

Трудности терапии аэробного вагинита и пути их преодоления

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Difficulties in therapy of aerobic vaginitis and ways to overcome them

I. V. Kuznetsova

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Патологические выделения из половых путей и другие признаки дискомфорта наружных половых органов являются частой причиной обращения к гинекологу. Причиной этих нарушений в большинстве случаев оказывается вульвовагинальная инфекция, сопровождающаяся (вагинит) или не сопровождающаяся (вагиноз) лейкоцитарной реакцией. Способы лечения вульвовагинальной инфекции представлены преимущественно местной терапией или системными средствами с высокоизбирательным антимикробным действием. Поскольку значительная часть вагинитов имеет смешанное полимикробное происхождение, то и лечение их должно быть комплексным, что определяет возможность назначения топических лекарственных средств, содержащих несколько компонентов широкого спектра действия. Вместе с тем сложности диагностики и затраты времени на ее проведение позволяют говорить о целесообразности эмпирической терапии вульвовагинитов, сопровождающихся выраженной клинической симптоматикой.

Ключевые слова: вульвовагинит, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, микробиота влагалища, смешанная вульвовагинальная инфекция, терапия вульвовагинитов.

Summary

Pathological discharge from the genital tract and other signs of discomfort of the external genitalia are a common cause of a visit to the gynecologist. The cause of these disorders in most cases is vulvovaginal infection, accompanied (vaginitis) or not accompanied (vaginosis) by leukocyte reaction. Methods for treating vulvovaginal infection are predominantly local therapy or systemic agents with highly selective antimicrobial activity. Since a significant part of the vaginitis is of mixed polymicrobial origin, treatment should be complex, which determines the possibility of prescribing topical medicines containing several components of a wide spectrum of action. At the same time, the complexity of diagnosis and the time spent on it allow one to talk about the advisability of empirical therapy of vulvovaginitis, accompanied by severe clinical symptoms.

Key words: vulvovaginitis, aerobic vaginitis, vulvovaginal candidiasis, vaginal microbiota, mixed vulvovaginal infection, vulvovaginitis therapy.

Вульвовагиниты являются одним из самых частых поводов обращения к акушеру-гинекологу женщин всех возрастных категорий в связи с наличием патологических вагинальных выделений, раздражением, отеком кожи половых органов и слизистой оболочки влагалища, другими местными симптомами. Нездоровый образ жизни и бесконтрольное, часто без совета врача, применение антибактериальных средств привели к росту распространенности вульвовагинитов и их рецидивов. Эта негативная тенденция охватила все группы пациенток, в том числе девочек в препубертате, беременных, женщин в постменопаузе. Недооценка ситуации медиками, нередко берущими на себя ответственность назначать терапию только по анамнезу, без осмотра и обследования («лечение по телефону»), имеет плохие последствия, поскольку связана с неадекватной терапией и превращением относительно легко решаемой задачи в непреодолимую проблему [1]. С другой стороны, ру-

тинная клиническая практика грешит как необоснованным назначением антибиотиков без наличия к тому серьезных показаний, так и длительным, далеко не всегда необходимым поиском «главного виновника» воспалительного процесса, что откладывает начало терапии на неопределенное время, способствует хронизации воспаления, снижению иммунной защиты слизистых оболочек и, как следствие, увеличению риска восходящей инфекции. Мировой опыт диагностики и лечения вульвовагинальных инфекций обобщен в соответствующих международных и национальных руководствах, которые, несомненно, могут быть предложены в качестве основного документа для принятия правильных клинических решений практикующими врачами. Но в ежедневной практике врач постоянно сталкивается с необходимостью быстрого облегчения симптомов вульвовагинита еще до получения развернутого микробиологического анализа. Существует ли, по аналогии

с эмпирической терапией воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), эмпирическая терапия вульвовагинитов?

Целесообразность проведения эмпирической терапии вульвовагинитов обосновывается следующими аргументами. Во-первых, такое лечение выполняет главную цель любого медицинского вмешательства — как можно более раннее купирование болезненных симптомов. Во-вторых, диагностика вульвовагинитов далеко не так проста, как иногда представляется, и полностью положиться на ее результат можно не всегда. В-третьих, при правильном «попадании» эмпирическая терапия обеспечит максимально быстрое излечение и, следовательно, снижение риска восходящей инфекции. Но для осуществления такого рода терапии лекарственное средство должно отвечать нескольким требованиям. Первое из них — спектр действия лекарственного средства должен перекрывать максимально возможное число потенциальных возбудителей.

