АКУШЕРУ-ГИНЕКОЛОГУ – ВРАЧУ И ЧЕЛОВЕКУ

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

Репринт

Терапия вагинитов различной этиологии: результаты наблюдательного исследования «МИКСТ»

Радзинский В.Е., Гущин А.Е., Соловьёва А.В. и др.

Журнал StatusPraesens #1 [104] / 2024

• Радзинский В.Е., Гущин А.Е., Соловьёва А.В. и др. Терапия вагинитов различной этиологии: результаты наблюдательного исследования «МИКСТ» // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2024. — №1 (1ФЧ). — С. 35–42.

погоня за движущейся мишенью

Терапия вагинитов различной этиологии: результаты наблюдательного исследования «МИКСТ»

Авторы: Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН; Александр Евгеньевич Гущин, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник МНПЦ дерматовенерологии и косметологии; Алина Викторовна Соловьёва, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО медицинского института РУДН (Москва); Валентина Фёдоровна Долгушина, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ЮУГМУ (Челябинск); Татьяна Петровна Зефирова, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 КГМА — филиала РМАНПО (Казань); Надежда Юрьевна Каткова, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ПИМУ (Нижний Новгород); Ирина Николаевна Медведева, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного образования КГМУ (Курск); Наталия Вячеславовна Мингалёва, докт. мед. наук, главный внештатный специалист по амбулаторной акушерско-гинекологической помощи Минздрава Краснодарского края, проф. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ (Краснодар); Татьяна Анатольевна Обоскалова, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии УГМУ (Екатеринбург); Ирина Вячеславовна Савельева, докт. мед. наук, доц., главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава Омской области, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 ОмГМУ (Омск)

Симптомы вульвовагинальных инфекций, пожалуй, одна из самых частых причин обращения пациенток к акушеру-гинекологу. Наличие патологических выделений из влагалища, зуда, жжения уже давно перестало удивлять практикующих специалистов.

Казалось бы, в настоящее время хорошо известны и доступны различные методы диагностики и лечения этих состояний. Однако их излечиваемость нередко становится непростой задачей для врачей: спустя непродолжительное время после завершения назначенного курса применения препаратов возникает рецидив, симптомы возвращаются, выделения и дискомфорт снова приводят женщину на приём к доктору. «Хождение по мукам» может продолжаться весьма долго, что значительно снижает качество жизни пациенток.

С чем обычно связаны терапевтические неудачи при вагинитах? Прежде всего с различной этиологией этого патологического состояния: воспаление слизистой оболочки влагалища может иметь как инфекционную, так и неинфекционную природу. Кроме того, определить причину нездоровья также бывает непросто. Так, симптомы заболевания не специфичны и не позволяют поставить диагноз без дополнительных лабораторных исследований, а результаты анализов можно получить только через несколько дней после взятия материала. Ряд современных диагностических методов не входит в программу обязательного медицинского страхования (например, полимеразная цепная реакция в реальном времени [ПЦР-РВ], используемая для количественно-

го выявления возбудителей), и они бывают недоступны некоторым категориям пациенток. В то же время врач не может оставить женщину с симптомами вагинита без лечения до получения результатов тестов. На этом строится подход подавляющего количества врачей: начинать лечение вагинита в день обращения пациентки.

Смешалось всё!

В рутинной практике акушера-гинеколога встречаются разные виды вагинальных инфекций, в числе которых аэробный вагинит (АВ), кандидозный вульвовагинит (КВВ), смешанные инфекции.

АВ — инфекционное полимикробное заболевание, вызванное аэробными бактериями, сопровождающееся подавлением лактобактерий в сочетании с развитием местной воспалительной реакции. Частота АВ у женщин, обратившихся с жалобами на патологические выделения из половых путей, варьирует от 12 до 23,7%[3].

Candida albicans остаётся преобладающим видом, ответственным за формирование КВВ. Однако в последние годы различные научные работы показывают тенденцию к росту вульвовагинальных инфекций, вызываемых представителями *C. non-albicans*. Значительное количество выделенных *C. non-albicans* указывает на необходимость микробиологического исследования *Candida spp.* вплоть до видового уровня для обеспечения надлежащего лечения КВВ[4].

Для смешанного вагинита характерно воспаление слизистой оболочки влагалища, вызванное различными (как минимум двумя) микроорганизмами. Сложность ведения таких пациенток связана с разными вариантами инфекций, ответственных за неблагополучие во влагалище. Клинические особенности этих состояний и терапевтические подходы к ним недостаточно изучены, что во многом объясняет сложности терапии: таких пациенток лечат, но не всегда вылечивают.

Данные о распространённости смешанных инфекций разноречивы. Их доля в гинекологической практике варьирует от 4 до 35%[5]. Обычно лидируют следующие комбинации: АВ и бактериальный вагиноз (БВ) — 33%, АВ и КВВ — 16%, АВ и трихомонадная инфекция — 5%[6].

Рекомендации по лечению АВ содержат противоречивые данные, а по ведению и лечению пациенток со смешанными инфекциями — ещё не разработаны[7]. До недавнего времени казалось, что решение проблемы найдено: в рекомендациях IUSTI/WHO (International union against sexually transmitted infections, Международное общество по борьбе с ИППП, 2018) в качестве терапии АВ указан клиндамицин в форме вагинального крема[8].

