

Обзор международных и российских научных данных об использовании Полижинакса для лечения и профилактики неспецифического (аэробного), кандидозного и смешанного вагинитов

Е.Ф. Кира¹, А.М. Савичева²

¹ИУВ при НМИЦ им. Н.И. Пирогова, Минздравсоцразвития, г. Москва, Россия

²ФГБУ Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, г. Москва, Россия

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА 1, 2018

Значительная распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов – одна из наиболее актуальных проблем гинекологии [1]. По данным современных исследователей, частота выявления неспецифических инфекционных заболеваний влагалища (НИЗВ) достигает 30% в общей структуре заболеваний женских половых органов. Это обусловлено тем, что сапрофитная флора, входящая в состав нормальной микрофлоры влагалища, при определенных условиях способна приобретать патогенные свойства [2, 3].

Микробиоценоз влагалища чрезвычайно динамичная среда, которая характеризуется значительными изменениями видового состава и количества бактерий в ответ на воздействие многочисленных внутренних и внешних факторов (Рис. 1) [4–8].

Около 90% всех вагинитов имеют инфекционное происхождение, ассоциируются с дрожжевыми грибами, бактериями и простейшими, при этом доминируют симптомы, обусловленные воспалительным процессом, такие, как зуд, жжение и диспареуния.

В различных медицинских учреждениях г. Перми было выполнено наиболее крупное в России исследование с целью изучения клинических проявлений и особенностей течения ассоциированных с НИЗВ патологических процессов и установления их взаимосвязи с характеристиками микробных факторов [10]. В нем приняли участие женщины в возрасте 20–45 лет (n=95 977); помимо возраста, критериями включения были жалобы на патологические выделения из половых путей и установление диагноза НИЗВ, а именно, вульвовагинального кандидоза (ВВК), бактериального вагиноза (БВ), неспецифического вульвовагинита (НВВ) или смешанных бактериально-грибковых или аэробно-анаэробных бактериальных инфекций влагалища. Распространенность отдельных НИЗВ по данным различных медучреждений г. Перми различалась, так, в одной из женских консультаций доля НИЗВ среди всех заболеваний мочеполовой сферы, включая ВВК, составила 43,2%, среди них преобладали НВВ (52,5%) и ВВК (46,5%), изолированный БВ составил лишь 1%. В городском КДЦ ретроспективный анализ данных с более строгой регламентацией частоты выявления отдельных НИЗВ показал, что в различных сочетаниях они регистрировались в 93,6%, при этом наиболее часто участником микст-инфекции был БВ – 73,9%, в сочетании с кандидозной инфекцией в 32,5% случаев, второе место занимал ВВК (63,6%), частота выявления НВВ составила 15,4% [10].

Присоединение грибов рода *Candida* к микробиоценозу, характерному для БВ, в 76,1% случаев реализовалось в кандидоносительстве (высевание *Candida* spp. в концентрации

10⁴ КОЕ/мл). Диагноз ВВК подтверждали на основании присутствия грибов рода *Candida* в количестве 10⁴ КОЕ/мл. При НВВ *Candida* spp. вовлекались в инфекционный процесс в 58,3%, при этом их участие в составе бактериально-грибковых ассоциаций формировало сложный комплекс изменений, часто искажающих клинические симптомы как НВВ, так и собственно ВВК.

По результатам анализа данных представленного выше исследования можно говорить о значительном распространении инфекционных заболеваний влагалища неспецифической этиологии с преобладанием смешанных форм

Однако отсутствие стандартов регистрации, единой классификации неспецифических моно- и смешанных форм инфекционных заболеваний влагалища (Рис. 2) может приводить к противоречивым данным диагностирования НИЗВ в отдельных исследованиях и к заниженной оценке их неблагоприятного влияния на репродуктивное здоровье женщин в целом.

Современные представления о неспецифических инфекционных заболеваниях влагалища

В последние годы наше понимание вопросов микробиоценоза влагалища значительно улучшилось, что привело к развитию новых подходов к установлению диагноза и лечению вагинальных инфекций, таких, как БВ, аэробный вагинит (АВ) и ВВК, которое должно быть направлено на восстановление нормального баланса вагинальной микрофлоры и поддержание здорового равновесия ее бактериальных компонентов [9].

Получивший в последнее время широкое распространение термин «аэробный вагинит» (АВ) ввел Donders и соавт. для определения неспецифического бактериального вагинита [11]. При АВ значительно увеличивается частота выделения грамположительных кокков: *Streptococcus agalactiae* (особенно стрептококков группы В), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. и грамотрицательных микробов семейства *Enterobacteriaceae*, особенно *Escherichia coli*. Все эти микроорганизмы имеют кишечное происхождение и, колонизируя влагалище, приводят к значительным изменениям влагалищной микрофлоры. В отличие от БВ, для АВ характерны гиперемия слизистой оболочки влагалища, желтоватые выделения, зуд, жжение и другие проявления диспареунии. Нередко АВ впервые выявляется у женщин репродуктивного возраста после менструации, когда количество лактобацилл уменьшено вследствие более низкого уровня эстрогенов, контролирующих обмен гликогена вагинального эпителия. С этим связано и возможное выявление заболевания у женщины



Рис. 1. Факторы, оказывающие влияние на вульвовагинальную экосистему [9]

в постменопаузе. К сожалению, клиницисты нередко «путают» АВ с другими неспецифическими аэробными смешанными инфекциями или даже с БВ, в результате чего назначается неадекватное лечение и заболевание может приобретать рецидивирующий характер.

Бактериальный вагиноз. Для клинициста часто бывает важно провести дифференциальный диагноз между АВ и БВ, под которым понимают инфекционный не воспалительный синдром, характеризующийся значительным снижением количества или отсутствием нормальной лактофлоры влагалища и ее заменой на полимикробные ассоциации строгих анаэробов [12], поскольку оба патологических процесса могут иметь сходную клиническую картину и сопровождаются повышением pH. Сравнительная характеристика БВ и АВ представлена на Рис. 3 [11].

С другой стороны, важно помнить, что АВ и БВ могут сочетаться. В ходе V Общероссийской конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии»

(Москва, 16–18 ноября 2017 г.) проф. А.А. Хрянин доложил результаты выполненного со своими коллегами исследования, в ходе которого было выявлено 7 вариантов характеристик влагалищного биоценоза у 75 женщин репродуктивного возраста, проживающих в г. Новосибирске, при этом БВ встречался наиболее часто (почти в 20%), неспецифический вагинит (т.е. АВ) – в 17%, сочетание неспецифического вагинита и бактериального вагиноза – в 13% случаев и т.д. Хрянин и соавт. обнаружили при БВ гораздо большее число и разнообразие микроорганизмов, чем предполагалось до этого, что подтверждают данные и других исследований [13].

Неправильная диагностика может приводить к обострению и повышению частоты рецидивов вагинальной инфекции. Donders и соавт. [14] в своем обзоре показали, что изолированный БВ диагностируют чаще, чем он на самом деле имеет место и, как правило, сочетается с АВ. Liang и соавт. при изучении исходного инфекционного статуса пациенток с АВ (n=142) обнаружили его в изолированном виде в 40,85%

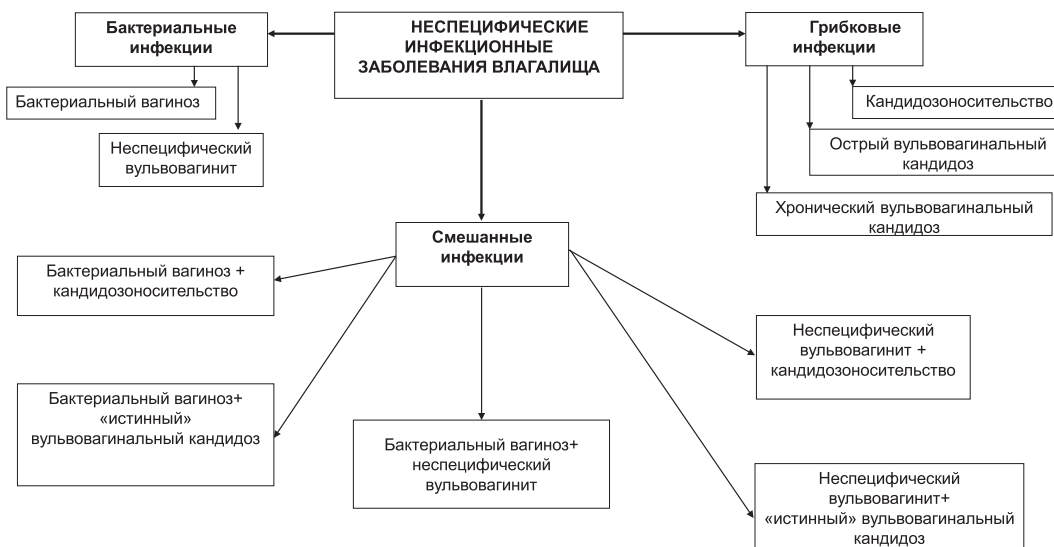


Рис. 2. Классификация неспецифических инфекционных заболеваний влагалища [10]

