Радзинский В.Е., Тигиева А.В. // Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – 4 (45): 38–42.
7. Серов В.Н., Михайлова О.И., Балущкина А.А., Карапетян Т.Э. // Современный подход к терапии бактериального вагиноза у беременных во втором триместре // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – Москва. – 2012. – Т. 11. – №5. – С. 19–24.
8. Стрижаков А.Н., Белоцерковцева Л.Д., Буданов П.В. // Системный подход к выбору клинического решения при вульвовагинальных инфекциях // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13. – №6. – С. 53–62.
9. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. // Механизмы формирования резистентности к терапии кандидозного вульвовагинита: пути преодоления и профилактика рецидива // Лечащий врач. – 2016. – №6. – С. 2–8.
10. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н., Глушаков Р.И., Карпеев С.А. // Особенности микробиоты урогенитального тракта во время беременности: роль иммуномодулирующей терапии // Лечащий врач. – 2016. – №7. – С. 3–8.
11. Chatzimoschou A., Simitsopoulou M., Antachopoulos C. et al. // Differential effects of antifungal agents on expression of genes related to formation of Candida albicans biofilms // Mycoses. – 2016. – 59 (1): 43–47.
12. Djukic S., Opavski N., Mijac V., Ranin L. // Current knowledge of bacterial vaginosis // Srp Arh Celok Lek. – 2011. – 139 (5–6). – С. 402–408.
13. Hainer B.L., Gibson M.V. // Vaginitis // Am Fam Physician. – 2011 Apr. – 83 (7): 807–15.
14. Ilkit M., Guzel A.B. // The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective // Crit Rev Microbiol. – 2011 Aug. – 37 (3): 250–61.
15. Jahic M., Mulavdic M., Nurkic J. et al. // Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis // Med Arch. – 2013 Dec. – 67 (6): 428–30.
16. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. // The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques // BJOG. – 2011. – 118: 533.
17. Novakov Mikić A., Stojic S. // Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women // Arch Gynecol Obstet. – 2015 Feb. – 5.
18. Witkin S.S. // The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth // BJOG. – 2015. – 122 (2): 213–8.



## Кроссворд



### ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

**1.** Рефлекторное спастическое сокращение мышц преддверия влагалища и тазового дна. **4.** Наследственная болезнь, обусловленная нарушением обмена веществ на пути преобразования галактозы в глюкозу. **6.** Невозможность распространения чувствительных импульсов от органа или ткани в ЦНС в результате нарушения анатомической целостности или проводимости иннервирующих их афферентных нервных волокон. **7.** Воспаление слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи. **11.** Комплекс мероприятий, направленных на создание и поддержание необходимых ус-

ловий для сохранения жизни, здоровья и работоспособности людей. **12.** Хирургическая операция пересечения блуждающего нерва или его отдельных ветвей. **13.** Опухоль на лице, возникающая из эпидермиса или железистых придатков кожи, характеризующаяся местным ростом с ограниченной деструкцией окружающих тканей. **14.** Воссоединение целого из частей. **15.** Обособленное помещение для инфекционных больных. **17.** Неспособность ходить, связанная с расстройствами равновесия тела или с двигательными нарушениями нижних конечностей. **18.** Орган, вырабатывающий и выделяющий гормоны или другие

вещества. **19.** Орган между пищеводом и двенадцатиперстной кишкой. **20.** Исследование тощей кишки с помощью волоконного эндоскопа.

### ПО ВЕРТИКАЛИ:

**2.** Наличие бактерий в крови. **3.** Угнетение жизненных функций, вызванное охлаждением организма. **5.** Вещество из группы биогенных аминов, вызывающее сужение кровеносных сосудов. **8.** Наиболее тяжелая форма олигофрении. **9.** Прибор для определения состава газовой смеси. **10.** Анатомическое образование, состоящее из двух слоев какой-либо пластинчатой структуры. **16.** Головокружение.