Однако ряд авторов сообщают, что чаще всего у пациенток с АВ обнаруживали такие микроорганизмы, как кишечная палочка, стрептококк группы В, золотистый стафилококк, *Enterococcus faecalis*[3], на часть из которых клиндамицин просто не действует. По данным других исследователей, тесты на чувствительность к противомикробным препаратам патогенных бактерий, выделенных у женщин со смешанным вагинитом, выявили резистентность микроорганизмов к клиндамицину примерно у трети обследованных[9].

Впрочем, растущая устойчивость к антибактериальным препаратам — бич современной медицины во всём мире. ВОЗ назвала антибиотикорезистентность одной из величайших угроз здоровью человека. Некоторые давно известные препараты практически перестали работать, а эффективных противомикробных средств остаётся всё меньше. Однако всё не так безнадёжно.

Ликвидация клинических симптомов — первичная задача в лечении вагинальных инфекций[10], и недопустимо оставлять пациентку один на один с патологическими выделениями из половых путей, раздражением и жжением слизистой оболочки. Именно поэтому нельзя

Узнать и посчитать

Благодаря появлению ПЦР-РВ сегодня можно не только генотипировать возбудителей инфекционных заболеваний в образце, но и определять их количественное содержание[1].

Применительно к вагинитам тест даёт возможность выявить большинство участников вагинального микробиоценоза (лактобациллы и основные группы микроорганизмов, ассоциированных с АВ, КВВ и БВ), а также оценить их абсолютное количество. Высокоточный и высокочувствительный метод позволяет достоверно узнать, какой именно патоген или их группа стали ведущими в развитии вульвовагинальных инфекций.

Ещё одно преимущество ПЦР-РВ — быстрое получение результата. Как правило, анализ выполняют в течение дня. Это даёт возможность врачу через максимально короткое время назначить терапию, подобранную для конкретной пациентки индивидуально.

Тем не менее в женских консультациях количественные молекулярно-биологические обследования (ПЦР-РВ) рутинно не выполняют, используя качественный ПЦР-тест для выявления инфекций, передаваемых половым путём (ИППП). В общепринятой практике российских врачей амбулаторного звена доступны осмотр пациентки на гинекологическом кресле и микроскопия вагинального отделяемого. Это позволяет установить наличие или отсутствие воспаления во влагалище, обнаружить в мазке бактерии и грибы, специфических возбудителей (трихомонады, гонококки)[2].

[ВОЗ назвала антибиотикорезистентность одной из величайших угроз здоровью человека. Некоторые известные препараты практически перестали работать, а эффективных противомикробных средств остаётся всё меньше.]

откладывать лечение до получения результатов анализа.

Алгоритм действий врача в этом случае таков: взять материалы для анализов и назначить лечение. Выбирая метод обследования, следует ориентироваться на те диагностические тесты, которые доступны в настоящее время в медицинском учреждении. Однако крайне желательно выполнить ПЦР для выявления ИППП и микроскопию мазка и/или ПЦР-РВ для количественного определения микроорганизмов. Параллельно с этим акушер-гинеколог должен назначить стартовую терапию вагинита (в день обращения пациентки с жалобами), в качестве которой препаратами выбора можно считать комбинированные средства, оказывающие действие на широкий спектр возбудителей.

Если в ходе обследования у женщины выявили ИППП, то следует назначить соответствующие специфические медикаменты. Результаты анализа также нужны для корректировки лечения в случае неудачи стартовой терапии или при рецидиве патологического состояния.

При сочетании аэробов и анаэробов терапию следует начинать с элиминации аэробов, так как именно они запускают цитокиновый каскад воспаления и выступают доминантными возбудителями. Анаэробы, наоборот, подавляют воспаление и часто служат сопутствующими микроорганизмами (находкой ПЦР)[2].

В тройке лидеров

«Полижинакс» уже давно применяют в гинекологии, поэтому назрела необходимость получения новых данных о его эффективности в условиях глобального роста антибиотикорезистентности. В состав препарата входят два бактерицидных антибиотика (полимиксин В и неомицин) и антимикотик нистатин[11]. Комбинация действующих веществ позволяет препарату разнонаправленно действовать на возбудителей вагинита, оказывая бактерицидное и фунгицидное действие.

Полимиксин В — полипептидный антибиотик, обладающий способностью взаимодействовать с липополисахаридами мембран грамотрицательных бактерий. В итоге это приводит к нарушению проницаемости мембраны и последующему разрушению бактериальной клетки. Это важно, если учесть, что клиницисты во всём мире всё чаще сталкиваются с инфекциями, вызванными грамотрицательными патогенами, устойчивыми ко всем противомикробным средствам, кроме полимиксинов[12].

Неомицин относят к классу аминогликозидов. Широкий спектр активности, быстрое бактерицидное действие и благоприятные химические и фармакокинетические свойства делают представителей этой группы клинически полезными для лечения многочисленных инфекций и в качестве монотерапии, и в комбинации с другими антибиотиками. Активность аминогликозидов усиливается *in vitro* благодаря синергии с другими классами антибактериальных препаратов (например, полимиксинов)[13].