Признак	Бактериальный вагиноз	Аэробный вагинит
LactobaciNus spp.	Отсутствуют или их количество снижено	Отсутствуют или их количество снижено
Патогены	Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Megaspheera spp., др. облигатные анаэробы	Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, стрептококки группы В
Гиперемия слизистой оболочки влагалища	Отсутствует	Присутствует
Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8)	Умеренное количество	Высокое количество
Иммунная реакция (цитотоксические лейкоциты)	Нет	Есть
pH	Более 4,5	Более 4,5
Эпителиоциты	Ключевые клетки	Парабазальные клетки
Аминный тест	Положительный	Отрицательный
Цвет вагинальных выделений	Бело-серые мутные	Желтоватые

Рис. 3. Сравнительная характеристика бактериального вагиноза и аэробного вагинита [11]

случаев, у остальных женщин он сочетался с БВ или с ВВК [15]. Большинство рецидивирующих нарушений биоценоза влагалища связано с гипердиагностикой БВ и применением препаратов метронидазола, которые не действуют на аэробные микроорганизмы. В этом случае при положительных критериях Амсея в вагинальных выделениях определяют лейкоцитоз, эпителиоциты в больших количествах (вплоть до парабазальных клеток) и увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) [14].

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – вторая по распространенности причина неспецифического вагинита после БВ, которая поражает 70–75% женщин всех возрастов, как минимум, 1 раз и 40–45% ≥ 2 раза в течение жизни [16, 17]. В 85–95% случаев причиной ВВК являются дрожжеподобные грибы рода *Candida albicans*, а в остальных случаях – *Candida non-albicans*, главным образом *C. glabrata* [18].

Повышение распространенности и особенности микст-инфекций

Характерная особенность воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий в последние годы – это превалирование микст-инфекций [2, 19]. С одной стороны, смешанные инфекции могут сопровождаться более тяжелым и длительным течением, частыми рецидивами, развитием восходящей инфекции, а с другой стороны, могут протекать бессимптомно, вплоть до развития осложнений, но всегда связаны с трудностями при установлении диагноза и выборе терапии [20].

А.А. Олина в представленном выше исследовании, проведенном в г. Перми, особо отметила, что при формировании смешанных форм неспецифических бактериальных или бактериально-грибковых заболеваний клиническая картина часто характеризуется снижением числа и выраженности симптомов [10]. Уменьшается выраженность гиперемии, отечности, выделения не имеют типичных свойств, что связано со взаимным влиянием микроорганизмов и изменением реактивности макроорганизма. Характерные клинические признаки («творожистые» выделения, запах «гнилой рыбы», выраженная диффузная гиперемия слизистой) регистрируются лишь при моноформах заболевания (ВВК, БВ, НВВ), а формирование различных бактериальных и бактериаль-

но-грибковых ассоциаций микроорганизмов в вагинальном биоценозе приводит к изменению клинической картины и малосимптомным формам заболевания, что затрудняет диагностику и способствует затяжному течению заболевания [10].

Микробиологический анализ вагинальных мазков является важным тестом, позволяющим определить болезнетворные микроорганизмы, ответственные за инфекционный процесс, он подходит для подтверждения воспаления слизистой оболочки влагалища и диагностирования ВВК, но может стать недостаточно надежным для точной идентификации вовлеченных в патологический процесс бактерий в случае бактериальной суперинфекции [21]. Бактериологический анализ может предоставить ложноотрицательные результаты почти в 40% случаев в зависимости от места взятия мазка, времени суток и особенно от фазы менструального цикла, а ложноположительные результаты могут быть получены у бессимптомных носителей бактериальной инфекции. Наконец, результаты микробиологического анализа могут быть получены спустя несколько дней, тогда как вагинит требует оказания быстрой медицинской помощи, поэтому часто требуется назначение адекватного эмпирического лечения [22].

Таким образом, несмотря на то что некоторые виды вагинитов имеют ярко выраженную специфическую клиническую картину (например, творожистые выделения и интенсивный зуд при грибковой инфекции, обильные пенные выделения при трихомониазе и др.), диагностика заболевания на основании одних только жалоб затруднена, поскольку чаще всего встречаются вагиниты смешанной этиологии. Сложности, связанные с определением возбудителя заболевания, обуславливают неэффективность лечения и высокую частоту рецидивов.

Изменение подходов к лечению неспецифических вульвовагинитов

Ведущим звеном в терапии вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, является назначение различных антибактериальных препаратов. Однако в связи с чрезвычайно широким, а порой и бесконтрольным применением системных антибиотиков во всех областях медицины, в том числе и в гинекологии, во многих странах мира

в последние годы наблюдается тенденция к значительному росту устойчивости представителей аэробной микрофлоры к некоторым антибактериальным препаратам, что создает большие сложности в лечении пациенток с воспалительными процессами. Доступность лекарственных средств в аптечной сети и связанная с этим распространенность самолечения является одной из издержек современного мира, не только дискредитирующей многие эффективные и научно обоснованные методы, но и снижающей возможности правильного подбора терапии в связи с изменением реакции организма на тот или иной препарат и, в частности, с изменением микробиотоза влагалища [21].

По мнению Радзинского и соавт., с учетом того, что существенное место в структуре инфекций нижних отделов половых путей занимают неспецифические бактериальные вульвовагиниты, особую обеспокоенность вызывает то, что для их лечения неоправданно широко применяются антибактериальные препараты для местного применения, содержащие метронидазол и клиндамицин [23]. Действие указанных препаратов приводит к подавлению анаэробных возбудителей, что может стать причиной колонизации слизистой оболочки влагалища аэробными условно-патогенными микроорганизмами (кишечной палочкой, энтерококками, стрептококками, золотистым стафилококком). Кроме того, по имеющимся данным, большое количество рецидивов, возникающих в различные сроки после применения некоторых препаратов этой группы, в ряде случаев сохраняется и даже усугубляется дефицитом индигенной, а именно – лакто- и бифидофлоры влагалища.

В настоящее время остаются нерешенными важные вопросы этиологической значимости условно-патогенной микрофлоры, диагностических критериев неспецифических (аэробных) вульвовагинитов, а отсутствие регламентирующих документов по лечению пациенток с неспецифическими воспалительными процессами урогенитального тракта часто приводит к неэффективности применяемой терапии [24].

Учитывая все вышесказанное, можно сформулировать следующие основные требования к препарату для рациональной терапии инфекционных воспалительных заболеваний со смешанной бактериально-грибковой этиологией, который должен:

- обладать широким спектром антимикробного действия (включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, различные грибы рода *Candida*);
- способствовать нормализации влагалищного микробиотоза (не подавлять нормальную микрофлору влагалища: лактобактерии, бифидобактерии);
- быть удобным в применении, что значительно повышает комплаентность;
- быть не только эффективным, но и максимально безопасным, допускающим его применение, в том числе у беременных женщин и девочек-подростков;
- характеризоваться минимальной частотой рецидивов;
- иметь оптимальные фармако-экономические показатели.

Поликомпонентные препараты для локального лечения вульвовагинитов смешанной этиологии

Современные знания о полимикробной природе большинства инфекционных заболеваний влагалища, когда возбудителями выступают различные ассоциации грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов рода *Candida*, привели к созданию в 1969 г. во Франции комбинированного препарата для вагинального применения – Полижинакса, значительно расширившего возможности лечения и профилактики таких заболеваний, как АВ, ВВК, и их сочетания – смешанных вагинитов.

