

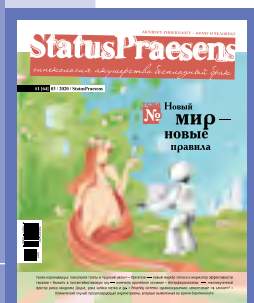


А.М. Савичева, С.И. Роговская, Ю.А. Брилль

## Эра антисептиков: своевременно как никогда

Терапия смешанных вагинальных инфекций:  
как попасть в несколько целей сразу

Информационный бюллетень



Приложение к журналу

StatusPraesens 2020  
*profmedia*

УДК 618.1  
ББК 57.1  
С13

**Авторы:**

*Алевтина Михайловна Савичева*, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. лабораторией микробиологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики СПбГПМУ; *Светлана Ивановна Роговская*, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии РМАНПО, президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (РАГИН); *Юлия Альбертовна Бриль*, StatusPraesens (Москва).

**С13 Эра антисептиков: своевременно как никогда. Терапия смешанных вагинальных инфекций: как попасть в несколько целей сразу** : Информационный бюллетень / А.М. Савичева, С.И. Роговская, Ю.А. Бриль — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 16 с.

ISBN 978-5-907218-03-1

В подавляющем большинстве случаев генитальные инфекции имеют смешанную этиологию, а нозологические формы, вызванные единственным патогеном, — редкость. Основопологающий принцип лечения смешанных дисбиозов — воздействие на все этиологически значимые микроорганизмы. Нелишним будет и противовоспалительный эффект.

В условиях нарастающей «эпидемии» антибиотикорезистентности, наступает эра антисептиков. При неосложнённых вагинальных инфекциях преимущество имеют локальные лекарственные формы с максимально широким спектром действия, охватывающим большинство потенциальных патогенов — бактерий, грибов и желательных простейших.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов и руководителей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618.1  
ББК 57.1

ISBN 978-5-907218-03-1

© Савичева А.М. Роговская С.И., 2020  
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2020

На рубеже тысячелетий в наших представлениях о **вагинальных инфекциях** произошла настоящая революция. Принятый когда-то за аксиому постулат Коха «одна болезнь — один возбудитель» сменился пониманием, что в подавляющем большинстве случаев эти состояния имеют смешанную этиологию, а нозологические формы, вызванные единственным патогеном, — редкость.

К сожалению, несмотря на очень **широкое распространение** генитальных инфекций, сказать, что мы знаем о них уже достаточно и сумели выработать **оптимальную тактику** лечения и предотвращения рецидивов, нельзя. Бесспорно одно: при ведении пациентки с бактериальным вагинозом или вагинитом акушер-гинеколог должен исходить из новых представлений о причинах и патогенезе этих заболеваний<sup>1–5</sup>.

**Т**еоретически почти **любой микроорганизм**, обитающий в женском урогенитальном тракте, при определённом стечении обстоятельств способен либо **спровоцировать**, либо принять активное **участие в развитии** заболевания. Вместе с тем назвать какой-либо инфекцией единственной причиной бактериального вагиноза (БВ) или аэробного вагинита (АВ) можно крайне редко, а выявить «нулевой патоген»\* практически невозможно.

## Дом микробной коммуны

Микробы редко проживают в «узком семейном кругу» — различные инфекции, населяющие каждый локус человеческого организма, составляют большой «ансамбль» из бактерий, грибов, вирусов и простейших.

Исследователи давно установили, что в вагинальном отделяемом **здоровой женщины** репродуктивного возраста можно насчитать **десятки видов** микробов. Широкое разнообразие «постоянных обитателей» биотопа поддерживает его **нормальное функциональное состояние**, а также **препятствует колонизации** «внешними» облигатными и факультативными патогенами<sup>3,4,6</sup>. Таким образом, если пациентку **не беспокоят** выделения, зуд, боль и другие признаки воспаления, разномастное «насе-

[ У одной пациентки одновременно можно наблюдать взаимоисключающие (на первый взгляд) состояния. Например, кандидозный или аэробный вагинит, зачинщики которого нуждаются в кислороде, и бактериальный вагиноз, вызванный анаэробными микроорганизмами. ]

\* По аналогии с понятием «нулевой пациент» — первый заразившийся в популяции.

ление» влагалища следует расценивать как **норму**. Если же появляется хотя бы один **клинический симптом**, то это **патологическое состояние**, требующее медицинского вмешательства<sup>7</sup>.

## Один, два, три... Много...

В группу инфектов, способных «напасть» на генитальный тракт, входят и **возбудители ИППП** (хламидии, трихомонады и др.), и **оппортунистическая микрофлора** (условно-патогенные бактерии и грибы рода *Candida*). Более того, часто у пациентки можно **одновременно наблюдать взаимоисключающие** (на первый взгляд) состояния. Например, кандидозный **вульвовагинит (КВВ)** или **АВ**, зачинщики которого нуждаются в кислороде, и **БВ**, вызванный **анаэробными** микроорганизмами, **не провоцирующими воспаления**.

Отметим, что под воспалительными заболеваниями женского репродуктивного тракта, имеющими смешанную этиологию, понимают и **микст-инфекции**, и **коинфекции**, хотя эти понятия не тождественны. Общее для них — одновременное присутствие у пациентки с клиническими симптомами **двух и более групп микроорганизмов**. Отличие в том, что при микст-инфекции они участвуют в **едином патологическом процессе**, а при коинфекциях каждый **«солирует»** с помощью присущих ему повреждающих факторов<sup>8,9</sup>. Если провести аналогию со спортивными состязаниями, то в первом случае мы видим командную игру, а во втором — эстафетную гонку.

При **микст-инфекции** вклад в формирование симптоматики вагинита вносят все патогены. Они **совместно повреждают** слизистую оболочку половых путей, вступая в сложные взаимоотношения, направленные на **повышение вирулентности и лекарственной резистентности** «участников коалиции». Каждый из них способствует появлению определённых клинических признаков.

**Коинфекции** попадают в поле зрения врачей, как правило, в связи с активным воспалительным процессом, вызванным доминантным возбудителем. Остальные остаются в это время незаметными и проявляют себя только после ликвидации «затмевавшего» их предшественника (что часто можно наблюдать на практике).