В состав лекарственного средства также входит антимикотик нистатин, к которому высокочувствительны представители грибов рода *Candida*[14]. Это немаловажно в условиях, когда всё чаще КВВ вызывают представители *C. non-albicans,* которые либо резистентны к действию антимикотиков азолового ряда, либо реагируют только на более высокие концентрации активных веществ.

Синергический эффект, действующий на разные микробиологические мишени, позволяет успешно бороться с большинством возбудителей вагинита и способствует снижению риска антибиотикорезистентности.

Исследование «МИКСТ»: материалы и методы

С целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата «Полижинакс» (неомицин + полимиксин В + нистатин; далее — исследуемый препарат) при стартовой терапии вагинита в рутинной клинической практике с июля 2022 года по январь 2023 года было проведено многоцентровое наблюдательное (неинтервенционное) исследование (далее — исследование «МИКСТ»). Оно было одобрено независимым Комитетом по этике Научно-исследовательского института общественного здоровья. Набор пациенток осуществляли на базе 19 исследовательских центров в 16 городах России.

В исследование включили женщин старше 18 лет, обратившихся амбулаторно к акушеру-гинекологу с жалобами на патологические выделения из половых путей и зуд/жжение/боль/раздражение во влагалище, которым врач планировал терапию исследуемым препаратом[11]. При соответствии пациентки критериям включения/невключения врач предлагал ей участие в исследовании.

Критерии включения.

- Амбулаторные пациентки старше 18 лет с субъективными и объективными симптомами, соответствующими вагиниту: патологическими вагинальными выделениями, жалобами на жжение и/или боль и/или раздражение и/или дискомфорт во влагалище, признаками воспаления слизистой оболочки влагалища при гинекологическом осмотре.
- Клинический диагноз: АВ (неспецифический) или КВВ или смешанный вагинит.
- Планирование терапии исследуемым препаратом.
- Предоставление письменного информированного добровольного согласия участвовать в наблюдательном исследовании.
- Согласие пациентки не вступать в половую связь с начала исследования и до визита 2.

Критерии невключения.

- Повышенная чувствительность к любому компоненту исследуемого препарата.
- Беременность и кормление грудью.
- Рецидивирующий вагинит (не менее четырёх эпизодов в течение 12 мес в анамнезе).
- Инфекции, требующие назначения системной терапии.
- ИППП.
- Наличие или подозрение на атрофический вагинит в анамнезе.
- Генитальный герпес или неинфекционные заболевания вульвы.

- Иммунодефицитные состояния.
- Системная противомикробная терапия в течение 2 нед до включения в исследование.
- Операция, запланированная к выполнению во время исследования.
- Роды в течение 1 мес до включения в исследование.
- Менструация на момент включения в исследование.
- Использование спермицидов или интравагинальной гормонотерапии (включая интравагинальное кольцо) в течение 2 нед до начала исследования.
- Участие в другом клиническом исследовании менее чем за 4 нед до начала исследования.

Процедуры и терапия, запрещённые на время участия в исследовании.

- Интравагинальные средства (включая вагинальные контрацептивные кольца).
- Системная антимикробная терапия (антибактериальные, противогрибковые препараты).
- Обработка наружных половых органов любыми веществами, кроме обычных средств гигиены.
- Пробиотики (пероральные и/или интравагинальные).
- Спринцевание.
- Использование презервативов и/или диафрагмы и/или спермицидов.

В ходе исследования запланировали три визита: два очных (исходный и после завершения лечения), а также телефонный звонок для оценки возможных ранних рецидивов. Визит 1 мог совпадать с днём начала назначенной доктором терапии

Таблица 1. Лабораторные критерии вульвовагинальных инфекций при использовании тестов «АмплиПрайм-ФлороСкрин»

Диагностируемое состояние и соответствующие микроорганизмы-маркёры	Лабораторный параметр (концентрация ДНК), описывающий состояние	Заключение теста «ФлороСкрин» («Флороценоз»)
Бактериальный вагиноз		
ДНК *Bacteria* (общая бактериальная масса) ДНК *Lactobacillus spp.* ДНК *G. vaginalis* ДНК *A. vaginae*	*G. vaginalis* + *A. vaginae* > *Lactobacillus spp.*, *Bacteria* $\geq 10^6$ ГЭ/мл	«Соотношение концентраций ДНК микроорганизмов соответствует бактериальному вагинозу»
Аэробный вагинит		
ДНК *Bacteria* (общая бактериальная масса) ДНК *Lactobacillus spp.* ДНК *Enterobacteriaceae* ДНК *Streptococcus spp.* ДНК *Staphylococcus spp.*	*Enterobacteriaceae spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* > *Lactobacillus spp.*; *Bacteria* $\geq 10^6$ ГЭ/мл	«Аэробная микрофлора преобладает над лактобактериями»
Кандидозный вульвовагинит		
ДНК *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*)	*Candida spp.* > 10^2 ГЭ/мл	«Концентрация ДНК *Candida spp.* превышает 10^2 ГЭ/мл»
Смешанный вагинит		
Кандидозно-аэробный вагинит	*Candida spp.* > 10^2 ГЭ/мл *Enterobacteriaceae spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* > *Lactobacillus spp.*; *Bacteria* $\geq 10^6$ ГЭ/мл	«Концентрация ДНК *Candida spp.* превышает 10^2 ГЭ/мл» «Аэробная микрофлора преобладает над лактобактериями»
Аэробный вагинит на фоне бактериального вагиноза	*Enterobacteriaceae spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* > *Lactobacillus spp.*; *Bacteria* $\geq 10^6$ ГЭ/мл *G. vaginalis* + *A. vaginae* > *Lactobacillus spp.*, *Bacteria* $\geq 10^6$ ГЭ/мл	«Аэробная микрофлора преобладает над лактобактериями» «Соотношение концентраций ДНК микроорганизмов соответствует бактериальному вагинозу»
Кандидозный вульвовагинит на фоне бактериального вагиноза	*Candida spp.* > 10^2 ГЭ/мл *G. vaginalis* + *A. vaginae* > *Lactobacillus spp.*, *Bacteria* $\geq 10^6$ ГЭ/мл	«Концентрация ДНК *Candida spp.* превышает 10^2 ГЭ/мл» «Соотношение концентраций ДНК микроорганизмов соответствует бактериальному вагинозу»