Состав Полижинакса и механизмы действия его компонентов

Неомицина сульфат (35 000 МЕ в 1 капсуле) является аминогликозидным антибиотиком, ингибирующим синтез белков путем связывания с малой субъединицей рибосомы бактериальной клетки; действует преимущественно на грамотрицательные бактерии и на некоторые грамположительные микробы, такие, как метициллин-чувствительные стафилококки и *S. amycolatum*.

Полимиксин В сульфат (35 000 МЕ в 1 капсуле) – полипептидный антибиотик с широким спектром действия, нарушает осмотическую резистентность мембран бактерий, доказано его бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Haemophilus*, *Klebsiella pneumoniae*). В некоторых исследованиях был отмечен возможный эффект полимиксина В в отношении *Ureaplasma urealyticum* при локальном применении, но эти данные требуют подтверждения в дополнительных исследованиях.

Нистатин (100 000 МЕ в 1 капсуле) является полиеновым антибиотиком с фунгицидным и фунгистатическим действием, обусловленным связыванием эргостерола цитоплазматической мембраны грибов; эффективен в отношении *Candida* spp., *Torulopsis* spp., *Histoplasmosis capsulatum*, *Coccidioides* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Blastomyces*.

Препарат Полижинакс может назначаться для лечения неспецифических бактериальных вагинитов, а также грибковых вагинитов, осложненных вторичной инфекцией. Как уже отмечалось, многие работы последних лет свидетельствуют о полимикробной природе неспецифического вагинита, сочетающегося в 50–60% с грибковым поражением влагалища. После исключения специфической инфекции – гонореи, хламидиоза, трихомонадного кольпита и др., Полижинакс может найти широкое применение при воспалительных заболеваниях влагалища. Важно, что препарат можно применять во время беременности, так как он практически не всасывается с поверхности слизистой оболочки и не обладает системным действием. Показанием для применения Полижинакса является неспецифический воспалительный процесс вульвы и влагалища с присоединением кандидоза или без такового у женщин во время беременности, в послеродовой период и у гинекологических больных (по 1 капсуле в течение 6–12 дней).

За почти 50-летний период применения Полижинакса в мире накопился большой опыт, который требует осмысления и систематизации. С этой целью рассмотрены опубликованные к настоящему моменту результаты исследований, в которых оценивалась эффективность компонентов препарата Полижинакс *in vitro* и эффективность и безопасность его применения в оригинальных клинических исследованиях для лечения неспецифического (аэробного) вагинита и/или вульвовагинального кандидоза и/или смешанного вагинита.

*На данный момент существует 92 опубликованные работы в виде статей и отчетов, а также материалов, размещенных на интернет-ресурсах. 69 статей опубликованы на русском языке, 23 – на французском, английском, немецком и болгарском языках. Вышеперечисленные научные публикации выполнены в 7 странах Европы: во Франции (n=12), Германии (n=1), Македонии (n=1), Болгарии (n=7), Белоруссии (n=1), Украине (n=9) и России (n=61). Большая часть исследований посвящена лечению неспецифических бактериальных и/или кандидозных, а также смешанных вульвовагинитов. По теме данного обзора выполнено 6 работ, которые посвящены изучению *in vitro* антибактериального действия компонентов Полижинакса.*

Оценка эффективности компонентов препарата Полижинакс в исследованиях *in vitro* и *ex vivo*

Антибактериальное и противовоспалительное действие

Обширный обзор посвящен исследованию *in vitro*, проведенному в лаборатории Nosocotech (Франция) по изучению активности трех антибиотиков – неомидина сульфата, полимиксина В сульфата и нистатина, как в отдельности, так и в комбинации на примере широко используемых в гинекологической практике препаратов – Полижинакса и Тержинана (различных производителей) к 17 видам бактерий и штаммов грибов рода *Candida* [25]. Препарат Тержинан, произведенный во Франции, существует в двух разных составах. Так, *Тержинан, зарегистрированный во Франции, содержит комбинацию нистатина, неомидина сульфата и метронидазола. Тержинан же, зарегистрированный в России, вместо метронидазола содержит тернидазол, и, кроме того, в его состав входит глюкокортикоид (преднизолон).*

Эффективность изучаемых препаратов была исследована в отношении следующих штаммов микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* *meti-S* (MSSA), *Staphylococcus aureus* *meti-R* (MRSA), *Streptococcus A*, *Streptococcus B*, *Enterococcus hirae*, *Corynebacterium amycolatum*, *Gardnerella vaginalis*.

Большинство этих штаммов бактерий, а также штаммы дрожжей *Candida albicans* и *Candida glabrata* были получены из патологических образцов тканей.

Спектр действия Полижинакса был в целом идентичен таковому Тержинана, за исключением *Gardnerella vaginalis*, что объясняется наличием метронидазола в составе Тержинана, зарегистрированного во Франции, и тернидазола в Тержинане, зарегистрированном в России. Однако не было выявлено действия Тержинана на *S. aureus*, стрептококки и энтерококки, а клиницист должен помнить, что при БВ в качестве возбудителей также могут обнаруживаться бактерии (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus B*, *Escherichia coli* и *Proteus*).

Во Франции было проведено также сравнительное исследование *ex vivo* (т.е. в живой ткани, перенесенной из организма в искусственную внешнюю среду) на экспериментальной модели воспалительного процесса с использованием живой культуры слизистой оболочки десны человека, гистологически сходной со слизистой оболочкой влагалища, в сравнении с контрольным раствором [26]. Оценивался противовоспалительный эффект препаратов Полижинакс и двух составов препарата Тержинан (Франция, Россия) путем биохимического исследования – количественного анализа содержания провоспалительных цитокинов: интерлейкина-8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Воспалительные изменения в изучаемых образцах ткани были смоделированы при помощи добавления в культуру субстанции Р – нейромедиатора, вызывающего отек тканей и расширение сосудов, и липолисахаридов (гранулоцитарного фактора воспаления).

Авторами обнаружен сопоставимый эффект всех трех изучаемых препаратов по сравнению с контрольным раствором: концентрация ИЛ-8, как и концентрация ФНО- α , значительно снизилась, хотя при использовании препарата Тержинан (Франция) это снижение было менее выраженным [26]. Важный вывод, который можно сделать из полученных данных: наличие кортикостероида в вагинальном лекарственном препарате не усиливает его противовоспалительный эффект при вагинитах.

Сочетанное антибактериальное и антимикотическое воздействие

А.М. Савичева и соавт. [27] в исследовании *in vitro* оценили действие Полижинакса на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщин репродуктивного возраста. В исследование были включены 163 штамма микроорганизмов: *Candida albicans* (10 штаммов), *Escherichia coli* (14 штаммов), *Citrobacter* spp. (14 штаммов), *Klebsiella* spp. (11 штаммов), *Proteus* spp. (16 штаммов), *Pseudomonas aeruginosa* (10 штаммов), *Haemophilus* spp. (10 штаммов), *Streptococcus agalactiae* (11 штаммов), *Streptococcus* spp. (14 штаммов), *Enterococcus* spp. (11 штаммов), *Staphylococcus aureus* (18 штаммов), *Staphylococcus saprophyticus* (5 штаммов), *Lactobacillus* spp. (19 штаммов). Авторы использовали суточные культуры бактерий, выращенные в специальных жидких питательных средах для дрожжеподобных грибов, для лактобацилл и для факультативных анаэробных бактерий.

Все изучаемые штаммы *Candida albicans* оказались чувствительны к Полижинаксу как без разведения, так и в разведении в изотоническом растворе натрия хлорида 1:10, 1:100 и 1:1000. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности нистатина, входящего в состав Полижинакса, для лечения ВВК.

Также было изучено влияние Полижинакса на 75 штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных у женщин с неспецифическим вагинитом. Препарат без разведения и в разведении 1:10 (т.е. в концентрации 0,1) оказывал 100% эффект на все изучаемые грамотрицательные микроорганизмы, при том, что в клинической практике препарат вводится во влагалище в виде капсулы, а значит, исходно в более концентрированном виде. Результаты оценки чувствительности грамотрицательных микроорганизмов к Полижинаксу очень важны, поскольку продолжается активный поиск препаратов, эффективных в отношении, например, семейства энтеробактерий, так как именно эти микроорганизмы являются частыми возбудителями неспецифических вульвовагинитов. Кроме того, в настоящее время описаны случаи выявления резистентности грамотрицательных бактерий к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам [28, 29].