Чёткое представление о смешанном характере вагинитов важно для назначения **адекватной терапии**. Для лечения и микст-инфекций, и коинфекций необходимо лекарственное средство (либо их комбинация), действующее и на бактерии, и на грибы. Нужно учитывать, что даже при лабораторном определении возбудителей одного заболевания сохраняется отнюдь не нулевая **вероятность коинфекции**.

К слову, в рутинной практике **коинфекцию обнаруживают наиболее часто**. Например, в работе Ч. Риверса (С.А. Rivers) она была подтверждена у **трети пациенток** с клинически выраженным БВ и латентным КВВ, а микробный микст — только в 5% случаев<sup>10</sup>. Аналогичные данные представил Д. Собель: приблизительно **20–30% женщин с БВ** были поражены и грибами рода *Candida* (доля микст-инфекций составила всего 5%)<sup>8</sup>. По подсчётам Махиры Джахич (М. Jahic), у **43% пациенток с АВ выявляли кандиду**, а у 26% — БВ-ассоциированные бактерии<sup>11</sup>. Нередко наблюдают сочетание неспецифических возбудителей и ИППП: например, трихомонадной инфекции в 60–80% сопутствует *Gardnerella vaginalis*<sup>8</sup>, в 30% случаев АВ находят *Trichomonas vaginalis*<sup>11</sup>.

Стоит учитывать, что **культивирование 99% микробов затруднено** (или невозможно) из-за особенностей питательных сред, температурного фактора, условий взятия биоматериала и т.д. Вследствие этого наши знания о микробиоте половых путей ограничены, а зачастую и искажены. Логично предположить, что **БВ в «чистом виде» — бóльшая редкость**, чем показывают результаты исследований<sup>2</sup>.

Новые возможности лабораторной диагностики хотя и приоткрыли завесу тайны о составе вагинальной микрофлоры в норме и при патологических процессах, но лишь ненамного<sup>3,4</sup>. Даже при использовании современных методов в рутинной практике **идентифицируют лишь часть бактерий**, причём меньшую. По разным данным, в **7–72% случаев** этиология генитальной инфекции так и остаётся неизвестной<sup>12</sup>.

## Что за микст?

Помимо опасных ассоциаций с участием возбудителей ИППП, существуют менее одиозные, но не менее зловердные в отдалённой перспективе неспецифические микст-инфекции. Как правило, это различные сочетания БВ, АВ и КВВ.

## Бактериальный вагиноз

БВ — невоспалительный синдром, при котором разросшиеся **колонии анаэробов** (включая *S. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp. и др.) **вытесняют *Lactobacillus* spp.** Для «чистого» БВ клинически характерны только патологические **выделения** из половых путей<sup>1,2,4</sup>. Такие **изнурительные симптомы**, как зуд, жжение, боль, диспареуния, и другие признаки поражения слизистой оболочки присоединяются только при колонизации влагалища **кандидами, трихомонадами или аэробами**.

Подобная ситуация — не редкость: дефицит лактобактерий и сдвиг pH облегчает формирование ассоциаций бактерий, грибов и даже вирусов. Наиболее частые сочетания — БВ и АВ, БВ и КВВ. Помимо этого БВ **повышает риск заражения ИППП и ВИЧ**<sup>13</sup>.

Благодаря современным лабораторным методам (включая секвенирование генов) стал известен целый ряд анаэробных бактерий, ассоциированных с БВ. **Основным фактором** возникновения дисбиоза «по привычке» считают *G. vaginalis*. Действительно, гарднерелла несёт массивный «заряд» вирулентности<sup>14–17</sup>, и для неё характерны:

- высокая **цитотоксичность** — микроб повреждает эпителий за счёт ферментов-муколитиков, лейкотоксического фактора и лизоцинов (последние два разрушают лейкоциты, с чем связано отсутствие воспалительной реакции при БВ);
- агрессивное (и очень успешно!) **вытеснение лактобактерий**;
- потрясающая способность к **аггезии** — достоверным диагностическим критерием БВ считают ключевые клетки (вагинальные эпителиоциты, «облепленные» гарднереллами);
- инициация и активное участие в образовании **биоплёнок** (более прочных и толстых, чем те, которые формируют другие инфекты);

- оснащённость **мембранными везикулами**, доставляющими факторы вирулентности (ферменты вагинолизин, сиалидаза и др.) в клетки эпителия<sup>18</sup>;
- способность быстро приобретать **лекарственную устойчивость**.

Тем не менее в последние годы накопились свидетельства о значимой роли в развитии БВ *A. vaginae*, сопоставимой с вирулентной гарднереллой. *A. vaginae* — недавно обнаруженная бактерия, часто выявляемая при БВ. Название *atopobium* можно перевести с греческого языка как «странное живое существо».

[ Основным возбудителем дисбиоза традиционно считают *G. vaginalis*. Гарднерелла действительно несёт массивный «заряд» вирулентности. Однако в последние годы подтверждён значимый вклад *A. vaginae* в БВ, с которым связаны типичные для БВ признаки: бели и повышение pH. ]

Оказалось, что этот анаэроб — важный **компонент аномальной микрофлоры**, с которым связаны типичные для БВ признаки: выделения из влагалища, повышение pH и наличие ключевых клеток<sup>4,7</sup>. В этой связи *A. vaginae* в настоящее время наряду с *G. vaginalis* рассматривают как основного подозреваемого в формировании БВ. Был изучен возможный **синергизм** между этими двумя организмами, например соучастие в создании биообрастаний: *A. vaginae* и *G. vaginalis* обнаруживают в 54 и 82% образцов с бактериальной биоплёнкой при БВ. При этом в микробном объёме биообрастания *G. vaginalis* занимает 60% и более, а второе место принадлежит *A. vaginae* с долей около 40%<sup>19,20</sup>. Предполагают, что *G. vaginalis* действует как **первоначальный колонизатор** для установления ранних структур биоплёнки, к которым в дальнейшем присоединяются вторичные колонизаторы, такие как *A. vaginae*<sup>20,21</sup>. Взаимодействия между этими видами — исключительно синергичные:

- совместная агрегация;
- метаболическая кооперация;
- повышенная устойчивость к антибиотикам или иммунным реакциям хозяина;
- участие в формировании клинических симптомов.