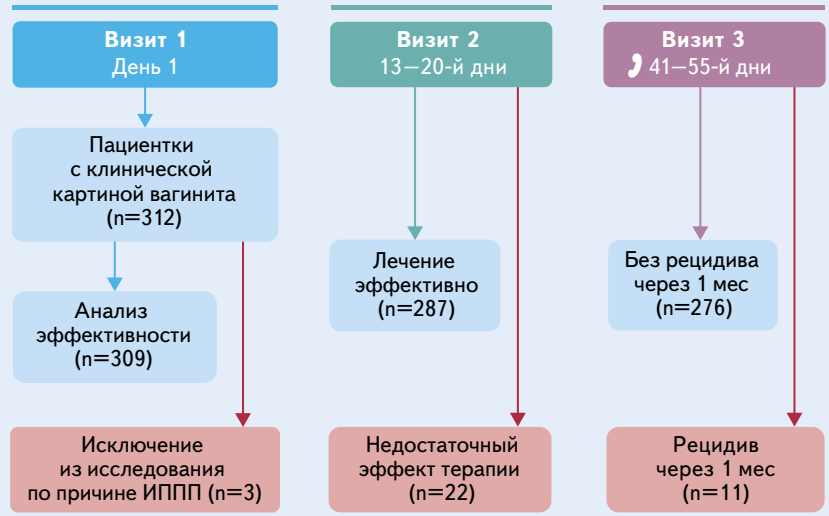
ДЕВЯТЬ ИЗ ДЕСЯТИ!

ДИЗАЙН И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «МИКСТ»

СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения

- Женщины старше 18 лет
- Клиническая картина вагинита
- Назначение исследуемого препарата
- Письменное информированное согласие



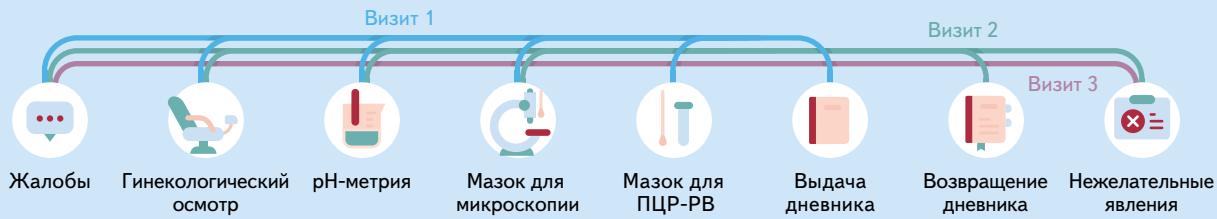


СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ

Препарат «Полижинакс»: комбинация неомицина, полимиксина B и нистатина в виде вагинальных капсул

Применение: по 1 капсуле 1 раз в день перед сном интравагинально в течение 12 дней

РЕЗУЛЬТАТЫ

92,9% Высокая эффективность

96% Удовлетворённость пациенток лечением

96,2% Отсутствие рецидива через 1 мес

80% Значимое облегчение симптомов через 3 дня лечения

ВЫВОД: В условиях **растущей антибиотикорезистентности** современные комбинированные средства для местного применения сохраняют свою эффективность. Исследование «МИКСТ» — ценная ревизия эффективности традиционных инструментов. Её прошли ещё не все препараты.

ИППП — инфекции, передаваемые половым путём.

Таблица 2. Результаты оценки микробиоты влагалища методом ПЦР-РВ на визите 1 (n=270)

Микрофлора влагалища по данным ПЦР-РВ	n	%
Нормоценоз (на основании соотношений ДНК микроорганизмов нарушений баланса микробиоты не выявлено)	**69**	**25,6**
Аэробы Аэробная микробиота преобладает над лактобактериями Повышенное содержание аэробной микробиоты	**50** 11 39	**18,5** 4,1 14,4
Анаэробы Анаэробная микрофлора преобладает над лактобактериями («соотношения концентраций ДНК микроорганизмов соответствуют бактериальному вагинозу») Повышенное содержание анаэробной микрофлоры («соотношения концентраций ДНК микроорганизмов соответствуют промежуточному состоянию микрофлоры»)	**35** 30 5	**13** 11,1 1,9
КВВ (концентрация ДНК *Candida spp.* превышает 10^2 ГЭ/мл)	**35**	**13**
Микст-инфекция *Candida* + бактерии Аэробы + анаэробы	**60** 46 14	**22,2** 17 5,2
Дисбиоз неуточнённой этиологии	**6**	**2,2**
Снижение бактериальной обсеменённости	**15**	**5,6**