Грамположительные бактерии также в 100% случаев были чувствительны к антибиотикам, входящим в состав Полижинакса в неразведенном состоянии, за счет бактерицидного эффекта. В разведении 1:10 число чувствительных штаммов микроорганизмов оставалось высоким – от 90,9% до 100%. Следует отметить, что *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus saprophyticus* оказывались высокочувствительными к препарату даже в разведении 1:100 [27].

Важно подчеркнуть, что все 19 штаммов *Lactobacillus* spp. были резистентны к антибактериальным препаратам, входящим в состав Полижинакса, даже в самой низкой концентрации.

Авторы исследования пришли к следующим выводам:

- На основании результатов проведенного исследования *in vitro* по оценке действия Полижинакса на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщин репродуктивного возраста, установлено, что грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus* spp.) и грамположительные бактерии (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*) высокочувствительны к антибактериальным компонентам в составе Полижинакса.
- Дрожжеподобные грибы рода *Candida* чувствительны к нистатину, который входит в состав Полижинакса.
- Лактобациллы, выделенные из влагалища женщин репродуктивного возраста, резистентны к Полижинаксу, даже в самой низкой концентрации.

Изолированное антимикотическое воздействие

Как уже отмечалось выше, в последние годы неуклонно растет распространенность ВВК, и его удельный вес в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища достигает 30–45% [16, 17]. Хотя в большинстве случаев заболевание связано со штаммами *Candida albicans*, у 15% пациенток обнаруживаются штаммы *Candida non-albicans* (например *Candida glabrata*) [18]. Согласно результатам некоторых исследований, ВВК, вызванный *Candida non-albicans*, становится все более распространенным [30], что может быть обусловлено чрезмерным бесконтрольным применением низкодозированных азолов [31]. Некоторые исследователи показали, что осложненные случаи ВВК (острая или рецидивирующая инфекция как следствие иммунных нарушений или диабета), вызванные *Candida non-albicans*, тяжело вылечить препаратами на основе имидазола из-за сниженной чувствительности этих штаммов к данному классу антимикотиков [31, 32]. Полиеновый антимикотик нистатин был предложен в качестве альтернативы имидазолу для лечения осложненного ВВК, вызванного штаммами *Candida non-albicans*, и рекомендован в качестве препарата первого выбора для лечения хронического ВВК, вызванного *C. glabrata* [33].

К сожалению, имеется только несколько доступных данных о чувствительности различных разновидностей *Candida spp.* к воздействию отдельных противогрибковых препаратов, особенно разновидностей *Candida non-albicans*, которые менее восприимчивы к лечению имидазолами. Тем более интересными представляются данные исследования Choukri и соавт. [34], целью которого было определение в условиях *in vitro* профиля чувствительности большого числа недавно выделенных клинических штаммов *Candida spp.* к наиболее часто назначаемым для лечения ВВК локальным азоловым антимикотикам (эконазол, миконазол, клотримазол), а также к полиеновому антимикотику нистатину с определением минимальной ингибирующей концентрации (МИК) этих веществ. Показатель МИК₉₀ означает подавление роста 90% выделенных клинических штаммов грибов рода *Candida*. В этом исследовании для изучения были выделены следующие штаммы *Candida*: 113 штаммов *C. albicans*, 54 штамма *C. glabrata*, 11 штаммов *C. krusei*, 11 штаммов *C. tropicalis* и 11 штаммов *C. parapsilosis*. Все три азоловых антимикотика демонстрировали МИК₉₀ значения 0,06 мг/л в отношении штаммов *C. albicans*, в то время как для штаммов *Candida non-albicans* значения МИС₉₀ варьировали в диапазоне от 0,5 до 8 мг/л, от 1 до 4 мг/л и от 0,12 до 4 мг/л для эконазола, миконазола и клотримазола соответственно. Таким образом, все три имидазольных препарата обладали сходной значительной эффективностью против штаммов *C. albicans* (МИК₉₀ 0,06 мг/л), однако она была в 2–133 раза выше по сравнению с активностью в отношении *C. non-albicans*. У нистатина выявлена высокая стабильная противогрибковая активность (МИК₉₀ 4 мг/л), сходная в отношении штаммов *C. albicans* и *C. non-albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*).

Результаты этого исследования *in vitro* [34] подтверждают стойкую чувствительность *C. albicans* к наиболее часто применяемым локальным антимикотикам и могут служить аргументом в пользу лечения ВВК, вызванного разновидностями *C. non-albicans*, с помощью альтернативных имидазолам препаратов, в частности нистатина. Наиболее важное значение может иметь использование нистатина именно при поражении штаммами *C. non-albicans* с более высоким уровнем резистентности к препаратам на основе имидазола [35].

Сопутствующее позитивное воздействие на лактобациллы

Баланс вагинальной экосистемы определяется биопленкой (Biofilms) лактобактерий, защищающей слизистую влагалища от проникновения микроорганизмов, которые обычно отсутствуют в вагинальной микрофлоре или носят субдоминантный характер. Отдельные антибактериальные средства для локального применения могут вмешиваться в рост лактобацилл, ухудшая дисбаланс вагинальной микрофлоры. Согласно такому показателю, как минимальное ингибирующее разведение (minimum inhibitory dilution, MID), некоторые лекарственные средства, особенно комбинированные продукты, могут подавлять рост ≥ 1 штамма лактобактерий в концентрациях, обнаруживаемых в слизистой оболочке влагалища после их применения в обычной дозировке. Поэтому сохранение равновесия микрофлоры влагалища должно быть ключевым критерием отбора препарата для антибактериальной терапии. Лечение вагинальной инфекции должно устранять болезнетворные микроорганизмы, сохраняя лактобациллы, что позволяет предотвратить рецидив полностью излеченного заболевания (relapse) или обострение вяло текущего заболевания (recurrence).

Цель исследования *in vitro* Neut и соавт. [36] состояла в определении чувствительности нормальных штаммов лактобактерий (*L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii*) к 17 лекарственным препаратам (антисептикам, антибиотикам и противогрибковым веществам), обычно используемым по отдельности или в комбинации для локального лечения инфекционного вагинита.

Авторы доказали отсутствие ингибирующего влияния на изучаемые штаммы лактобацилл нистатина в комбинации с антибиотиками, входящими в состав препарата Полижинакс. Чтобы достичь отрицательного эффекта на лактобактерии, потребовалась бы концентрация, в 2–8 раз превышающая предполагаемую вагинальную концентрацию после локального применения этого препарата. В исследовании Neut и соавт. [36] из 17 протестированных препаратов (Тержинан, Гино-Дактарин (Миконазол), Клион Д и др.) Полижинакс оказывал наименьшее воздействие на 3 изучаемых штамма лактобацилл (*L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii*) [36] (Рис. 4).