Обязательным критерием дисбиоза считают клиническую манифестацию\*, а не лабораторную находку ассоциированных с ним микробов. Однако одновременное **увеличение концентрации** и *G. vaginalis*, и *A. vaginae*, подтверждённое методом ПЦР в реальном времени, характерно именно для БВ: чувствительность признака составляет 100%, специфичность 93% (более высокие, чем при стандартных методах диагностики)<sup>22–24</sup>. Ещё одно подтверждение — **видовое многообразие бактерий** в вагинальном отделяемом<sup>22–25</sup>.

К слову, ПЦР в режиме реального времени не входит в число исследований, доступных по ОМС. Тем не менее, важно понимать, что даже при отсутствии результатов «платного анализа» при дисбиозе с высокой степенью вероятности можно предполагать наличие *A. vaginae*.

\* Существует безлактобациллярный тип нормального вагинального биоценоза, представителей которого выявляют и при БВ<sup>25,26</sup>. «Красная черта», отграничивающая нормальный микробный пейзаж от патологического, — наличие белей.

## Аэробный вагинит

При АВ *Lactobacillus spp.* тоже заменены полимикробными сообществами (преимущественно — кишечными комменсалами). Однако, в отличие от БВ, при аэробном процессе наблюдают **выраженные воспалительные изменения** — не только субъективные симптомы (жжение, боль, зуд), но и объективные признаки:

- истончение слизистой оболочки влагалища;
- увеличение числа парабазальных эпителиоцитов в вагинальных мазках (что свидетельствует об усилении десквамации и «увеличении оборота» поверхностных слоёв эпителия)<sup>27</sup>.

При диагностике заболевания Гилберт Дондерс (Gilbert Donders) предложил учитывать ряд **микроскопических признаков**<sup>28</sup>:

- дефицит лактобактерий;
- обилие лейкоцитов;
- наличие парабазальных клеток;
- присутствие кокков или колиформных бактерий.

Кроме того, при АВ возрастают вагинальные концентрации **провоспалительных цитокинов** (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и лейкоemia-ингибирующего фактора<sup>29</sup>. Диагноз выставляют на основании клинических проявлений, результатов микроскопии и молекулярных методов.

## Кандидозный вульвовагинит

*Candida spp.* признана **оппортунистическим возбудителем** — на том основании, что при нормальном общем и местном иммунитете эти грибы не обладают патогенными свойствами. Дрожжевые клетки обнаруживают в вагинальном содержимом 20% здоровых женщин репродуктивного возраста и у 30% беременных<sup>30–33</sup>.

Однако, несмотря на оппортунистический характер грибов, КВВ хотя бы раз в жизни регистрируют у трёх женщин из четырёх (70–75%), почти у половины из них (40–45%) процесс рецидивирует, а у 5–8% обостряется 4 раза в год и более. В 70–90% случаев лабораторно подтверждают этиологическую роль *Candida albicans*, значительно реже — *C. glabrata* (5–10%) и других представителей рода (*C. krusei*, *C. tropicalis* и др.)<sup>30–33</sup>. На протяжении последних лет вклад «небелых» видов (главным образом *C. glabrata*) постепенно растёт<sup>30–34</sup>.

*Candida spp.* обладает несколькими особенностями, которые обеспечивают грибам повышенную вирулентность и фантастическую выживаемость:

- способностью к росту при температуре 37 °С и в кислой среде;
- приспособляемостью к любым питательным средам;
- образованием гиф и псевдогиф\*, создающих препятствие для фагоцитоза и облегчающих фиксацию грибов на эпителии;
- продукцией фосфолипазы и протеинкиназы, обеспечивающих адгезию грибов к слизистой оболочке, а также маннаназы, угнетающей иммунную систему хозяина.

\* Долгое время считали, что *Candida glabrata* растёт в виде почкующихся дрожжевых клеток, однако в исследованиях показано, что гриб может образовывать псевдогифальные клетки в ответ на некоторые раздражители (например, при определённом уровне углекислого газа).

## Трихомонадная инфекция: помним, знаем, направляем

*T. vaginalis* — облигатный патоген и представитель группы ИППП; передача возбудителя происходит преимущественно при сексуальном контакте. Это самая распространённая ИППП невирусной природы: по подсчётам, ежегодно ею заболевают 170 млн человек в мире.

Присутствие трихомонады в слизистой оболочке половых путей сопровождается выраженными признаками воспаления вульвы и влагалища, патологическими вагинальными выделениями. Этот возбудитель редко сам становится причиной воспалительных заболеваний органов малого таза, но может облегчить инфицирование половых путей другими патогенами (в том числе ИППП).

Обнаруживают *T. vaginalis* при прямой микроскопии, а к дальнейшему ведению пациентки целесообразно подключать дерматовенеролога.

«Молочница» — тема, изучаемая много десятилетий, но в ней по-прежнему остаётся **много «белых пятен»**. Прежде всего не до конца понятно, почему вполне безобидный гриб вдруг становится зловредным патогеном — буквально «на пустом месте»<sup>35</sup>.

Причины, по которым КВВ «настигает» одних женщин и «обходит стороной» других, связывают с **иммунным ответом** макроорганизма<sup>36,37</sup>, а не с патогенностью самих возбудителей. В поддержку этой теории можно привести результаты исследования, показавшего, что именно нейтрофильное воспаление (а не кандидозная нагрузка) выступает основным предиктором появления симптоматики при инфицировании относительно здоровых женщин<sup>38</sup>. Воспалительные процессы могут запускаться элементами клеточной стенки гриба, которые взаимодействуют с рецепторами эпителиоцитов и клеток врождённого иммунитета<sup>39–41</sup>. Есть данные, что кандиды имеют механизмы, «прячущие» их от иммунного распознавания *in vivo*.

### Единство непохожих

Основные проблемы при ведении пациенток с вагинальными инфекциями — наличие **нескольких патогенов** и частые **рецидивы**.