Второе — оно должно приносить быстрое облегчение от болезненных симптомов. Третье — лекарственное средство должно быть максимально нейтральным в отношении нормальной микрофлоры и эпителиальных клеток влагалища, а также безопасным для макроорганизма.

Ключевым моментом выбора лекарственного средства для эмпирической терапии вульвовагинитов являются его эффекты в отношении нормальной и патогенной вагинальной микрофлоры. Вульвовагиниты относятся к инфекционным воспалительным болезням слизистой оболочки влагалища, причиной которых может стать практически любой микроорганизм. Среди заболеваний, связанных с вульвовагинальной инфекцией, преобладают бактериальный вагиноз (40–50%), кандидозный вульвовагинит (17–39%) и трихомонадный вагинит (15–20%) [2]. Бактериальный вагиноз (БВ) не относится к вульвовагинитам, поскольку не сопровождается воспалительной реакцией, симптомы его связаны с патологическими выделениями из половых путей, они не приносят выраженного страдания и не требуют немедленной помощи. Трихомонадный вагинит, классифицируемый как инфекция, передаваемая половым путем, тоже не обсуждается в контексте эмпирической терапии, поскольку при надлежащей диагностике выявляется непосредственно в процессе первого обращения пациентки к врачу (микроскопия нативного мазка). Конечно, такая возможность в российской практике существует не всегда, но специфика облигатного патогена, вызывающего трихомонадный вагинит, и обычно малосимптомное течение не позволяют по существующим законам [3] назначать терапию до получения результатов микробиологического исследования.

Эмпирическая терапия вульвовагинального кандидоза (ВВК), напротив, возможна ввиду всегда симптомного его течения, а также по причине диагностических трудностей выявления инфекта. Вульвовагинальный кандидоз вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*, среди которых доминирует *C. albicans*; из *Candida* не-*albicans* наиболее часто встречаются *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*,

C. parapsilosis. Частота выявления *Candida* не-*albicans* широко варьирует в разных регионах и разных популяциях, составляя от 10 до 80% [3].

Лабораторная диагностика ВВК включает световую микроскопию нативных препаратов или микроскопию мазков, окрашенных по Граму, и культуральное исследование (посев материала на питательную среду). При классическом варианте ВВК грибы являются моновозбудителем, и в отделяемом влагалища при окраске по Граму обнаруживаются следующие признаки [4]: вагинальный эпителий преимущественно поверхностных слоев, но пропорционально тяжести вагинита могут встречаться промежуточные и даже парабазальные клетки; лейкоцитарная реакция от умеренной (10–15 лейкоцитов в поле зрения) до резко выраженной (30–50 и более лейкоцитов в поле зрения); общее количество микроорганизмов умеренное или большое; доминируют морфотипы лактобацилл, присутствуют дрожжевые клетки, фрагменты псевдомонелии с бластоспорами. При культуральном исследовании общее количество микроорганизмов не превышает 8 Ig КОЕ/мл, дрожжевые грибы присутствуют в титре более 4 Ig КОЕ/мл, лактобациллы выявляются в титре более 6 Ig КОЕ/мл.

При неосложненном ВВК для подтверждения диагноза достаточно положительных результатов микроскопии, но практика показывает, что микроскопия не всегда позволяет выявить *Candida*-инфекцию. Именно поэтому предусмотрен культуральный метод диагностики, который рекомендуется для обследования женщин с клиническими симптомами ВВК при отрицательных результатах микроскопии, а также для видовой идентификации возбудителя (*C. albicans* или не-*albicans*) в ситуациях рецидивирующего ВВК [1]. Однако культуральный метод диагностики требует не только финансовых затрат, но и времени, в течение которого пациентка не должна находиться без лечения.