Авторы исследования пришли к следующим выводам:

- большинство локальных препаратов для лечения вагинитов могут подавлять рост лактобацилл (*L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii*), усиливая дисбаланс вагинальной микрофлоры;
 - из 17 протестированных препаратов для локального лечения вагинальных инфекций только Полижинакс сохраняет рост всех трех основных штаммов лактобацилл;
 - при выборе локальной терапии вагинальных инфекций следует принимать во внимание необходимость сохранения нормальной микрофлоры влагалища.
- На основании приведенных выше результатов *in vitro* и *ex vivo* можно сделать следующие заключения:
- Грамотрицательные бактерии (*Esherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*) высокочувствительны к антибактериальным компонентам, входящим в состав Полижинакса;
 - Грамположительные бактерии (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*) высокочувствительны к антибактериальным компонентам, входящим в состав Полижинакса;
 - Дрожжеподобные грибы рода *Candida* обладают высокой чувствительностью к нистатину;
 - Лактобациллы, выделенные из влагалища женщин репродуктивного возраста, резистентны как к отдельным компонентам (неомицину, полимиксину В и нистати-

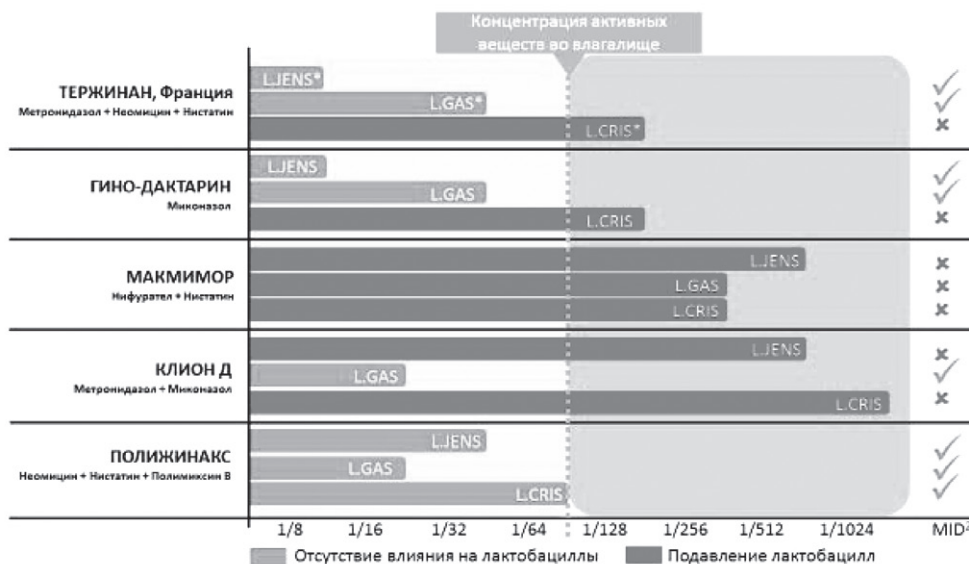


Рис. 4. Воздействие различных антибиотиков, антисептиков и антимикотиков на рост нормальных штаммов лактобактерий

ну), так и к их комбинации в составе комплексного препарата Полижинакс в самой низкой концентрации;

- Полижинакс обладает противовоспалительным эффектом, выражающимся в снижении уровней маркеров воспаления ИЛ-8 и ФНО-α;
- Присутствие кортикостероида в комплексном вагинальном препарате не усиливает его противовоспалительный эффект.

Таким образом, Полижинакс продемонстрировал *in vitro* высокую эффективность в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных бактерий, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста, а также против дрожжеподобных грибов рода *Candida*, в том числе *Candida non-albicans*. Крайне важно, что препарат не оказывает отрицательного влияния на вагинальные лактобактерии и поэтому может быть рекомендован для лечения различных вагинальных инфекций.

Клиническая эффективность и безопасность применения Полижинакса у небеременных женщин репродуктивного возраста

Оригинальные клинические исследования

1. Многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование (В.Н. Серов) по изучению эффективности Полижинакса для лечения неспецифического и грибкового вагинита проводилось в 10 городах России с участием 320 больных, использовавших Полижинакс по 1 капсуле на ночь в течение 12 дней, контрольную группу составили 320 женщин, получавших плацебо [37]. В процессе лечения значительное субъективное улучшение к 9-му дню приема Полижинакса отметили 96% больных. У всех пациенток уменьшились жалобы на боль, зуд, чувство жжения, а также на выделения из влагалища. При гинекологическом осмотре отмечалось улучшение состояния слизистой оболочки влагалища – уменьшение отечности и гиперемии. Только у 12 больных (4%) не отмечалось положительной динамики по субъективным ощущениям пациенток и по объективным клиническим показателям. Пациентки в группе плацебо при контрольном осмотре в 20% случаев отметили ухудшение состояния, выразившееся в усилении лейкореи, зуда, жжения в области наружных половых органов и влагалища.

Резюмируя полученные результаты, авторы оценили *клинико-бактериологическую эффективность препарата для лечения всех изучаемых вагинитов как высокую, поскольку процент выздоровления составил: при неспецифическом вагините 100%, при кандидозном вагините 87,6% и при смешанном бактериальном / кандидозном вагините 92,3%*. Переносимость препарата была хорошей, побочных и неблагоприятных реакций не отмечено. Таким образом, авторы пришли к заключению, что вагинальные капсулы Полижинакс эффективны для лечения неспецифических бактериальных и кандидозных вагинитов [37].

2. Кира и соавт. в 2007–2009 гг. провели многоцентровое рандомизированное сравнительное контролируемое исследование эффективности и безопасности Полижинакса по сравнению с Тержиномом при лечении неспецифического (аэробного) вагинита [38]. Исследование проведено в соответствии с международными нормативами и правилами надлежащей клинической практики GCP.

Авторы оценивали клиническую (степень уменьшения объективных и субъективных симптомов) и микробиологическую эффективность терапии указанными лекарственными препаратами у пациенток с АВ. Кроме того, они изучали скорость исчезновения воспаления влагалища, функциональную активность эпителия влагалища, влияние препаратов на состояние нормальной микрофлоры влагалища по окончании терапии и проводили оценку качества жизни до и после терапии АВ.

Для решения поставленных задач были обследованы и получили лечение 60 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) с диагнозом АВ, из которых 1-я группа (n=30) получала Полижинакс в виде вагинальных капсул 1 раз в сутки в течение 12 дней, а 2-я группа (сравнительная, n=30) – вагинальные таблетки Тержинана 1 раз в сутки в течение 10 дней. В процессе лечения (через 2–3 дня; 2-й визит) и после его окончания (через 30 дней; 3-й визит) для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии изучали клинические признаки и симптомы АВ, такие, как гиперемия, отек, болезненность, наличие/отсутствие патологических выделений; выполняли рН-метрию содержимого влагалища, аминотест и отбор проб влагалищной жидкости из заднего свода для микроскопических и культуральных исследований. Посевы для бактериологической оценки получали не позднее

Сравнительный анализ микрофлоры на 0-1, 2 и 3 визитах в двух группах

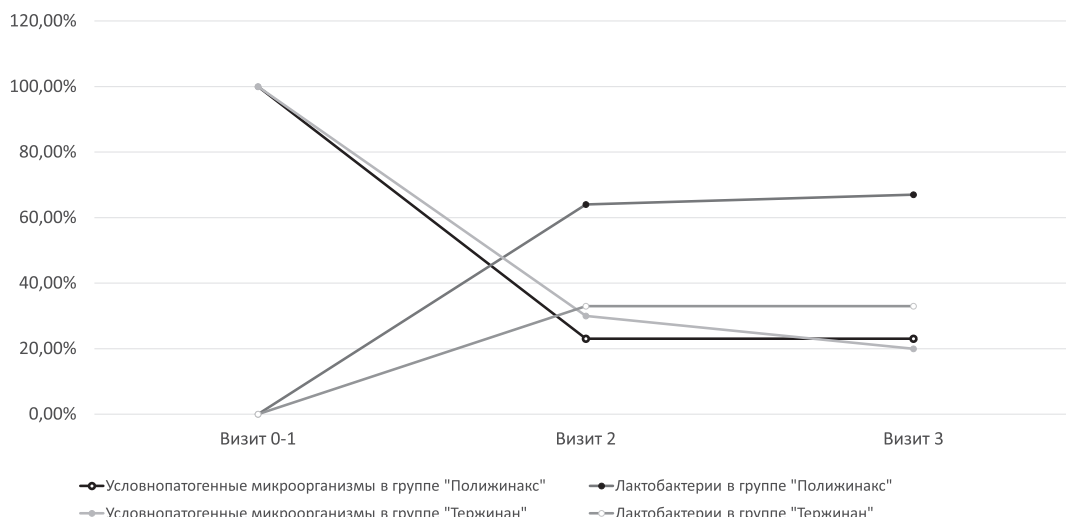


Рис. 5. Динамика микрофлоры влагалища в процессе лечения Полижинаксом и Тержинаном у больных с аэробным вагинитом

чем за 3 дня до начала лечения. Оценка функциональной активности эпителия влагалища проводилась по двум параметрам: ШИК-реакция и результаты кольпоцитологического исследования [38].