Диагноз ставят на основании жалоб, данных объективного осмотра и лабораторных тестов. Однако даже после получения заключений микроскопии, культурального исследования или ПЦР точно верифицировать процесс бывает сложно — ошибки случаются даже при моноинфекциях. Правильный вердикт выносят только для 60% пациенток с КВВ, 70% — с трихомониазом, а у 20–40% **установить причинный фактор** при первичном обследовании не удаётся. Непредсказуемость микста возбудителей обуславливает высокий **риск неэффективности** терапии, рецидивирования и восходящего инфицирования<sup>42</sup>.



Во влагалище микроорганизмы, как правило, не просто объединяются в «коммуны», но и окружают себя внеклеточными матрицами, формируя **биоплёнку**. Именно она — один из важнейших механизмов резистентности к терапии и рецидивирования БВ. Собственно бактерии занимают не более 10% её массы<sup>43</sup>. Межклеточное вещество можно считать **сложной «синженерной» конструкцией**, обеспечивающей:

- адгезию к слизистой оболочке;
- защиту микроорганизмов от действия лекарственных средств;
- условия для обмена сигналами между микробами;
- питательную среду для членов «коммуны».

Таким образом, биоплёнка создаёт **наилучшие условия** для выживания патогенов<sup>44</sup>. Кроме того, эта структура имеет более высокую патогенность и вирулентность по сравнению с отдельными инфектами<sup>19</sup>. С сохранением биообста-ний после проведённого лечения связано и частое рецидивирование генитальных инфекций<sup>34</sup>.

## Постулаты эффективной терапии

Основопологающий принцип лечения смешанных генитальных инфекций — воздействие **на все этиологически значимые микроорганизмы**. Например, участие в процессе кандид требует введения в схему терапии антимикотических препаратов, а при проживании во влагалище простейших — применения противопро-тозой-ных средств.

Выбирая между **топическими** формами и препаратами с системным действием, при **неосложнённых генитальных инфекциях** лучше остановиться на первом варианте. Чтобы не снижать комплаентность, вместо нескольких средств нужно подобрать либо **комбинированный препарат**, либо лекарство с максимально **широким спектром** действия, охватывающим большинство потенциальных вагинальных патогенов — бактерий, грибов и простейших. Совсем не лишним будет **противовоспалительный эффект**.

Этиотропные препараты включены во все действующие клинические рекомендации по лечению генитальных инфекций, но перед назначением этих средств необходимо **лабораторно подтвердить** наличие конкретного возбудителя, а также определить его **чувствительность**. Серьёзно усложняет задачу необходимость отсрочки антибактериальной терапии, бьющей «чётко в цель», — как минимум на 7–10 дней (период ожидания результата анализов). Однако даже при соблюдении всех вышеперечисленных условий **излечение не гарантировано**, а частота рецидивов в течение года может достигать до 90%<sup>45</sup>.

В то же время допустимо **эмпирическое назначение местных противомикробных средств** — антисептиков (например, деквалиния хлорида и др.) или антибиотиков широкого спектра действия, хотя последние лучше «приберечь» для решения более весомых клинических задач, нежели неспецифические вульвовагиниты<sup>7,46</sup>. После завершения стандартного курса и/или получения данных лабораторного исследования можно принять решение о дальнейшей тактике. Например, выявление ИППП (хламидийной инфекции и т.д.) требует обязательного «долечивания» с помощью антибиотиков.

# ПРОПОЛОТЬ СОРНЯКИ И ВЫСАДИТЬ РАССАДУ

## ТЕРАПИЯ СМЕШАННОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА КОМБИНАЦИЕЙ МЕСТНОГО АНТИСЕПТИКА И ЗУБИОТИКА — РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ \*



Число участниц: **97**



Возраст: **18–45 лет**

### Критерий включения

Одновременное подтверждение бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита

### Критерий исключения

Инфекции, передаваемые половым путём

### Лечение

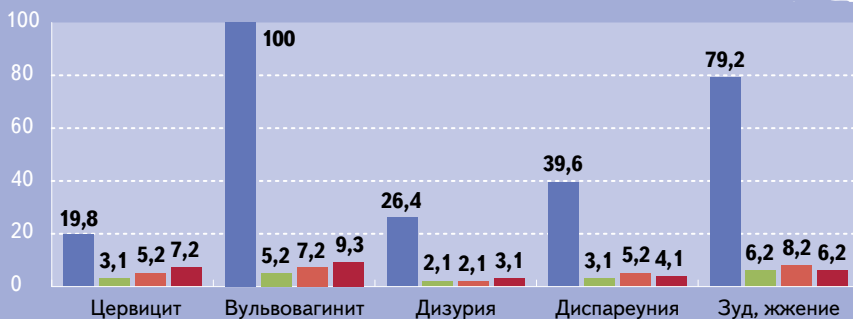
- ✓ Деквалиния хлорид (препарат «Флуомизин») в вагинальных таблетках по 10 мг 1 раз в день курсом 6 дней
- ✓ Далее — лактобактерии с эстриолом (препарат «Гинофлор Э») курсом 6 дней



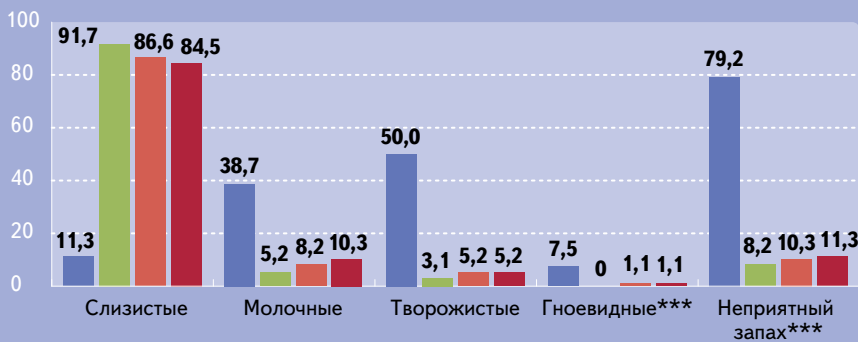
### МИКРОБНЫЙ СОСТАВ ВЛАГАЛИЩА, %



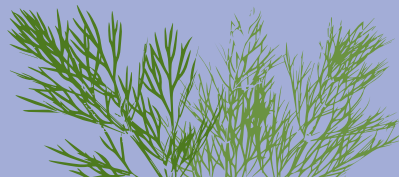
## ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ\*\*, %



## ХАРАКТЕР ВАГИНАЛЬНЫХ ВЫДЕЛЕНИЙ, %



- До лечения
- Через 14 дней
- Через 30 дней
- Через 60 дней



## ВЫВОД:

Расчёт на **широкое противомикробное действие** деквалиния хлорида был абсолютно верным: колонии вагинальных патогенов оказались изрядно прорежены (прополка), а симптомы бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита исчезли уже **через 2 нед после начала терапии**. Реституция лактобактерий «усилиями» эубиотика (высадка рассады) обеспечила длительный безрецидивный период.

\* Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубина Э.Р. и др. Клинический опыт лечения смешанных форм вагинального дисбиоза на фоне хронического вульвовагинального кандидоза // Главный врач Юга России. — 2019. — №2 (66).

\*\* У некоторых пациенток регистрировали сочетание симптомов.

\*\*\* Отмечали при разном характере выделений.

# Деквалиния хлорид: «технические параметры»

Деквалиния хлорид (ДХ) — антисептик, активный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и некоторых простейших<sup>47</sup>:

- обладает активностью в отношении **большинства вагинальных патогенов**, включая строгих и факультативных анаэробных (*G. vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*; *Escherichia coli* и др.) и аэробных бактерий (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), грибов *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. glabrata* и др.) и простейших (*T. vaginalis*);
- проявляет активность в отношении *Candida spp.*, сопоставимую с клотримазолом;
- воздействует на биоплёнку, сокращая её биомассу и метаболическую активность, что отмечают даже при низкой концентрации препарата (256 мкг/мл)<sup>48</sup>;
- подавляет *A. vaginae*;
- время проявления противомикробного действия — 30–60 мин.

Бактерицидная и фунгицидная активность ДХ обусловлена двумя основными механизмами: увеличением проницаемости клеточной стенки патогенов и утратой ими ферментативной активности.

Отмечено крайне незначительное системное всасывание препарата, что объясняет его хорошую переносимость и безопасность при лечении генитальных инфекций.

## Лечение инфекций в гинекологии: мнение ведущих экспертов

В 2019 году в г. Порту (Португалия) прошёл конгресс Международного общества по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии (International society for infectious diseases in obstetrics and gynaecology, ISIDOG). В мероприятии приняли участие видные специалисты по репродуктивному здоровью.

**Профессор Ана Палмейра-де-Оливейра**, проф. университета Бейры (Португалия), представила результаты нового исследования активности *in vitro* ДХ («Флуомизин») как разрушителя биоплёнки *G. vaginalis* (с видеозаписями выступлений можно ознакомиться, активировав QR-коды, представленные на последней странице)<sup>48</sup>.

Спикер сообщила, что для ДХ характерна широкая антимикробная активность (бактерицидная и фунгицидная) в сочетании с незначительными системными эффектами и хорошим профилем безопасности. ДХ обладает не только высокой активностью в отношении бактерий (в частности, *G. vaginalis*), но и двойным механизмом действия (нарушение проницаемости клеток и ферментативная инактивация), что ограничивает формирование резистентности к нему<sup>49–51</sup>.

**А. Палмейра-де-Оливейра** представила доказательство угнетающего *in vitro* действия на *G. vaginalis* аналогичных концентраций ДХ и клиндамицина<sup>52</sup>, а также ответила на ряд вопросов слушателей. Приведём некоторые из них.

- **Что известно об активности ДХ («Флуомизин») против биоплёнки?** ДХ ингибирует рост клеточной культуры *G. vaginalis*, но данных об активности препарата против биоплёночных форм до недавнего времени не было. В португальском исследовании было показано, что ДХ — соединение четвертичного аммония и антисептик с широкой бактерицидной активностью — *in vitro* оказался эффективен в разрушении биоплёнок<sup>50</sup>. ДХ проникает в биообрастание, достигает «замурованных» в нём бактерий, снижает их метаболическую активность, сокращает биомассу и разрушает её сложную структуру<sup>48</sup>.
- **Каковы основные преимущества ДХ по сравнению с клиндамицином?** Клиндамицин ингибирует биоплёнку, но нарастающая устойчивость бактерий к этому антибиотику вызывает обоснованные опасения<sup>52</sup>. ДХ активен не только в отношении изолированных гарднерелл, но и биообрастаний<sup>48</sup>. ДХ действует на биообрастания даже при низкой концентрации (256 мкг/мл; аналогично клиндамицину), однако в отличие от антибиотика снижает вероятность лекарственной устойчивости (за счёт двойного механизма действия) и обладает более благоприятным профилем безопасности<sup>48</sup>. Устойчивость *G. vaginalis* или других бактерий к ДХ к настоящему времени в литературе не описана. Президент ISIDOG **Гилберт Дондерс** (Gilbert Donders, Бельгия) затронул в своём выступлении три важные темы (с видеозаписью выступления можно ознакомиться, активировав QR-код, представленный на последней странице).

[ Через 3ф и 6ф дней после лечения смешанной урогенитальной инфекции (сочетание БВ и хронического КВВ) антисептиком деквалиния хлоридом в комплексе с эубиотиком рецидивы вульвовагинита были зарегистрированы только у 7,2 и 9,3% женщин соответственно. ]

**1. Пробиотики при БВ.** Нужно с осторожностью трактовать результаты исследования 2006 года, согласно которым «реституция\* палочек Додерлейна» как I этап терапии БВ может оказаться эффективнее противомикробных средств<sup>53</sup>. Проф. Г. Дондерс относится к этой идее скептически и считает, что при таком подходе количество бактерий во влагалище принципиально измениться не может.

**2. Пробиотики после антибактериальной терапии.** Восстановление влагалищного микробиома с помощью пробиотических штаммов, назначенных после антибиотиков, патогенетически обосновано и эффективно<sup>54</sup>. В работе 2010 года было показано, что спустя 2 мес после такого лечения реже возникали рецидивы БВ (15,8 против 45% в группе плацебо) и новое колонизирование *G. vaginalis* (3,5 против 18,3%)<sup>55</sup>.