Помимо ВВК, яркую клиническую манифестацию дают воспалительные изменения, возникшие в результате неумеренного роста аэробной условно-патогенной микрофлоры (*Escherichia*

coli, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*) — этот вид заболевания влагалища носит название аэробного вагинита (АВ). В отечественной литературе для обозначения инфекционно-воспалительного нетрансмиссивного заболевания влагалища, обусловленного действием условно-патогенных микроорганизмов (аэробных и факультативно-анаэробных), применяется также термин «неспецифический вагинит» [5]. Распространенность аэробного и неспецифического вагинита явно недооценена. Эти формы воспалительных заболеваний влагалища являются причиной более 10 миллионов обращений за амбулаторной помощью в год. Неспецифическим вагинитом страдают, по разным оценкам, от 10 до 29% пациенток репродуктивного возраста, обратившихся в акушерско-гинекологические клиники и клиники планирования семьи [6], его частота значительно повышается среди женщин с патологическими влагалищными выделениями.

Диагноз неспецифического (опportunистического, аэробного) вагинита устанавливается на основании микроскопии влагалищного отделяемого, окрашенного по Граму, при наличии следующих признаков [4]: вагинальный эпителий представлен поверхностными и промежуточными клетками, могут встречаться парабазальные клетки; присутствует лейкоцитарная реакция (более 10 лейкоцитов в поле зрения) разной степени выраженности; общее количество микроорганизмов умеренное; лактобациллы отсутствуют или их количество резко снижено; преобладают морфотипы условно-патогенной микрофлоры — коки, палочки или грамположительные кокки.

Диагностика АВ также представляет определенные трудности. Микроскопия позволяет выявить лейкоцитарную реакцию, но не дает возможности точно установить природу возбудителей. Оптимальным способом подтверждения аэробного дисбиоза (в сочетании с лейкоцитарной реакцией аэробный дисбиоз трактуется как АВ) считается метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который регламентирован стандар-

тами оказания медицинской помощи в перечне лабораторных исследований для диагностики воспалительных заболеваний вульвы и влагалища. Но выполнение этой технологии требует некоторого времени (минимум два дня), следовательно, назначение эмпирической терапии в случаях АВ, всегда протекающего с клиническими симптомами, так же актуально, как и при ВВК.

Детальная диагностика вульвовагинальных инфекций, бесспорно, важна при хронических формах воспалительных заболеваний, когда подбор антимикробной терапии, в зависимости от выявленного возбудителя, становится залогом ее эффективности. При острых симптомных вагинитах поиск главного виновника воспаления не столь важен, как быстрое начало лечения.

Дополнительным аргументом в пользу эмпирической терапии является то обстоятельство, что высокотехнологичные диагностические методы не всегда доступны и не всегда дают возможность установить первопричину вульвовагинита. Обнаружение избыточного роста условно-патогенных микроорганизмов — грибов и бактерий — еще не повод возлагать вину в развитии воспаления на доминирующий вид. По-видимому, участниками процесса становятся все штаммы, формирующие биопленку и определяющие ее патогенный характер.

Понятие микробной биопленки появилось относительно недавно, и сейчас ее трактуют как надклеточную систему, состоящую из микробных клеток и ассоциированного с ними внеклеточного полимерного матрикса. В биопленке по-иному, в сравнении с чистыми культурами бактерий, протекают их физиологические процессы, в том числе продукция метаболитов и биологически активных веществ. Микробное сообщество организует единую генетическую систему в виде плазмид — кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов биопленки, обеспечивающих трофические, энергетические и другие связи между собой и внешним миром. Взаимосвязь сообщества с внешним миром определяется как социальное поведение (quorum sensing) микроор-

ганизмов, реакция которых на изменение условий окружающей среды в биопленке существенно отличается от реакции каждого отдельного вида в монокультуре. Организованное таким образом сообщество обеспечивает физиологическую и функциональную стабильность и, следовательно, является залогом конкурентного выживания в экологической нише.

Как и в других органах, во влагалище мы имеем дело с биопленкой, включающей в подавляющем большинстве компоненты автохтонной микробиоты, присущей человеку, которая специфически переходит в патогенное состояние с участием постоянных агентов и других членов сообщества, активных периодически. Биопленки, содержащие *Candida*, создают условия для сохранения грибковой инфекции и ее рецидивов [7], часто взаимодействуя с другими микроорганизмами. В 15–40% наблюдений ВВК выявляется бактериальная суперинфекция, хотя, как правило, в клинической картине преобладают симптомы кандидоза [8, 9]. В 20–34% случаев рецидивирующего ВВК полимикробные биопленки, кроме *Candida*, содержат такие патогенные микроорганизмы, как *S. agalactiae* или *Gardnerella vaginalis* [10]. В целом инфекции урогенитального тракта преимущественно представляют собой варианты полимикробного воспаления.