Таблица 3. Результаты оценки микробиоты влагалища методом ПЦР-РВ («АмплиПрайм ФлороСкрин») у пациенток с клинической неудачей

Микробиота влагалища по данным ПЦР в реальном времени	n
Норма	**2**
Аэробы	**5**
• Дисбиоз неуточнённой этиологии + аэробная микрофлора (стафилококки) преобладает над лактобактериями	1
• Аэробная микрофлора (стафилококки) преобладает над лактобактериями	1
• Повышенное содержание аэробной микрофлоры (стафилококки + стрептококки)	2
• Повышенное содержание аэробной микрофлоры (энтеробактерии + стафилококки)	1
Анаэробы	**4**
КВВ	**4**
Микст-инфекции	**5**
• КВВ на фоне БВ	2
• КВВ на фоне БВ + повышенное содержание аэробной микрофлоры (стафилококки + стрептококки)	1
• КВВ + повышенное содержание аэробной (энтеробактерии + стрептококки) и анаэробной (*G. vaginalis*) микробиоты	1
• КВВ + повышенное содержание аэробной микробиоты (стрептококки)	1
Невалидный результат	**1**
Нет данных	**1**

исследуемым препаратом в рамках рутинной клинической практики. В случае наступления менструации обследование после окончания лечения назначали на следующий день после её завершения.

Всем пациенткам назначили исследуемый препарат — по 1 капсуле 1 раз в день глубоко во влагалище перед сном в течение 12 дней в соответствии с одобренной в РФ инструкцией по медицинскому применению[11].

Диагностику ИППП, вызванных *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, и вульвовагинальных инфекций выполняли с использованием наборов «АмплиПрайм-NCMT» и «АмплиПрайм-ФлороСкрин» на основе технологии мультиплексной ПЦР-РВ с количественной оценкой ДНК возбудителей соответствующих инфекций из образцов со слизистой оболочки влагалища. БВ диагностировали на основе количественной оценки и соотношения ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий. Молекулярно-биологическая диагностика АВ включала оценку соотношения ДНК *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* и *Lactobacillus spp.* Для диагностики КВВ выявляли и количественно оценивали грибы рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*).

Диагноз выставляли на основании лабораторного подтверждения вульвовагинальных инфекций. Критерием нормальной микробиоты влагалища (нормоценоза) считали отсутствие или незначительное (менее 10^4 ГЭ/мл) наличие условно-патогенных бактерий-маркёров БВ и АВ или обнаружение ДНК грибов рода *Candida* в концентрации 10^2 ГЭ/мл и менее (табл. 1).

Как всё было?

В исследование отобрали 312 пациенток с клиническим диагнозом «вагинит» в возрасте 18–58 лет (медиана 33 года), из них 14 (5%) — в возрасте 50 лет и старше.

У 285 женщин получили материал для оценки микробиоты влагалища методом ПЦР-РВ. У 12 участниц результаты теста были невалидными, у трёх — обна-

ружили ИППП (*C. trachomatis* — у одной, *M. genitalium* — у двух). Для анализа этиологии вагинита были доступны результаты обследований 270 пациенток.

После получения результатов три пациентки из 312 досрочно прекратили участие в исследовании по причине выявленных ИППП. Таким образом, в оценку эффективности включили ЗФЭ женщин. Результаты ПЦР представлены в табл. 2.

Основным критерием эффективности была частота клинического успеха лечения, оценённая врачом-исследователем после тщательного опроса женщины и гинекологического осмотра на визите 2. Общая клиническая эффективность составила 92,9% (у 287 из 309 пациенток) и не зависела от выявленных вариантов микробиоты влагалища.

Клинический успех определяли как возврат к обычному состоянию пациентки, а клиническую неудачу — как сохранение или ухудшение субъективных и объективных симптомов вагинита или необходимость альтернативного или специфического лечения (табл. 3). Не считали клинической неудачей необходимость начать специфическое лечение из-за выявленных ИППП, а также наличие только субъективных симптомов (жалоб), не связанных, по оценке врача, с вагинитом.

Начиная с 1-го дня лечения, пациентки заявляли об уменьшении выраженности симптомов. После 3 дней терапии 247 (80%) участниц отметили значимое облегчение жжения/боли/раздражения/дискомфорта во влагалище, а 240 (78%) — значимое уменьшение вагинальных выделений. После проведённого лечения зафиксировано восстановление нормальной кислотности отделяемого влагалища и снижение pH с 5,41±0,75 до 4,34±0,43.

Во время телефонного опроса через 1 мес после завершения лечения 11 из 287 пациенток с клиническим успехом лечения (3,8%) предъявляли жалобы на выделения и/или раздражение/дискомфорт во влагалище.

Врачи-исследователи были удовлетворены и очень удовлетворены результатами лечения у 298 женщин (96%). Аналогичные «отзывы» были получены и от пациенток: 109 (35%) — очень удовлетворены и 188 (61%) — удовлетворены.