**3. Роль лактобацилл и эстриола в менопаузе и восстановлении микрофлоры влагалища.** Получены убедительные доказательства преимущества комбинации эстриола и *Lactobacillus acidophilus* в отношении уровня лактобациллярной активности, рН влагалища и индекса созревания эпителиальных клеток влагалища<sup>56</sup>. Этот эффект сохранялся до 6 мес. Спикер отметил, что такие лекарственные препараты следует применять длительное время.

\* Реституция — восстановление (от лат. restitutio).

## Антисептик плюс эубиотик: российский ответ

В российском исследовании изучали эффективность комплексной терапии женщин 18–45 лет ( $n=97$ ) со смешанной генитальной инфекцией — сочетанием БВ и рецидивирующего КВВ<sup>57</sup>. Возбудители ИППП (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*) отсутствовали. Пациентки получали комплексную терапию: местный антисептик ДХ («Флуомизин» 10 мг 1 раз в день №6) с последующей «доставкой» лактобактерий (препарат «Гинофлор Э»). Клиническую эффективность анализировали через 10, 30 и 60 дней после окончания терапии.

Изначально все участницы наблюдения предъявляли характерные жалобы:

- обильные выделения из половых путей (чаще всего «слизисто-молочного» и «творожистого» характера с неприятным запахом);
- ощущение зуда, жжения;
- боль при мочеиспускании;
- диспареуния.

Объективно было подтверждено воспаление слизистой оболочки вульвы и влагалища: отёчность, гиперемия, инфильтрация тканей с очагами атрофии, рыхлый белый налёт, у некоторых пациенток — изъязвления и трещины в области наружных половых органов, мацерация половых губ и аногенитальной зоны. Показатели вагинального pH варьировали в пределах 3,7–6,1 (в среднем  $4,2 \pm 0,3$ ).

Микроскопическая картина соответствовала вагинальному дисбиозу; нормальное количество лактобацилл было подтверждено у одной из 10 пациенток. **Спектр доминирующих условно-патогенных микроорганизмов** выглядел следующим образом:

- *G. vaginalis* (83,9%);
- *A. vaginae* (60,4%);
- *Mobiluncus spp.* (55,7%);
- *Bacteroides spp.* (38,7%);
- *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* (25,5 и 27,3%);
- *C. albicans* (самостоятельно и в ассоциациях в 91,6%);
- *C. non-albicans* (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefyr* — суммарно 31,0%).

Через 14 дней после окончания комплексной терапии исследователи отметили достоверное снижение частоты симптомов вульвовагинита (до 5,2%). Через 60 дней признаки смешанной инфекции отсутствовали у 93% пациенток, зуд и жжение — у 92%, дизурия — у 91%, диспареуния — у 90%. Бели с неприятным запахом сохранились у 10%.

Через 2 мес после лечения у пациенток увеличилось количество лактобактерий (до 89,7%), снизилось число *G. vaginalis* (с 83,9 до 6,2%) и *A. vaginae* (с 60,4 до 9,3%), а также *Candida spp.* (до 13,4%), грамположительной и грамотрицательной микрофлоры.

Одновременно была подтверждена безопасность применяемых препаратов: их хорошая переносимость и низкое число побочных эффектов (у трёх женщин возникло чувство жжения).


Полученные результаты позволяют сделать вывод о клинической эффективности антисептика ДХ и эубиотика при лечении смешанной формы урогенитальной инфекции (сочетание БВ и хронического КВВ). Рецидивы вульвовагинита через 30 и 60 дней после окончания терапии были зарегистрированы только у 7,2 и 9,3% женщин соответственно.

Авторы наблюдения подтвердили, что ДХ оказывает действие на аэробные и анаэробные бактерии, грибы и простейших, обеспечивая высокую результативность терапии микст-инфекций.



Будет ли эффективна «точечная» терапия при бактериальном вагинозе или вагините? При смешанных инфекциях половых путей, которые встречаются в большинстве случаев, **нет**. Попытка «попасть» в причинного возбудителя обречена на провал — **патогенов может быть множество**, и не все они могут быть обнаружены при лабораторном исследовании. Более того, «заикленность» на одном микроорганизме может способствовать **затяжному течению** воспалительного процесса.

Каждому акушеру-гинекологу нужно помнить, что даже **после ликвидации «главного» патогена**, вызывавшего воспалительный «пожар», «поддерживать пламя» могут никак не проявлявшие себя ранее условно-патогенные микробы. А уж о том, что курс антибиотиков может спровоцировать кандидоз, известно всем.

Не секрет, что **состав возбудителей**, вызвавших БВ или вагинит, может быть разным, кроме того, микробы способны быстро вырабатывать **лекарственную устойчивость**. Именно поэтому при лечении пациенток с жалобами на патологические выделения нужно исходить из полиэтиологичности заболевания и применять средства с **максимально широким спектром действия**. 

В настоящем издании использованы материалы конгресса Международного общества по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии (International society for infectious diseases in obstetrics and gynaecology, ISIDOG), прошедшего в 2019 году в г. Порту (Португалия).

Посмотреть выступления можно, активировав QR-коды.



Выступление проф.  
Аны Палмейра-де-Оливейры (Ana Palmeira-de-Oliveira, Португалия)



Интервью с проф.  
Аной Палмейра-де-Оливейрой



Выступление проф.  
Гилберта Дондерса (Gilbert Donders, Бельгия)