Подобное представление о микробиоценозе позволяет понять сложности, возникающие при лечении вагинитов. Первой причиной неудач терапии становится упорная диагностика «модных» инфекций (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, гарднерелла, мобилункус, герпес-вирус) при игнорировании патогенного потенциала автохтонной микрофлоры. Второй причиной являются трудности в доставке лекарства к очагу воспаления. Третья, пока малоизвестная клиницистам причина — коллективная сопротивляемость антибиотикам и другим воздействиям организованной в биопленку микробиоты. Таким образом, лечение заболеваний полимикробного происхождения, когда чувствительность к антибиотикам микроорганизмов, ассоциированных в биопленку, не соответствует тако-

вой, определенной в лабораторных тестах на клинических изолятах чистых культур бактерий, всегда несет в себе элемент эмпиризма.

Лечение ВВК включает системные средства (флуконазол, итраконазол) или препараты местного действия: полиеновые антимикотики (нистатин, натамицин), азолы (бутоконазол, изоконазол, итраконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, сертаконазол, эконазол) [11]. Эффективность перечисленных групп препаратов эквивалентна, что было продемонстрировано в систематическом обзоре 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивавших методы топической и пероральной терапии антимикотиками [12]. Купирование симптомов ВВК в большинстве случаев происходит за 2–3 дня, эрадикация возбудителей за 4–7 дней [13]. Но при осложненном ВВК, в том числе тяжелом вагините, следует увеличить длительность терапии. Местные средства в таких ситуациях применяются в течение 10–14 дней.

Candida albicans, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* практически всегда чувствительны к азоловым антимикотикам, в отличие от них *C. glabrata* отличается дозозависимой чувствительностью или полной резистентностью, а штаммы *C. krusei* всегда резистентны к азолам [14]. При обнаружении *Candida* не *albicans*-резистентных штаммов рекомендуется местное лечение полиеновыми антимикотическими средствами [15], рекомендуемая суточная доза нистатина в таких ситуациях соответствует 100 000 Ед, а длительность применения может быть увеличена до 21 дня в случаях рецидивирующего ВВК (частота эпизодов не менее четырех в течение года).

Лечение аэробного вагинита предполагает назначение антибиотиков широкого спектра действия, к которым чувствительны потенциальные возбудители. При всем многообразии данных лекарственных средств их выбор невелик, поскольку лечение локального воспаления, доступного для местной терапии, не должно проводиться препаратами системного действия. В этой связи заслуживают внимания анти-

биотики, входящие в препарат для местной терапии Полижинакс — неомицин, полимиксин В и нистатин. Антибиотик группы аминогликозидов неомицин (35 000 МЕ в составе Полижинакса) активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе коринебактерий, *S. aureus*, *Mycobacteria tuberculosis*, *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, а также *Proteus vulgaris* и *Ureaplasma urealyticum*. Важно заметить, что такой значимый возбудитель инфекционных заболеваний половых органов, как *S. aureus*, сохраняет высокую чувствительность к Полижинаксу даже в разведении препарата 1 : 100 [16]. Полипептидный антибиотик полимиксин В (35 000 МЕ в составе Полижинакса) обладает активностью в отношении грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, исключая протей и нейссерии.

Даже в отсутствие клинических и лабораторных признаков ВВК лечение антибиотиками может привести к развитию симптомов кандидоза в случаях предшествующей колонизации влагалища грибами. Поэтому дополнительным преимуществом Полижинакса является присутствие в его составе полиенового антибиотика нистатина. Спектр действия нистатина как антимикотического средства достаточно широк и включает в себя не только *C. albicans*, но и не *albicans*-популяции. Соответственно, Полижинакс применим для эмпирической терапии вагинитов, так как эффективен в лечении микроорганизмов, вызывающих ВВК, аэробный вагинит и смешанные инфекции [17].

Высокая **микробиологическая эффективность** препарата Полижинакс, охватывающая широкий спектр микроорганизмов, подтверждена в недавнем исследовании [18], проведенном среди женщин репродуктивного возраста с вульвовагинитами, вызванными аэробной и смешанной микрофлорой. В результате 12-дневного курса терапии произошла полная элиминация аэробов —

Enterobacterium spp., *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, грибов рода *Candida*, а также выраженное подавление роста *U. urealyticum*.