Оценку безопасности выполнили на популяции всех участниц (n=312), получивших хотя бы одну дозу препарата. В ходе исследования МИКСТ не было зарегистрировано нежелательных реакций как во время терапии лекарственным средством, так и на протяжении всего периода наблюдения.

Что из этого следует?

Смешанную бактериальную аэробно-анаэробную микробиоту обнаружили у 14 (5,2%) пациенток. Наиболее часто в моно- (у 34/12,6%) или микст-инфекции (у 45/16,7%) выявляли *C. albicans*. У двух участниц определили *C. glabrata*, причём у одной из них — на фоне подавления лактобацилл анаэробными условно-патогенными бактериями.

Среди условно-патогенных аэробных микроорганизмов в диагностических концентрациях (n=84) преобладали представители *Streptococcus spp.* (55%), на втором месте по частоте выявления — *Staphylococcus spp.* (32%), на третьем месте — *Enterobacteriaceae* (20%).

Грибы обладают поразительной способностью к адаптации и заселяют различные локусы организма женщины, в том числе и влагалище. Активному размножению этих комменсалов препятствуют лактобациллы, целостность вагинального эпителия и иммунные клетки[15]. Инициацию комменсалов *Candida* наблюдают при беременности, неконтролируемом сахарном диабете, приёме антибактериальных препаратов (наиболее часто ванкомицина и β-лактамов), а также после сексуальной активности, что, возможно, связано с ощелачиванием[16]. Переход дрожжевых кандид в гифы приводит к прочной адгезии к клеткам слизистой оболочки влагалища, пенетрации в нижележащие слои эпителиального пласта, защите от иммунной агрессии и получению необходимых

© Marianne Pfeil / Коллекция/iStock

[Грибы, включая многочисленных представителей рода Candida, обладают поразительной способностью к адаптации и заселяют различные локусы организма женщины, в том числе и влагалище.]

питательных веществ. В гифальной форме грибы синтезируют кандидализин, повреждающий слизистую оболочку. По мере накопления этого вещества эпителиоциты продуцируют провоспалительные молекулы, а обилие воспалительных стимулов в месте инвазии привлекает нейтрофилы в очаг. Однако они не могут эффективно противостоять грибам и сдерживать их агрессию[17].

[Микробная картина при вульвовагинитах разная, поэтому «охота» на возбудителя в случае применения не того вида «оружия» или неумелого обращения с ним порой может привести к плачевным итогам.]

У 31 пациентки обнаружили КВВ на фоне анаэробов (у 24 — на фоне БВ, у семи — на фоне повышенного содержания анаэробов). У 15 (5,5%) обследуемых женщин определили КВВ на фоне повышенного содержания аэробной микробиоты. По результатам другого исследования сочетание грибов рода *Candida* и ассоциированных с АВ бактерий выявляли у 16% пациенток[6]. Возможно, это связано с общими факторами риска КВВ и АВ: длительным приёмом антибактериальных средств и отсутствием постоянного полового партнёра у сексуально активных женщин[18]. Было также показано, что *Str. agalactiae* снижает активность иммуноцитов слизистой оболочки влагалища, способствуя тем самым успешной колонизации и росту численности микопатогенов. Ряд работ продемонстрировал, что эффективность поликомпонентных медикаментов (как, например, исследуемый препарат) в отношении *G. vaginalis*, *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli* и других бактерий имеет преимущества при активизации кандид в составе смешанных вагинитов и биоплёнок[19,20].

Несомненный интерес вызывает тот факт, что у 69 (25,6%) участниц с признаками вагинита по результатам ПЦР-РВ на основании соотношений ДНК микроорганизмов не было выявлено нарушений баланса микробиоты. В опубликованном в 2015 году исследовании с участием женщин, обратившихся к акушеру-гинекологу с жалобами на патологические выделения из влагалища, по результатам аналогичного теста ПЦР-РВ заключение «норма» фигурирует практически у каждой пятой[21]. При этом воспалительный тип мазка вагинального отделяемого позволяет предположить, что причиной изменений могли послужить аллергическая реакция, активация вирусной инфекции, реакция на стресс. Вероятно, у некоторых пациенток индивидуальная реактивность местного иммунитета может приводить к развёрнутой клинике вагинита на фоне субпороговых концентраций ДНК условно-патогенных микроорганизмов[22]. Кроме того, тест выявляет микроорганизмы, которые чаще всего вызывают патологические выделения из влагалища, но далеко не всех возможных возбудителей.

Вместе с тем независимо от варианта микробиоты влагалища у 92,9% пациенток (287 из 309) интравагинальное назначение исследуемого препарата эффективно купировало симптомы воспаления, что было подтверждено не только на визите 2 после проведённой терапии, но и через 1 мес на визите 3. Лекарственное средство, содержащее комбинацию полимиксина B, неомицина и нистатина, продемонстрировало в данном исследовании высокую частоту клинического успеха в терапии различных типов вагинита: АВ — 90%, КВВ — 89%, смешанного вагинита — 92%, что коррелирует с результатами проведённых ранее испытаний. Так, в международном многоцентровом исследовании PRISM, выполненном в четырёх европейских странах в 2019 году, эффективность лечения исследуемым препаратом достигла 85,4% у пациенток с бактериальным вагинитом, 94,4% — с КВВ, 87,7% — со смешанными вагинитами[23].