## Литература

1. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция // Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 832 с.
2. Хамошина М.Б., Хаддад Х., Оразмурадова А.А. Вагиноз и вагиниты, смешанные и редко встречающиеся // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2019. — №5 (61). — С. 73–77.
3. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. Перинеология. Эстетическая гинекология. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019 — 416 с.
4. Бебнева Т.Н., Петренко С.И. Кольпоскопия: Атлас / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. — 232 с.
5. Соловьёва А.В., Стуров В.Г. и др. Анемия и репродуктивное здоровье / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. — 197 с.
6. Buchta V. Vaginal microbiome // Ceska Gynekol. — 2018. — Vol. 83. — №5. — P. 371–379. [PMID: 30848142]
7. Радзинский В.Е., Ордыня И.М., Долгушина В.Ф. и др. Эмпирическая терапия заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2019. — №6 (63). — С. 71–76.
8. Sobel J.D. et al. Mixed vaginitis — more than coinfection and with therapeutic implications // Curr. Infect. Dis. Rep. — 2013. — Vol. 15. — P. 104–108. [PMID: 23354954]
9. Алеев И.А. Головоломка сочетанных вагинальных инфекций: новый взгляд // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №2 (25). — С. 42–49.
10. Rivers C.A., Adaramola O.O., Schwabek J.R. Prevalence of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis mixed infection in a southeastern american STD clinic // Sex. Transm. Dis. — 2011. — Vol. 38. — №7. — P. 672–674. [PMID: 21844715]
11. Jahic M. et al. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis // Mad. Arch. — 2013. — Vol. 67. — №6. — P. 428–430. [PMID: 25568514]
12. По материалам симпозиума «Два президента — RAGIN и IUST: единство и борьба мнений». Семинар «Весенние чтения» (13 марта 2020 года, Москва).
13. Eastment M.C., McClelland R.S. Vaginal microbiota and susceptibility to HIV // AIDS. — 2018. — Vol. 32. — №6. — P. 687–698. [PMID: 29424773]
14. Pleckaityte M. Cholesterol-Dependent Cytolysins Produced by Vaginal Bacteria: Certainties and Controversies // Front. Cell. Infect. Microbiol. — 2020. — Vol. 9. — P. 452. [PMID: 31998661]
15. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report // Arch. Gynecol. Obstet. — 2015. — Vol. 291. — №3. — P. 605–609. [PMID: 25245669]
16. Machado A., Cerca N. Influence of Biofilm Formation by *Gardnerella vaginalis* and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis // J. Infect. Dis. — 2015. — Vol. 212. — №12. — P. 1856–1861. [PMID: 26080369]
17. Савинова А.М., Крысанова А.А., Лещук О.В. Современные данные о *Gardnerella vaginalis* и её роли в развитии бактериального вагиноза // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2019. — №5 (61). — С. 32–39.
18. Shishpal P., Kasarpalkar N., Singh D. et al. Characterization of *Gardnerella vaginalis* membrane vesicles reveals a role in inducing cytotoxicity in vaginal epithelial cells // Anaerobe. — 2020. — Vol. 61. — P. 102090. [PMID: 31442559]
19. Swidsinski A., Mending W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 106. — P. 1013–1023. [PMID: 16260520]
20. Hardy L., Jespers V., Abdellati S. et al. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm // Sex. Transm. Infect. — 2016. — Vol. 92. — №7. — P. 487–491. [PMID: 26965870]
21. Machado A., Cerca N. Influence of Biofilm Formation by *Gardnerella vaginalis* and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis // J. Infect. Dis. — 2015. — Vol. 212. — №12. — P. 1856–1861. [PMID: 26080369]
22. Malaguti N., Bahls L.D., Uchimura N.S. et al. Sensitive detection of thirteen bacterial vaginosis-associated agents using multiplex polymerase chain reaction // Biomed. Res. Int. — 2015. — Vol. 2015. — P. 645853. [PMID: 26078959]
23. Hardy L., Jespers V., Dahchour N. et al. Unravelling the bacterial vaginosis-associated biofilm: A multiplex *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* fluorescence in Situ hybridization assay using peptide nucleic acid probes // PLoS One. — 2015. — Vol. 10. — №8. — P. e0136658. [PMID: 26305575]
24. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // J. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 194. — P. 828–836. [PMID: 16941351]
25. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2011. — Vol. 108. — Suppl. 1. — P. 4680–4687. [PMID: 20534435]
26. De Seta F., Campisciano G., Zanotta N. et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis // Front. Microbiol. — 2019. — Vol. 10. — P. 2451. [PMID: 31736898]
27. Donders G.G., Ruban K., Bellen G. Selecting anti-microbial treatment of aerobic vaginitis // Curr. Infect. Dis. Rep. — 2015. — Vol. 17. — №5. — P. 477. [PMID: 25896749]
28. Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E. et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: Aerobic vaginitis // BJOG. — 2002. — Vol. 109. — P. 34–43. [PMID: 11845812]
29. Gardner H.L., Dukes C.D. New etiologic agent in nonspecific bacterial vaginitis // Science. — 1954. — Vol. 120. — №3125. — P. 853. [PMID: 13216184]
30. Aquin T.J., Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy // Curr. Infect. Dis. Rep. — 2015. — Vol. 17. — №6. — P. 462. [PMID: 25916994]
31. Tortelli B.A., Lewis W.G., Allsworth J.E. et al. Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2020. — Vol. 222. — №5. — P. 471.e1–471.e9. [PMID: 31654610]
32. Goncalves B., Ferreira C., Alves C.T. et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors // Crit. Rev. Microbiol. — 2016. — Vol. 42. — №6. — P. 905–927. [PMID: 26690853]
33. Van Schalkwyk J., Yudin M.H. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2015. — Vol. 37. — №3. — P. 266–274. [PMID: 26001874]
34. Pramanick R., Mayadeo N., Warke H. et al. Vaginal microbiota of asymptomatic bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: Are they different from normal microbiota? // Microb. Pathog. — 2019. — Vol. 134. — P. 103599. [PMID: 31212037]
35. Кирилenco O.B., Бриль Ю.А. Коррекция биотопа влагалища при кандидозном вульвовагините // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2019. — №2 (55). — С. 93–97.
36. Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: Pathogenesis, immunity and vaccine prospects // BJOG. — 2015. — Vol. 122. — №6. — P. 785–794. [PMID: 25052208]
37. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2016. — Vol. 214. — №1. — P. 15–21. [PMID: 26146955]
38. Jabra-Rizk M.A., Kong E.F., Tsui C. et al. *Candida albicans* pathogenesis: Fitting within the host-microbe damage response