Противовоспалительная эффективность Полижинакса достигается не путем подавления воспалительной реакции, как это происходит при проведении глюкокортикоидной терапии, а с помощью быстрой элиминации патогенных возбудителей. Применение глюкокортикоидов при инфекционных заболеваниях не имеет обоснования, поскольку воспалительная реакция является необходимым компонентом ответа слизистой оболочки на повреждение, и ее подавление может стать основой для персистенции микроорганизмов, не чувствительных к вводимым антибиотикам. Противовоспалительный эффект Полижинакса не связан с подавлением иммунного ответа, но при этом он достаточно выражен: снижение экспрессии провоспалительных цитокинов интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли альфа достигает того же уровня, что и наблюдаемое при использовании комбинации антибиотиков с преднизолоном [19]. Надо заметить, что при сопоставимой противовоспалительной эффективности, измеренной *in vitro* по уровню цитокинов, Полижинакс обладает большим потенциалом с точки зрения завершения воспалительной реакции *in vivo*: после окончания 12-дневного курса лечения лейкоцитоз прекращался у 100 % пациенток, использовавших Полижинакс, по сравнению с 93,3 % больных, применявших комбинацию антибиотиков с преднизолоном [20]. Степень снижения выраженности лейкоцитарной реакции также достоверно отличалась в пользу Полижинакса.

Одной из главных целей эмпирической терапии вульвовагинитов является быстрое облегчение симптомов вагинита. В составе Полижинакса присутствуют субстанции, обеспечивающие данный эффект: соевое масло и диметикон. Функции диметикона, гидрофобного полимерного вещества с низким поверхностным натяжением, не ограничиваются противовоспалитель-

ным эффектом. Будучи адсорбентом и оказывая защитное воздействие на слизистые оболочки, диметикон нейтрализует токсины, продуцируемые патогенными бактериями, и улучшает функциональные свойства эпителиоцитов.

Клиническая эффективность

Полижинакс подтверждена многочисленными исследованиями [18, 20, 21]. Уменьшение клинических симптомов (боль, жжение, зуд) наблюдается уже с первого дня терапии. На второй день лечения сохранение симптомов отмечают меньше трети пациенток, а к концу 12-дневного курса наблюдается полный клинический эффект.

Особого внимания заслуживают вопросы лечения беременных женщин, которые представляют особо уязвимый контингент по развитию вульвовагинальных инфекций. Распространенность ВВК во время беременности превышает таковую у небеременных женщин в 2–4 раза [22], а различные ассоциации грамположительной и грамотрицательной микрофлоры преобладают в вагинальном отделяемом у рожениц с септическими послеродовыми осложнениями [23]. Пероральные препараты во время беременности не рекомендуются; для лечения аэробных и смешанных вагинитов применяют локальные антибиотики или антисептики. Полижинакс, как лекарственное средство для местного применения, разрешен к применению во II и III триместрах беременности. Оптимальным способом лечения ВВК считаются натамицин или нистатин. Несмотря на то что после окончания I триместра допустимо интравагинальное применение азолов, полиеновые антимикотики остаются предпочтительными, так как у беременных повышена распространенность ВВК, вызванных *Candida non-albicans*. Так, если в популяции в целом среди причин ВВК преобладают *C. albicans*, то во время беременности они выявляются в 52,2 % наблюдений, вступая в ассоциацию или частично уступая нишу *C. glabrata* (12,4 %), *C. parapsilosis* (7,0 %), *C. tropicalis* (4,7 %), *C. krusei*, реже *C. lipolytica*, *C.*

norvegensis, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*, *C. famata* [24]. Принимая во внимание эти данные, а также необходимость максимально быстрого купирования жалоб и эрадикации бактериальных и грибковых возбудителей вагинита, следует признать целесообразность эмпирической терапии с помощью Полижинакса у беременных женщин.

Немаловажным фактором любой эмпирической терапии признается ее безопасность. В контексте топической терапии вопросы безопасности сводятся прежде всего к сохранению нормальной микрофлоры влагалища и функциональных свойств его слизистой оболочки. Именно эти свойства позволяют обеспечить **противорецидивную эффективность** Полижинакса.