Уменьшение pH на фоне терапии косвенно свидетельствует о восстановлении лактобиоты. К несомненным преимуществам препарата можно отнести тот факт, что комбинация «неомицин + полимиксин B + нистатин» способствует благоприятным условиям для роста лактобацилл, восстановления нормального биотопа и pH влагалища. Применение локального средства не препятствует росту трёх основных видов лактобактерий, входящих в состав нормальной микробиоты женщин репродуктивного возраста: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*[24].

Частота ранних рецидивов при использовании исследуемого препарата была низкой: через 1 мес после терапии 11 из 287 (3,8%) пациенток предъявили жалобы на выделения и/или раздражение/дискомфорт во влагалище. Возможно, это связано с неустановленными фоновыми заболеваниями, вызывающими рецидивирующие изменения вагинального биотопа (болезнями желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, нарушением метаболизма глюкозы, ожирением и др.)[25,26].

В целом исследуемый препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: как в процессе лечения, так и на протяжении всего периода наблюдения не было зарегистрировано нежелательных реакций. Более 96% пациенток и врачей-исследователей были удовлетворены или очень удовлетворены результатами лечения.

Изменение микробиоты влагалища, проявляющееся вагинитом (воспалением) с отёком, покраснением, обильными выделениями, а также с жалобами женщины на боль, зуд, диспареунию, — потенциальная терапевтическая мишень, направленное действие на которую позволит устранить указанные симптомы. Однако микробная картина при вагинитах разная, поэтому «охота» на возбудителя в случае применения не того вида «оружия» или неумелого обращения с ним порой может привести к плачевным итогам.

В арсенале акушера-гинеколога есть препараты для лечения вагинита, которые позволят попасть в цель, не дожидаясь результатов анализов. Избавить женщину от мучительных симптомов — вот главная задача для врача, и предлагаемые фармацевтическим рынком средства позволяют дать старт лечению сразу после обращения пациентки. SP

Литература и источники

1. Nyirjesy P., Banker W.M., Bonus T.M. Physician awareness and adherence to clinical practice guidelines in the diagnosis of vaginitis patients: A retrospective chart review // Popul. Health Manag. 2020. Vol. 23. №1. P. 13–21. [PMID: 32985960]
2. Биоценоз влагалища. Норма. Нарушения. Восстановление / Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Савичевой. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2023. 360 с.
3. Jahic M. Aerobic vaginitis caused by enterococcus faecalis: Clinical features and treatment // Mater Sociomed. 2022. Vol. 34. №4. P. 291–295. [PMID: 36936892]
4. Narayankhedkar A., Hodiwala A., Mane A. Clinicoetiological characterization of infectious vaginitis amongst women of reproductive age group from Navi Mumbai, India // J. Sex. Transm. Dis. 2015. Vol. 2015. P. 817092. [PMID: 26351613]
5. Qi W., Li H., Wang C. et al. Recent advances in presentation, diagnosis and treatment for mixed vaginitis // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021. Vol. 11. P. 759–795. [PMID: 34796129]
6. Wang Z.L., Fu L.Y., Xiong Z.A. et al. Diagnosis and microecological characteristics of aerobic vaginitis in outpations based on preformed enzymes // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 55. №1. P. 40–44. [PMID: 26927246]
7. Sexually transmitted infections treatment guidelines. 2021. — URL: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/default.htm.
8. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. — URL: https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/Vagdx2018.pdf.
9. Li H., Dong M., Xie W. et al. Mixed vaginitis in the 3rd trimester of pregnancy is associated with adverse pregnancy outcomes: A cross-sectional study // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022. Vol. 12. P. 798738. [PMID: 35419297]
10. Малова И.О., Афанасьева И.Г., Гусевская К.А. Острые вагиниты смешанной этиологии: современный подход к лечению // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2019. Т. 7. №4. С. 79–86.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Полижинакс». ГРЛС, 2023. — URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=944c2782–5b93–4c7a-8824–8c15d632552e.
12. Velkov T., Roberts K.D., Nation R.L. et al. Pharmacology of polymyxins: new insights into an «old» class of antibiotics // Future Microbiol. 2013. Vol. 8. №6. P. 711–724. [PMID: 23701329]
13. Krause K.M., Serio A.W., Kane T.R., Connolly L.E. Aminoglycosides: An overview // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2016. Vol. 6. P. a027029. [PMID: 27252397]
14. Choukri F., Benderdouche M., Sednaoui P. In Vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of Candida spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the azoles and nystatin agents // J. Med. Mycol. 2014. Vol. 24. №4. P. 303–307. [PMID: 25442913]
15. 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]
16. Yano J., Sobel J.D., Nyrjesy P. et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes // BMC Women Health. 2019. Vol. 19. №1. P. 48. [PMID: 30925872]
17. Ardizzoni A., Wheeler R.T., Pericolini E. It takes two to tango: how a dysregulation of the innat immunity, coupled with Candida virulence, triggers VVC onset // Front. Microbiol. 2021. Vol. 12. P. 692491. [PMID: 34163460]
18. Geng N., Wu W., Fan A. et al. Analysis of the risk factors for aerobic vaginitis: A case-control study // Gynecol. Obstet. Invest. 2015. [Online ahead of print] [PMID: 26068172]
19. Tumietto F., Posteraro B., Sanguinetti M. Looking for appropriateness in the cure of mixed vaginitis isolates determined by mono- or dual-species testing assays // Antimicrob. Agents Chemother. 2019. Vol. 63. №7. [PMID: 31061161]
20. Tumietto F., Sora E., Tedeschi S. In the search for appropriateness in the cure of vaginitis: a model of anti-fungal stewardship? // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2022. Vol. 26. №20. P. 7713–7718. [PMID: 36314342]
21. Румянцева Т.А., Сурсяков В.А., Хайруллина Г.А. и др. Вагинальные выделения у пациенток гинекологического профиля: этиология и подходы к диагностике // Акушерство и гинекология. 2015. №8. С. 96–101.
22. Бокач О.М., Мурашева М.С., Селькова М.С. и др. Влияние комбинированного препарата, содержащего противомикробный, противопротозойный, противогрибковый и глюкокортикоидный компоненты, на состояние местного иммунитета у женщин с бактериальным вагинозом и вагинитом // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11. №3. С. 549–555.
23. Bohbot J.M., Goubard A., Aubin F. et al. Comprasion of a nystatin-noemycin-polymixin B combination with miconazole for the empirical treatment of infectious vaginitis: PRISM study // Med. Mal. Infect. 2019. Vol. 49. №3. P. 194–201. [PMID: 30792037]
24. Neut C., Verriere F., Nelis H.J., Coenye T. Topical treatment of infection vaginitis: effects of antibiotic, antifungal and antiseptic drugs on the growth of normal vaginal Lactobacillus strains // Open J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 5. P. 173–180.
25. Leyva-Gómez G. Modifications in vaginal microbiota and their influence on drug release: challenges and opportunities // Pharmaceutics. 2019. Vol. 11. №5. P. 217. [PMID: 31064154]
26. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы / Под ред. В.Е. Радзинского, Т.Л. Боташевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 528 с.