- framework // Infect. Immun. — 2016. — Vol. 84. — №10. — P. 2724–2739. [PMID: 27430274]
39. Gabrielli E., Sabbatini S., Roselletti E. et al. *In vivo* induction of neutrophil chemotaxis by secretory aspartyl proteinases of *Candida albicans* // Virulence. — 2016. — Vol. 7. — №7. — P. 819–825. [PMID: 27127904]
40. Netea M.G., Joosten L.A., van der Meer J.W. et al. Immune defence against *Candida* fungal infections // Nat. Rev. Immunol. — 2015. — Vol. 15. — №10. — P. 630–642. [PMID: 26388329]
41. Richardson J.P., Willems H.M.E., Moyes D.L. et al. Candidalysin drives epithelial signaling, neutrophil recruitment, and immunopathology at the vaginal mucosa // Infect. Immun. — 2018. — 86 (2). [PMID: 29109176]
42. Bohbot J.M., Sednaoui P., Verriere F. Nystatin-neomycin-polymyxin combination: efficacy and tolerance as 1st-line local treatment of infectious vaginitis // Open J. Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 4. — P. 445–454.
43. Flemming H.C., Wingender J. The biofilm matrix // Nat. Rev. Microbiol. — 2010. — Vol. 8. — P. 623–633. [PMID: 20676145]
44. Flemming H.C., Wingender J., Szewzyk U. et al. Biofilms: An Emergent Form of Bacterial Life // Nat. Rev. Microbiol. — 2016. — Vol. 14. — №9. — P. 563–575. [PMID: 27510863]
45. Sobel J.D., Kaur N., Woznicki N.A. et al. Prognostic indicators of recurrence of bacterial vaginosis // J. Clin. Microbiol. — 2019. — Vol. 57. — №5. [PMID: 30842235]
46. Алеев И.А., Рябинкина Т.С. Кодекс рационального использования антибиотиков // StatusPraesens. Акушерство, гинекология, бесплодный брак. — 2014. — №1 (18). — С. 31–35.
47. Mendling W., Weissenbacher E.R., Gerber S. et al. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: A review // Arch. Gynecol. Obstet. — 2016. — Vol. 293. — №3. — P. 469–484. [PMID: 26506926]
48. Dequalinium chloride in bacterial vaginosis: new evidence for a valuable biofilm disruptor. — URL: [https://player.vimeo.com/external/385072080.hd.mp4?s=eb5fd9927953949c76bc2c5262534045347a7c95&profile\\_id=174](https://player.vimeo.com/external/385072080.hd.mp4?s=eb5fd9927953949c76bc2c5262534045347a7c95&profile_id=174).
49. Della Casa V., Noll H., Gonser S. et al. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections // Arzneimittelforschung. — 2002. — Vol. 52. — №9. — P. 699–705. [PMID: 12404886]
50. Mendling W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S. et al. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. // Arch. Gynecol. Obstet. — 2019. — Vol. 300. — №1. — 1–6. [PMID: 30953190]
51. Petersen E.E., Weissenbacher E.R., Hengst P. et al. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or ovidone iodine: A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study // Arzneimittelforschung. — 2002. — Vol. 52. — №9. — P. 706–715. [PMID: 12404887]
52. Javed A., Parvaiz F., Manzoor S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and its associated resistance patterns // Microb. Pathog. — 2019. — Vol. 127. — P. 21–30. [PMID: 30502515]
53. Anukam K.C., Osazuwa E., Osemene G.I. et al. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus GR-1* and *RC-14* with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis // Microbes Infect. — 2006. — Vol. 8. — №12–13. — P. 2772–2776. [PMID: 17045832]
54. Özkinay E., Terek M.C., Yayci M. et al. The effectiveness of live lactobacilli in combination with low dose of estriol (Gynoflor) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections // BJOG. — 2005. — Vol. 112. — P. 234–240. [PMID: 15663590]
55. Ya W., Reifer C., Miller L.E. et al. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled study // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 203. — №2. — P. 120.e1–120.e6. [PMID: 20659602]
56. Jaisamrarn U., Triratanachart S., Chaikittisilpa S. et al. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy // Climacteric. — 2013. — Vol. 16. — №3. — P. 347–355. [PMID: 23347400]
57. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и др. Клинический опыт лечения смешанных форм вагинального дисбиоза на фоне хронического вульвовагинального кандидоза // Главный врач Юга России. — 2019. — №2 (66). — С. 3–8.

*Научно-практическое издание*

Савичева Алевтина Михайловна, Роговская Светлана Ивановна, Бриль Юлия Альбертовна

## **ЭРА АНТИСЕПТИКОВ: СВОЕВРЕМЕННО КАК НИКОГДА**

**Терапия смешанных вагинальных инфекций: как попасть в несколько целей сразу**

Информационный бюллетень

*Медицинский директор:* Светлана Александровна Маклецова

*Креативный директор:* Виталий Кристал

*Редакционный директор:* Александр Васильевич Иванов

*Заместители редакционного директора:* Ольга Анатольевна Раевская,

Хильда Юрьевна Симоновская

*Аппарат ответственного секретаря редакции:* Надежда Васильева,

Мария Кириченко, Ольга Еремеева

*Ответственный редактор:* Юлия Бриль

*Старший дизайнер:* Латип Латипов

*Препресс-директор:* Анастасия Пушкарь

*Выпускающий редактор:* Елена Давыдова

*Вёрстка:* Галина Калинина, Юлия Скуточкина

*Корректор:* Елена Соседова

*Художник:* Юлия Крестьянинова

Подписано в печать 25.06.2020. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 15 400 экз.

ООО «Медиабюро Статус презенс».

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.

Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.

E-mail: [info@praesens.ru](mailto:info@praesens.ru). Сайт: [praesens.ru](http://praesens.ru).

Группа ВКонтакте: [vk.com/praesens](https://vk.com/praesens).

Группа в Фейсбуке: [facebook.com/stpraesens](https://facebook.com/stpraesens).

Профиль в Инстаграме: [instagram.com/statuspraesens](https://instagram.com/statuspraesens).

Отпечатано в типографии ООО «МИНИН». 603104, г. Нижний Новгород,  
ул. Краснозвёздная, д. 7А, оф. 3.





Навстречу  
чистоте!



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

- Широкий спектр антимикробной активности
- Разрешен к применению в период беременности и лактации
- Короткий курс лечения – 6 дней

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru  
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва  
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru Реклама

«Мединова АГ», Швейцария для ОАО «Гедеон Рихтер»

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