Понятие нормальной микрофлоры подразумевает динамическое равновесие ее качественного и количественного состава при «своих» штаммах, не вызывающих реакции иммунной системы (воспаления). Поддержание относительно стабильного микробиоценоза влагалища имеет большое значение в обеспечении нормального физиологического статуса женского организма, поскольку микрофлора является тем первым неспецифическим барьером, лишь после прорыва которого инициируется включение всех последующих факторов защиты макроорганизма. В то же время микробиота выступает как чуткий индикатор физиологического состояния макроорганизма в зависимости от воздействия на него различных внешних и внутренних факторов.

У здоровых женщин фертильного возраста 95% микробного сообщества представляют виды лактобактерий (*Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus*, *L. acidophilus sensu stricto*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. gasseri*, *L. amylovorus*, *L. gallinarum* и др.); формируемая ими биопленка является необходимым функциональным компонентом репродуктивных органов, осуществляющим, в числе прочего, защиту от инфекций. Антагонистическое действие лактобактерий на возбудителей инфекционных заболеваний обеспечивается

синтезом органических кислот и снижением pH влагалищного секрета до 3,7–4,5 [25], неблагоприятным для роста патогенной микрофлоры. Многие виды *Lactobacillus* продуцируют H_2O_2 , известную своими биоцидными свойствами, а также короткоцепочные жирные кислоты, короткие пептиды и (или) белки более сложной структуры, аналогичные бактериоцинам, которые связываются с поверхностными рецепторами чувствительных бактерий, приводя их к лизису и гибели, стимулируют иммуногенез и индуцируют иммунный ответ. Адгезия *Lactobacillus* к эпителию влагалища, конкуренция с патогенами за питательные вещества и рецепторы во влагалищном эпителии предотвращают образование «недружественных» биопленок, а нейтрализация токсинов, вырабатываемых патогенами, сохраняет здоровье эпителиальных клеток. В свою очередь, клетки влагалища помогают лактобактериям доминировать во влагалищном биотопе: эпителиоциты поверхностных слоев образуют в процессе физиологической десквамации и цитолиза гликоген, который метаболизируется до глюкозы и становится питательным субстратом для *Lactobacillus*, а макрофаги и полиморфно-ядерные лейкоциты осуществляют фагоцитоз патогенных микроорганизмов [26].

По-видимому, защитой от инфекций не исчерпываются полезные функции лактобактерий. Динамическое изучение влагалищного биотопа у женщин, восстанавливающих фертильность в программах вспомогательных репродуктивных технологий, показало, что у всех женщин с удачными исходами экстракорпорального оплодотворения во влагалище доминировали лактобактерии, а *Anaerococcus*, *Acidovorax*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Fingoldia*, *Flavobacterium*, *Prevotella* и *Streptococcus* ассоциировались с неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), несмотря на антимикробную профилактику. Таким образом, было показано, что вагинальная микрофлора на момент переноса эмбриона является важным фактором успеха ЭКО и наличие исключительно штаммов *Lactobacillus* наиболее благоприятно [26].

Микробиом, представленный преимущественно *Lactobacillus*, поддерживает гормональная активность организма. Действие эстрогенов обеспечивает рост и созревание многослойного плоского эпителия, синтез в нем гликогена, продукцию слизистого секрета в шейке матки. Прогестерон тормозит созревание многослойного плоского эпителия, но под его влиянием происходят цитолиз и десквамация эпителиальных клеток с высвобождением в просвет влагалища гликогена. С другой стороны, противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства прогестагенов неоднозначно отражаются на свойствах влагалищной среды. В исследованиях на животных введение во влагалище губок, содержащих прогестерон, изменяло характеристики вагинального микробиома и приводило к значительному росту колоний условно-патогенных микроорганизмов преимущественно семейства *Staphylococcus* [27]. Конечно, на результатах этих экспериментов сказался факт введения во влагалище инородного тела, но тем не менее нельзя сбрасывать со счетов возможное влияние стероидного компонента на взаимосвязанную систему эпителиоцитов и микроорганизмов.