В результате проведенного исследования была установлена сопоставимая эффективность Полижинакса и Тержинана в отношении условно-патогенных микроорганизмов – возбудителей АВ (Рис. 5). Улучшение состояния микрофлоры отмечалось и по отношению к лактобактериям, которые были обнаружены у всех больных изучаемых групп, однако обращает внимание статистически достоверная разница в долговременных эффектах изучаемых препаратов на 2-ом и особенно на 3-ем визитах, когда лактобациллы преобладали у 18 (60,0%) больных в группе Полижинакса и только у 9 (30,0%) больных в группе Тержинана. Это различие между группами свидетельствует о лучшем состоянии микробиоценоза влагалища после лечения Полижинаксом в сравнении с Тержинаном.

Через месяц после окончания лечения интенсивная ШИК-реакция, свидетельствующая о высокой функциональной активности эпителия влагалища, отмечена у 30 (100,0%) больных в группе Полижинакса и у 26 (86,6%) женщин в группе Тержинана. Несмотря на то что разница между группами не была статистически достоверной из-за недостаточной выборки, выявлена тенденция более медленного восстановления функциональной активности влагалищного эпителия в группе Тержинана, что может быть связано с иммуносупрессивным действием преднизолона на эпителий влагалища. Однако это предположение требует дополнительных исследований и доказательных подтверждений.

Достоверные различия в динамике восстановления микрофлоры и функциональной активности эпителия, наиболее ярко проявившиеся в отдаленный после лечения период, свидетельствуют о том, что у Тержинана может отмечаться иммуносупрессивное влияние на слизистую оболочку эпителия и микробиоценоз влагалища. Для выявления истинных причин и механизмов влияния глюкокортикоидов на эпителий влагалища при вагинитах необходимы дополнительные экспериментальные и клинические исследования.

После лечения качество жизни пациенток в целом улучшилось в каждой из изучаемых групп. Однако по показателю

«жизнеспособность» в группе Тержинана существенных изменений не было обнаружено, тогда как в группе Полижинакса наблюдалась статистически достоверная положительная динамика ($p=0,001$).

По мнению Кира и соавт., полученные результаты показали, что Полижинакс [38]:

- обладает высокой эффективностью при лечении аэробного (неспецифического) вагинита, ВВК и смешанных вагинитов, достигающей в зависимости от этиологии заболевания 95–100%;
- является эффективным антибактериальным средством в отношении условно-патогенных микроорганизмов – возбудителей АВ;
- не оказывает иммуносупрессивного действия на эпителий влагалища, благодаря чему восстановление функциональной активности эпителиального покрова после курса лечения Полижинаксом происходит быстрее, чем после лечения комбинированным препаратом, содержащим кортикостероидный компонент;
- является препаратом первой линии для лечения АВ.

После лечения Полижинаксом наблюдается существенное улучшение показателей качества жизни пациенток. Отмечено минимальное количество нежелательных явлений (<3%) и высокая комплаентность.

3. Целью исследования Радзинского и соавт. была оценка эффективности и комплаентности применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, у женщин репродуктивного возраста [24]. В исследование были включены 36 женщин репродуктивного возраста с диагнозами «аэробный вульвовагинит» и «смешанный вульвовагинит». Исследование выполнено в соответствии с международными нормативами и правилами GCP. Критериями включения в исследование являлись: возраст женщин от 18 до 45 лет, отсутствие специфических возбудителей или микроорганизмов с доказанной резистентностью к Полижинаксу: *Neisseria gonorrhoeae*, *Tr. vaginalis*, *Chlamydia anaerobia*, *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В); отсутствие беременности; отсутствие указаний на наличие аллергии к антибиотикам/ингредиентам препарата Полижинакс, который назначался по 1 капсуле интравагинально перед сном в течение 12 дней.

На начальном этапе исследования (0-й визит) участницы исследования были стратифицированы по следующим клиническим признакам: наличие и характер выделений, зуд, боль, жжение, гиперемия слизистых оболочек, а также по результатам лабораторных анализов: рН-метрия и полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном масштабе времени.

Эффективность терапии оценивали по клиническим данным, результатам расширенной кольпоскопии, рН-метрии, состоянию микробиоценоза влагалища путем определения основных групп условно-патогенных микроорганизмов методом количественной ПЦР, что позволило объективно оценить влияние препарата Полижинакс на рН влагалищной среды и титр лактобактерий.

При динамическом контроле отмечена нарастающая положительная динамика изменения клинической картины и субъективных ощущений (изменение характера выделений, уменьшение и исчезновение раздражения, зуда, жжения): уже через 24 часа после начала приема препарата улучшение отмечали 9 (25%) пациенток, а через 48 часов – 16 (44,4%). Таким образом, уже в течение первых двух суток после начала лечения у большинства пациенток отмечалось клиническое улучшение. К моменту окончательной оценки эффективности применения препарата на 12-е сутки от начала лечения ни одна пациентка не предъявляла жалоб на зуд и жжение.

Согласно данным микробиологического исследования, перед началом лечения во влагалищном микробиоме были представлены: *Candida albicans* – у 24 (66,7%) пациенток; *Streptococcus* spp. – у 17 (47,2%); *Enterobacterium* spp. – у 4 (11,1%); *Staphylococcus* spp. – у 3 (8,3%); *Ureaplasma* spp. – у 7 (19,4%) пациенток. У 14 (38,9%) пациенток одновременно выявлены два или три возбудителя, т.е. отмечался смешанный вагинит. Под влиянием препарата Полижинакс произошла полная элиминация аэробной и грибковой микрофлоры (Рис. 6). Важно отметить, что наряду с элиминацией факультативно-анаэробной флоры препарат не оказывал влияния на уровень *Lactobacillus* spp. по данным ПЦР-диагностики. Значительное снижение рН влагалищной среды у 97,2% пациенток после лечения создает оптимальные условия для роста лактобактерий, что совпадает с мнением Е.Ф. Киры и соавт. [38].

В данном исследовании применение препарата Полижинакс не вызвало нежелательных явлений и характеризовалось высокой комплаентностью.

Авторы пришли к заключению, что патогенетически обоснованное назначение комбинации двух антибиотиков широкого спектра действия и антимикотика позволяет проводить эффективное поливалентное лечение без негативного воздействия антибиотиков на нормальную микрофлору влагалища. Воздействию избирательно на факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), Полижинакс не вызывает элиминации *Lactobacillus* spp., способствует подавлению роста аэробной, грибковой микрофлоры и созданию оптимальных условий для роста собственной лактофлоры, обеспечивая колонизационную резистентность вагинального биотопа, коррекцию биохимических параметров влагалищной среды (восстановление оптимальных значений рН) и повышая общую эффективность лечения.

Таким образом, на основании полученных клинических данных обоснована эффективность 12-дневного курса лечения как наиболее оптимального для элиминации возбудителей и снижения частоты рецидивов. Полижинакс является препаратом выбора для лечения вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, у пациенток репродуктивного возраста.

4. Полимикробный характер инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела женских половых органов

и необходимость использования локальных препаратов с широким спектром противомикробного действия способствовали проведению исследования Озолина и соавт. (n=70) [39]. Целью исследования явилось сравнение эффективности применения геля Метрогил Плюс (с метронидазолом и клотримазолом), который назначали согласно инструкции интравагинально по 5 г (1 полный аппликатор) 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 5 дней (n=35, 1-я группа) и вагинальных капсул Полижинакс (1 раз в сутки перед сном в течение 6 дней) (n=35, 2-я группа) после малых гинекологических операций для профилактики инфекционных осложнений. У всех пациенток (n=70) дважды выполнены бактериоскопическое, бактериологическое исследование и ПЦР-диагностика передающихся половым путем инфекций: при поступлении в стационар до плановой операции и на 10-е сутки после операции после проведенного профилактического лечения.

Если опираться только на бактериоскопию мазков из цервикального канала и со стенки влагалища, которая входит в российский стандарт обследования пациенток, поступающих в стационар для плановой внутриматочной операции, можно полагать, что пациентки не имеют влагалищной инфекции в случае отрицательного результата. Однако дополнительное углубленное обследование с помощью бактериологического исследования и ПЦР-диагностики часто выявляет носителей бактериальной и смешанной бактериально-микозной инфекции, протекающей латентно до операции, но повышающей степень инфекционного риска и воспалительных осложнений у гинекологических больных после операции.