Радзинский В.Е., Гущин А.Е., Соловьёва А.В. и др.

ПОГОНЯ ЗА ДВИЖУЩЕЙСЯ МИШЕНЬЮ

Терапия вагинитов различной этиологии: результаты наблюдательного исследования «МИКСТ»

Приложение к журналу «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» #1 (104) / 2024
(свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-34773)

Подписано в печать 13.03.2024. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 0,5. Тираж 8000 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс»
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1
Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3
Тел.: +7 (495) 109 2627. E-mail: ova@praesens.ru
Сайт: praesens.ru. Группа ВКонтакте: vk.com/praesens
Telegram-канал: t.me/praesensaig

Отпечатано в типографии ООО «Типография МАКСПРИНТ»
105264, Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 49, корп. 1.

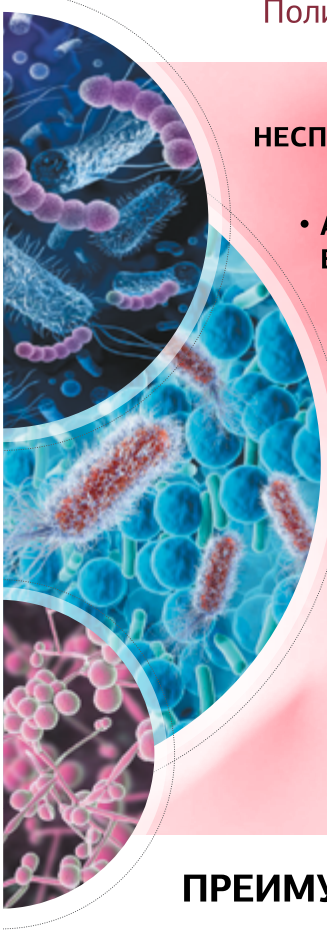
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2024

ПОЛИЖИНАКС

ШИРОКИЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ[1]

2 АНТИБИОТИКА
Полимиксин В / Неомицин

АНТИМИКОТИК
Нистатин



НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ВАГИНИТ

- **АЭРОБНЫЙ ВАГИНИТ**
- **СМЕШАННЫЙ ВАГИНИТ**
- **КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ**
  Candida albicans,
  Candida non-albicans

РУ П N011782/01 ЛСР-000023/09

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРЕПАРАТА ПОЛИЖИНАКС:

- **Двойное** бактерицидное действие[2]
- Активность против **мультирезистентных бактерий**[3]
- **Низкая резистентность** Candida к нистатину[4]

реклама

1. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С., Зыков Е.В., Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, Российский вестник акушера-гинеколога, 2016(1): 84–88. 2. Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А., Смешанный вагинит в современных условиях: особенности течения и выбор подходов к лечению, Проблемы репродукции, 2022, т.28, №4, с.137-144. 3. Laurent Poirel, Aurélie Jayol, Patrice Nordmanna, Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes, Journal of clinical Microbiology, April 2017; 30(2). 4. Hsiao-Hsuan (Rose) Wang et al. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility of vulvovaginal Candida isolates in China. Chin Med J. 2016; 129: 1161–1165.

POLY-02-02-2023

INNOTECH russia

Для работников здравоохранения.