Подтверждение возможного негативного влияния кортикостероидов, обладающих иммуносупрессивным эффектом, нашло свое отражение в сравнительном исследовании препарата Полижинакс и комбинированного лекарственного средства, содержащего в своем составе преднизолон [20]. Согласно результатам исследования при сопоставимой эффективности обоих препаратов в группе женщин, использовавших лекарственное средство с глюкокортикоидом, наблюдалось достоверно более длительное восстановление лактофлоры и функциональной активности влагалищного эпителия. В состав Полижинакса не входят гормональные компоненты, а антимикробные средства не оказывают влияния на лактобактерии, что было отмечено в недавних клинических испытаниях [16, 18, 28]. Эти данные свидетельствуют о высокой безопасности и эффективности терапии Полижинаксом.

Негативное влияние гормональных компонентов на местную иммунную защиту необходимо рассматривать и в связи с риском развития вирусной инфекции при наличии ее носительства. Одна из наиболее часто выделяемых из половых путей женщины группа вирусов папилломы человека (ВПЧ) известна как фактор, predisposing к развитию злокачественных заболеваний шейки матки. Как клиническая, так и субклиническая формы ВПЧ-инфекции часто сопровождаются дисбиотическими процессами во влагалище, которые характеризуются выраженным снижением лактофлоры и преобладанием условно-патогенных микроорганизмов [29]. Следовательно, препараты, содержащие гормональные компоненты, не должны рассматриваться как средство для эмпирической терапии.

Полижинакс, напротив, отвечает всем требованиям, предъявляемым к препаратам для эмпирической терапии. Исследования по его применению в качестве эмпирической терапии уже проводились [21]. У пациенток с симптомами вагинита проводился забор вагинального отделяемого для микробиологических анализов, после чего немедленно начиналась терапия по стандартной 12-дневной схеме. Клинический эффект терапии составил 97,8%, по мнению исследователей, и 95,7%, по мнению пациенток. При оценке микробиологических анализов, взятых до начала терапии, выявлялись бактериальные, грибковые и смешанные вагиниты; по результатам микробиологического исследования после завершения лечебного курса Полижинакс оказался эффективен при всех вариантах симптомного воспаления влагалища как с позиций эрадикации возбудителей, так и по купированию воспалительных признаков.

Таким образом, эмпирическая терапия вульвовагинитов возможна и целесообразна, но она должна удовлетворять нескольким критериям, среди которых основными являются широкий спектр антимикробной активности, направленной на главных возбудителей симптомного воспаления, и безопасность в отношении нормальной лактофлоры и функций эпителиальных клеток влагалища. Эмпирическая терапия не отвергает

необходимости микробиологических исследований и возможного пересмотра терапевтической концепции после получения их результатов, но она позволяет оптимизировать лечение и улучшить его исходы.

Список литературы

1. Workowski K, Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. MMWR 2010; 59 (RR 12): 1–110.
2. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. Achkar JM, Fries BC. Candida Infections of the Genitourinary Tract. Clin. Microbiol. Rev. 2010; 23: 253–273.
4. Анкирская А. С., Муравьева В. В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов (медицинская технология). М: ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова МЗ РФ. 2011; 19 с.
5. Кира Е. Ф., Муслимова С. З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. Пробл. репрод. 2008; 5: 8–14.
6. Петерсен Э. Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпрессинформ, 2007; 352 с.
7. Sivasubramanian G, Sobel JD. Refractory urinary tract and vulvovaginal infection caused by *Candida krusei*. Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2009; 20: 1379–1381.
8. Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F, Achhammer I. The Etiologic Diversity of Vaginitis. Gynecol. Obstet. Fert. 2012; 40: 578–581.
9. Thulkar J, Kriplani A, Agarwal N, Vishnubhatla S. Aetiology & Risk Factors of Recurrent Vaginitis & Its Association with Various Contraceptive Methods. Ind. J. Med. Res. 2010; 131: 83–87.
10. Esim Buyukbayrak E, Kars B, Karsidag AY, et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. Arch. Gynecol. Obstet. 2010; 282 (5): 515–519.
11. González IDC, González FG, Cuesta TS, et al. Patient Preferences and Treatment Safety for Uncomplicated Vulvovaginal Candidiasis in Primary Health Care. BMC Public Health 2011; 11: 63.
12. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database Syst. Rev. 2007; 17 (4): CD002845.
13. Canadian Guidelines on sexually transmitted infections. 2010: 410 p.
14. Danby CS, Boikov D, Rautemaa-Richardson R, Sobel JD. Effect of pH on in Vitro Susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 Antifungal Agents and Implications for Clinical Use. Antimicrob. Agents Chemother. 2012; 56: 1403–1406.
15. 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 imidazoles and nystatin agents. J. Mycol. Med. 2014; 24 (4): 303–307.