При бактериологическом исследовании до малой гинекологической операции достоверных различий между пациентками 1-й и 2-й групп не было выявлено: роста микрофлоры не отмечалось соответственно у 71,4 и 79,3% пациенток (p>0,05). Тем не менее, авторы обнаружили сочетанную инфекцию у каждой третьей пациентки в обеих группах, что делает вполне оправданным назначение антибактериальной терапии с профилактической целью. В контрольных бактериологических посевах из цервикального канала на 10-е сутки после операции выявлены достоверные различия показателей роста микрофлоры, который отсутствовал у 79,3% пациенток 1-й группы (Метрогил Плюс) и у 94,3% женщин 2-й группы (Полижинакс) (p<0,05) [39].

Таким образом, в результате проведенного профилактического лечения в течение 2 недель наблюдения за больными после малых гинекологических операций в обеих группах не было обнаружено случаев воспалительных осложнений. Однако у пациенток первой группы, получавших интравагинально гель Метрогил Плюс, риск развития осложнений был значимо выше, так как, несмотря на проведенное лечение, латентная инфекция сохранялась у этих пациенток достоверно чаще, чем у пациенток, получавших комбинированный препарат Полижинакс. Кроме того, частота нежелательных реакций была достоверно выше у пациенток 1-й группы по сравнению с пациентками 2-й группы, к тому же гель Метрогил Плюс надо было согласно инструкции принимать два раза в сутки в отличие от Полижинакса.

5. Выполненное во Франции открытое проспективное исследование проводилось с целью оценки эффективности и безопасности локального лечения препаратом, объединяющим два антибактериальных и одно противогрибковое средство (Полижинакс) у пациенток с клиническими симптомами инфекционного вагинита [21]. В задачи исследования входили: сравнение клинических и микробиологических показателей до и после 12-дневного курса терапии; подтверждение активности препарата Полижинакс в отношении определенных патогенных агентов; изучение переносимости препарата. После взятия вагинальных образцов для микробиологических исследований сразу было начато лечение По-

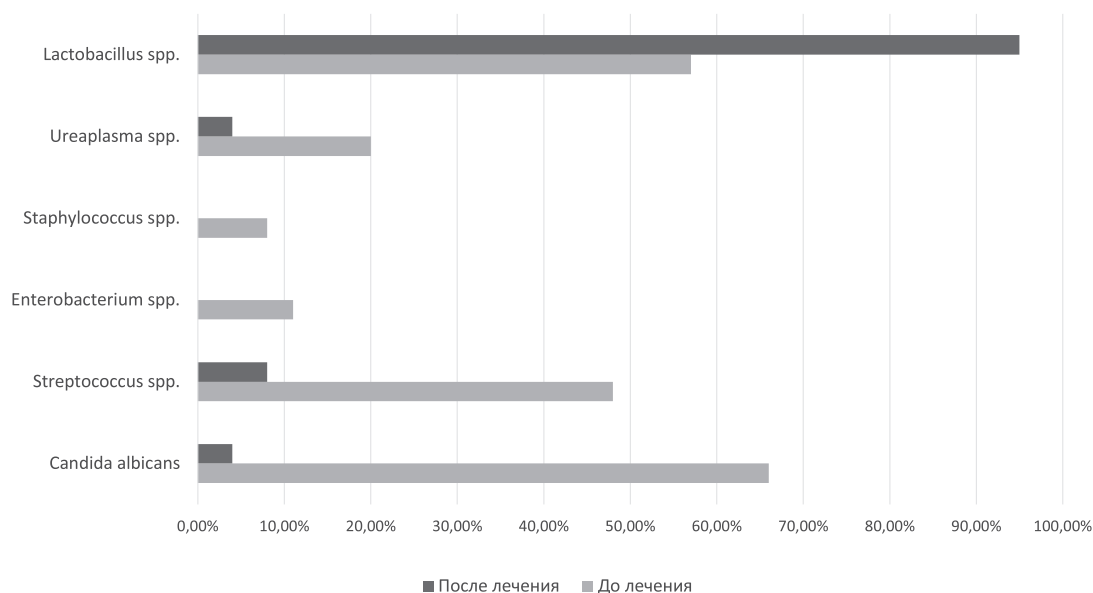


Рис. 6. Результаты микробиологического исследования у обследованных пациенток до и после лечения Полижинаксом [24]

лижинаксом в обычной дозировке (1 вагинальная капсула перед сном в течение 12 дней) еще до получения результатов. Второй вагинальный образец был взят в конце лечения. Главный критерий эффективности – полная излеченность или улучшение клинических признаков и симптомов по данным исследователей.

Из 169 пациенток, отвечающих клиническим критериям вагинита, в анализ эффективности лечения были включены данные 93 пациенток (средний возраст 33,1 года). В этом исследовании наиболее часто (в 72% случаев) в качестве патологического агента выявлялись грибы рода *Candida*. Однако у 34% пациенток вагинит ассоциировался либо только с бактериальной (в 6% случаев), либо с микст-инфекцией. Поэтому использование лекарственных средств широкого спектра действия в качестве препаратов первой линии терапии у больных с вагинитом представляется патогенетически обоснованным.

Лечение было клинически успешным у 97,8% пациенток по данным исследователей и в 95,7% случаев по мнению пациенток. Уровень микробиологической эффективности лечения составил 81,3% независимо от этиологии заболевания (ВВК, бактериальный или смешанный вагинит). Лечение хорошо переносилось пациентками, несмотря на наличие локального воспаления перед началом лечения.

Учитывая этиологическое разнообразие вагинитов у участниц данного исследования, его результаты свидетельствуют

об эффективности продукта в тройной комбинации (нистагин, неомицин и полимиксин В) в качестве первоочередной локальной терапии КВВ, бактериального или смешанного вагинитов. Широкий спектр действия препарата обеспечивает высокую клиническую эффективность при выявлении самых часто встречающихся микроорганизмов при диагностировании вагинитов. Высокая эффективность в отношении *Candida* spp. является ценным качеством препарата, особенно когда клиницист сталкивается с неустойчивой чувствительностью к азолам штаммов *Candida non-albicans*. По мнению Bohbot и соавт., в клинической практике комбинация действующих веществ в составе Полижинакса подходит для эмпирического лечения вагинита, при отсутствии возможности получения или в ожидании микробиологических результатов.

В результате авторы сделали следующие выводы [21]:

- Исследование показало высокую эффективность препарата Полижинакс для лечения вагинитов (нормализация клинических показателей наблюдалась у 97,8% пациенток).
- Высокая эффективность данного препарата подтверждена результатами микробиологических исследований.
- Подтверждена высокая эффективность препарата Полижинакс для лечения пациенток с вагинитами смешанной этиологии (в условиях ассоциации бактериальной и грибковой инфекции).

Группа	Общая эффективность	Минимально	Максимально	P**
Общий массив	89,49	67	100	0,001
Аэробный вагинит	96,8	95	100	0,05
Кандидоз	78,87	74,5	87,6	0,05
Смешанный вагинит	89,67	88	92,3	0,05
Микробиологическая эффективность	87,14	73,6	92	0,01
Контрольная группа	67,75	57	90	0,001

Рис. 7. Сводные результаты эффективности Полижинакса по сравнению с группой контроля

**По сравнению с группой контроля

- Доказанная клиническая эффективность дает основания рекомендовать Полижинакс для использования в качестве золотого стандарта лечения вагинитов на любом этапе диагностики и терапии заболевания.
- В исследовании подтверждена безопасность применения и хорошая переносимость данного лекарственного препарата.

Широкий спектр действия препарата Полижинакс охватывает основных возбудителей бактериальных и грибковых вагинитов. Полижинакс показал высокую эффективность в отношении штаммов *C. albicans* и особенно в отношении штаммов *C. non-albicans*, устойчивых к азолам (в т.ч. к флуконазолу). В отличие от пероральных препаратов, местное лечение дает возможность избежать развития резистентности патологической микрофлоры. Полижинакс не угнетает нормальную флору влагалища и не нарушает ее баланс. Благодаря своим характеристикам он является препаратом выбора для местной терапии вагинитов. В особенности это касается тех случаев, когда по ряду причин лечение необходимо начать незамедлительно, до получения результатов микробиологического исследования.

В ходе V Общероссийской конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, 16–18 ноября 2017 г.) проф. Е.В. Кира привел сводные результаты высокой эффективности Полижинакса при аэробном и смешанном вагинитах (до 100%), обусловленные оптимальной комбинацией входящих в состав препарата компонентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительная распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов – одна из наиболее актуальных проблем гинекологии [1]. По данным современных исследователей, частота выявления неспецифических инфекционных заболеваний влагалища достигает 30% в общей структуре заболеваний женских половых органов. Повышение распространенности неспецифического (аэробного) бактериального вагинита, вульвовагинального кандидоза и их комбинации в виде смешанных инфекций позволяет отнести их к тем инфекциям, адекватное лечение которых приобретает особую значимость для сохранения репродуктивного здоровья женщин.

Образование различных бактериальных и бактериально-грибковых ассоциаций микроорганизмов в вагинальном биоценозе приводит к формированию сложного комплекса неотчетливых клинических проявлений, что затрудняет установление диагноза. Неправильная диагностика и неадекватное лечение могут приводить к повышению частоты рецидивов

вагинальной инфекции и способствуют затяжному течению заболевания.

Несмотря на появление на отечественном фармацевтическом рынке все большего числа препаратов для лечения и профилактики вульвовагинальных инфекций для локального применения, один из первых зарегистрированных в России препаратов – Полижинакс не потерял своей значимости. Выбор в пользу этого препарата позволяет опираться на большой массив накопленных данных, отражающих его высокую эффективность и безопасность для лечения и профилактики вульвовагинальных инфекций у женщин репродуктивного возраста. Важное значение может иметь использование нистатина при поражении штаммами *C. non-albicans* с более высоким уровнем резистентности к препаратам на основе имидазола.

«Идеальное» лечение должно быть направлено на восстановление нормального баланса вагинальной микрофлоры и поддержание здорового равновесия ее бактериальных компонентов. Назначение комбинации двух антибиотиков широкого спектра действия и антимиотика в составе Полижинакса является патогенетически обоснованным и позволяет проводить эффективное поливалентное лечение без негативного воздействия антибиотиков на нормальную микрофлору влагалища. Полижинакс не вызывает элиминации *Lactobacillus* spp., способствует подавлению роста аэробной, грибковой микрофлоры и созданию оптимальных условий для роста собственной лактофлоры, обеспечивая колонизационную резистентность вагинального биоценоза, коррекцию биохимических параметров влагалищной среды (восстановление оптимальных значений pH) и повышая общую эффективность лечения. Восстановление собственной лактофлоры, повышение функциональной активности эпителия влагалища способствуют профилактике рецидивов вагинальной инфекции, восстанавливает естественную резистентность влагалища к инфекции и обеспечивает долговременную защиту от реинфекции. Низкая частота побочных эффектов при стандартном назначении, хорошая переносимость лечения и высокая комплаентность также имеют немаловажное значение [38, 24].

К преимуществам этого препарата клиницист может отнести также простоту и удобство применения, отсутствие абсолютных противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости отдельных компонентов и I триместра беременности), возможность применения у больных с экстрагенитальной патологией, у подростков и женщин в постменопаузе. Локальный путь введения лекарственных средств позволяет снизить фармакологическую нагрузку на организм женщины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 944 с.
2. Esim BE, Kars B, Karsidag AY, Karadeniz BI, et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis Arch Gynecol Obstet 2010;282(5): 515–519.
3. Mylonas I, Bergauer F. Diagnosis of vaginal discharge by wet mount microscopy: a simple and underrated method. Obstet Gynecol Surv. 2011 Jun;66(6):359–68
4. Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. Sci Trans Med 2012; May 2;4(132):132ra52.
5. Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, et al. The changing landscape of the vaginal microbiome. Clin Lab Med. 2014;34:747-61.
6. Jasarevic E, Howerton CL, Howard CD, Bale TL. Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain. Endocrinology 2015;156:3265-76.
7. Oh HY, Seo SS, Kong JS, et al. Association between obesity and cervical microflora dominated by *Lactobacillus* in Korean women. J Clin Microbiol 2015;53:3304-9.
8. Brotman RM, He X, Gajer P, et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. BMC Infect Dis 2014;14:471.
9. Hay P, Donders G, Giraldo P, Leparigneur JP. Key Opinions in Medicine. New Perspectives in the Diagnosis and Treatment of Vaginal Infections. Obstet Gynaecol 2017;2(1). <http://keyopinions.info/downloads/new-perspectives-diagnosis-treatment-vaginal-infections/>
10. Олина А.А. Неспецифические инфекционные заболевания влагалища (медико-социальные, этиологические, клинико-диагностические особенности): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2009. 24 с.
11. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. BJOG 2002;109:34–43.
12. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2013;209(6):505–23.
13. Zozaya-Hinchliffe M, Lillis R, Martin DH, Ferris MJ. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. J Clin Microbiol 2010;48(5):1812–9.
14. Donders GG, Ruban K, Bellen G. Selecting anti-microbial treatment of

- aerobic vaginitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2015 May;17(5):47.
15. Liang Q, Li N, Song S, et al. High-dose nifuratel for simple and mixed aerobic vaginitis: A single-center prospective open-label cohort study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Oct;42(10):1354–1360.
 16. CDC. MMWR Vulvovaginal candidiasis Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2010;59:61–3.
 17. Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis *Lancet* 2007;369:1961–717.
 18. Paulitsch A, Weger W, Ginter-Hanselmayer G, et al. A 5-year (2000–2004) epidemiological survey of *Candida* and non-*Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. *Mycoses* 2006;49:471–5.
 19. Donders GG, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Vereecken A, et al. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):872–878.
 20. Sobel JD, Subramanian C, Foxman B, et al. Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15(2):104–108.
 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. Landers DV, Wiesenfeld HC, Heine RP, et al. Predictive Value of the Clinical Diagnosis of Lower Genital Tract Infection in Women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1004–1008.
 23. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С., Буянова Н.В. Современные аспекты коррекции дисбиотических нарушений в гинекологической практике. *Акуш и гин* 2013;2:72–76.
 24. 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;1:45–48.
 25. Сравнительная оценка активности составляющих препаратов Полижинакс и Тержинан in vitro. Медицинские аспекты здоровья женщины. Специальный выпуск. Инфекции в акушерстве и гинекологии. 2012:22–24.
 26. Boisnik S, Branchet MC. Оценка противовоспалительного эффекта препарата Полижинакс. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012;4(56): 22–28.
 27. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Оценка действия Полижинакса на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщин, в опыте in vitro. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 4:104–107.
 28. Nolewajka-Lasak I, Rajca M., Kamiński K, et al. Antibiotic sensitivity of Enterobacteriaceae isolated from women vagina and uterine cervix. *Med Dosw Mikrobiol* 2003; 55(4):351–356.
 29. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006;119: 6 (Suppl 1):20–28.
 30. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, et al. Survey of vaginal flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol* 2008;46:1501–3.
 31. Richter SS, Galask RP, Messer SA, et al. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases *J Clin Microbiol* 2005;43:2155–62.
 32. Donders GG, Bellen G, Mendling W. Management of recurrent vulvovaginal candidosis as a chronic illness. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:306–21.
 33. Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS; European IUSTI. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. *J STD AIDS* 2011;22:4211–9.
 34. 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;24:303–307.
 35. Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:253–73.
 36. Neut C, Verrière F, Nelis HJ, Coenye T. Topical Treatment of Infectious Vaginitis: Effects of Antibiotic, Antifungal and Antiseptic Drugs on the Growth of Normal Vaginal Lactobacillus Strains. *Open J Obstet Gynecol* 2015;5:173–180.
 37. Серов В.Н. Лечение неспецифических бактериальных и грибковых кольпитов Полижинаксом. *Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов* 2001;1: 64–67.
 38. 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 тержинаном. *Журнал акушерства и женских болезней* 2010;LIX (5):127–135.
 39. Озолина Л.А., Лапина И.А., Бондаренко К.Р. Профилактика инфекционных осложнений малых гинекологических операций. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2016;15(1):16–20.

ПОЛІЖИНАКС

Склад: 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

Показання. Лікування вагітиту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 дб, профілактичний курс – 6 дб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.