16. Савичева А. М., Рыбина Е. В. Оценка действия полижинакса на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщины, в опыте in vitro. Росс. вестник. акуш. гинеко. 2012; 4: 104–107.
17. Verriere F. Effectiveness of Polygynax in the Treatment of Vaginitis: A Prospective Multicentre Study. Bulg. Soc. Obstet. Gynecol. 2011; 50: 32–37.
18. Радзинский В. Е., Ордянц 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.
19. Boisnik S, Branchet MC. Оценка противовоспалительного эффекта препарата Полижинакс. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012; 4 (56): 2–3.
20. Кира Е. Ф., Артымук Н. В., Гайтукиева Р. А., Муслимова С. З. Биocenоз и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита полижинаксом и тержинамом. Журн. акуш. женск. болезней 2010; 59 (5): 129–135.
21. Bohbot J-M, Sednaoui P, Verriere F. Nystatin-Neomycin-Polymyxin B combination: efficacy and tolerance as 1st-line local treatment of infectious vaginitis. Open J. Obstet. Gynecol. 2014; 4: 445–454.
22. Soong D, Einarson A. Vaginal yeast infections during pregnancy. Can. Fam. Physician. 2009; 55 (3): 255–256.
23. Верижникова Е. В., Аккузина О. П. Адекватная демедикализация в акушерстве. Мониторинг вагинальных инфекций или Как выбрать антибиотик при репродуктивных неудачах. Тез. VII Общеросс. семин. «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» 2014; 11–12.
24. Акудович Н. В., Куперт А. Ф. Видовой состав грибов рода *Candida* при кандидозном вагините у беременных. Сб. тез. Всеросс. Конгр. «Амбулаторно-поликлиническая практика — новые горизонты» 2010: 7–8.
25. Iijima N, Thompson JM, Iwasaki A. Dendritic cells and macrophages in the genitourinary tract. Mucosal Immunol. 2008; 1: 451–459.
26. Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. J. Assist. Reprod. Genetic. 2012; 29 (2): 105–115.
27. Penna B, Libonati H, Director A, et al. Progestin-impregnated intravaginal sponges for estrus induction and synchronization influences on goats vaginal flora and antimicrobial susceptibility. Anim. Reprod. Sci. 2013; 142 (1–2): 71–74.
28. Neut C, Nelis HJ, Coenye T. Treatment of Infectious Vaginitis: Antimicrobial Drugs Effects on Lactobacillus strains of the Normal Vaginal Flora. Internal Study Report. 2012.
29. Каткова Н. Ю., Качалина О. В., Кабатин Н. А. Состояние вагинального биотопы у беременных с различными формами папилломавирусной инфекции. Тез. VII Общеросс. семин. «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» 2014; 37–38.



ПОЛИЖИНАКС

НЕОМИЦИН+НИСТАТИН+ПОЛИМИКСИН В

4 ДОКАЗАННЫХ ЭФФЕКТА В ЛЕЧЕНИИ ВАГИНИТА



- **МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

элиминация возбудителей аэробного и смешанного вагинитов¹

- **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ**

снижение выработки медиаторов воспаления²

- **КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

уменьшение симптомов вагинита с 1 дня лечения¹

- **ПРОТИВОРЕЦИДИВНЫЙ ЭФФЕКТ**

восстановление функциональной активности эпителия и микробиоценоза влагалища³

РУ П N011782/01. ЛСР-000023/09. Информация для специалистов здравоохранения.

1. Радзинский В.Е., Ордянец 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. Boisnic S., Branchet M. Оценка противовоспалительного эффекта препарата Полижинакс. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012; 56(4): 2–3. 3. Кира Е.Ф., Артымук Н.В., Гайтукиева Р.А., Муслимова С.З. Биоценоз и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита Полижинаксом и Тержиномом. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX (выпуск 5): 127–135.

innotech
RUSSIA

ООО «ИННОТЕК».

Тел.: +7 (495) 640 04 58. www.innotech.ru