

+++++
+++++
+++++
+++++
+++++
+++++

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, П.Р. АБАКАРОВА

СМЕШАННЫЕ ВАГИНИТЫ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

V.N. PRILEPSKAYA, P.R. ABAKAROVA

MIXED VAGINITIS: CLINIC, DIAGNOSIS AND ALGORITHM OF TREATMENT WITH COMBINED DRUGS

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow

Дефиниции

Смешанный вагинит (СВ) – воспалительное заболевание влагалища, вызванное как минимум двумя патогенами [1].

Кодирование по Международной классификации болезней [1]

N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы.

При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95–B98).

N76.0 Острый вагинит.

Вагинит: Без дополнительных уточнений (БДУ). Вульвовагинит: БДУ. Острый.

N76.1 Подострый и хронический вагинит.

Вульвовагинит: хронический, подострый.

N76.2 Острый вульвит.

N76.3 Подострый и хронический вульвит.

Эпидемиология

В последнее время частота СВ значительно возросла: за период с 2010 по 2021 гг. отмечен рост с 4,4 до 59,1% [2].

Qi W. et al. провели систематический обзор литературы по изучению СВ за последние 10 лет и опубликовали его в ноябре 2021 г. [2]. Авторы обнаружили в ряде исследований данные о высокой частоте

+++++
+++++
+++++
+++++



те сочетания возбудителей аэробного вагинита — аэробов и анаэробов: 18,2% [Fan A. et al., 2013], 26,7% [Jahic M. et al., 2013], 42,8% [Liang Q. et al., 2016] и 54,9% [Wang Z.L. et al., 2016]. Обращает на себя внимание увеличение пропорции сочетания аэробно-анаэробной флоры в структуре СВ [2–5].

Особенности смешанного вагинита

Еще в начале XXI в. было принято считать, что СВ — это сочетание бактериально-грибково-трихомонадной инфекции, которое наиболее часто выявлялось у женщин еще 20 лет назад [6]. Сейчас ситуация и представление о СВ изменились. Современный систематический обзор литературы от 2021 г. показал, что за последние 10 лет возросла частота сочетания возбудителей аэробного вагинита (аэробов) и бактериального вагиноза (анаэробов), в сравнении с другими СВ [2].

Последние клинические рекомендации по проблеме вагинитов (2021) официально закрепили термин «смешанный вагинит» применительно к воспалительным заболеваниям влагалища, вызванным несколькими патогенами [1].

СВ предполагает одновременное присутствие ≥ 2 типов возбудителей, что способствует выраженному нарушению вагинальной микробиоты и появлению более сложного сочетания вагинальных симптомов и признаков [2].

СВ — это так называемый «терапевтический челлендж». При СВ возбудители объединяются в полимикробные ассоциации, и при этом они могут как бы «защищать» друг друга от антибактериальной терапии с межвидовыми воздействиями отдельных микроорганизмов, с антагонизмом и синергизмом бактерий в пределах биотопа. В этой связи формируется резистентность к стандартной антибактериальной терапии. При СВ, как следствие этого, формируется негативное влияние определенных ассоциаций микроорганизмов на местный иммунитет и подавление собственной микрофлоры влагалища. В этой связи наблюдаются более тяжелое течение вагинита и его более выраженная симптоматика [2–5].

Все это определяет необходимость особого отношения клиницистов именно к смешанному аэробно-анаэробному вагиниту, который по своей симптоматике в целом мало отличается от аэробного вагинита. В частности, хотелось бы отметить, что для СВ более характерно сочетание таких симптомов, как зуд, жжение, диспареуния. Вместе с тем, при клиническом исследовании картина может быть атипичной и соответствовать аэробному вагиниту. При этом 3 из 4 критериев Амсея, характерных для бактериального вагиноза, как правило, могут отсутствовать. Вместе с тем, при микроскопическом исследовании отделяемого из влагалища определяются одновременно, и лейкоцитоз, характерный в целом для вагинита, и «ключевые клетки», характерные для бактериального вагиноза. В связи с этим клиницисты нередко испытывают сложности при выборе метода лечения и затрудняются при выборе тактики ведения пациенток в целом — что же лечить: бактериальный вагиноз или аэробный вагинит? Элиминировать аэробов или анаэробов?

В последние годы появились данные о превалировании аэробов над анаэробами в патогенезе смешанного аэробно-анаэробного вагинита. Каждому клиницисту в целом понятно, что основой для постановки диагноза вагинита любой этиологии является наличие или отсутствие воспаления, но вместе с тем не менее важно учитывать характер дисбиотических изменений [7]. Бактериальный вагиноз, как правило, не вызывает дизурических явлений и не характеризуется зудом, жжением или гиперемией, не характерна для него и лейкоцитарная реакция в вагинальном мазке [8]. Это связано с увеличением содержания интерлейкина-1, который обладает выраженным противовоспалительным эффектом, ввиду чего прерывается процесс формирования иммуновоспалительной реакции [9].

Кроме того, анаэробы способны продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты, подавляющие выработку провоспалительных цитокинов, прерывая формирование иммуновоспалительной реакции [7].

Клиническая картина

Клиническая картина СВ может быть атипичной и напоминать клиническую картину, характерную для определенного типа вагинита. Вместе с тем нередко она характеризуется одновременным наличием 2 или более потенциальных характеристик различных форм вагинита.

При смешанном аэробно-анаэробном вагините характерны жалобы на «рыбный запах», влагалищные выделения, при гинекологическом исследовании наблюдаются симптомы выраженного воспаления

слизистой оболочки влагалища. Следует обращать внимание на особенности выделений из половых путей (цвет, консистенция, запах) и симптомы (зуд и жжение во влагалище) [2].

Для СВ весьма характерно частое рецидивирование патологического процесса, обусловленное взаимодействием сообщества микроорганизмов, что оказывает значительное влияние на иммунную систему организма и затрудняет лечение [2].

Диагностика

Симптомы СВ могут быть нетипичными и различаться у различных пациенток, что, к сожалению, может приводить к ошибочному диагнозу [2].

Хотелось бы отметить ключевые моменты диагностики СВ:

- оценка жалоб пациентки;
- гинекологическое исследование;
- РН-метрия вагинального отделяемого;
- микроскопия мазка с окраской по Граму;
- комплексное исследование микрофлоры урогенитального тракта методом ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор);
- исключение инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Принципы лечения смешанного вагинита

1. Элиминация возбудителей вагинита – аэробов, т.к. они запускают воспалительный процесс и способствуют прогрессированию течения вагинита [7].

2. Воздействие на аэробов препаратом с максимально широким спектром действия.

3. Использование антибиотиков с бактерицидным действием, эффективных против большинства бактерий кишечной группы [10].

4. Применение препаратов, не влияющих на нормальную микробиоту влагалища [10].

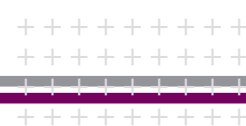
5. Использование препаратов локального действия, создающих благоприятные условия для последующего восстановления нормоценоза влагалища.

В арсенале клинициста на сегодняшний день имеется достаточный арсенал комбинированных препаратов для лечения смешанных форм вагинита, которые, «как правило» назначаются эмпирически. Их можно условно классифицировать по содержанию в них антибиотиков.

Таблица. Состав наиболее часто применяемых в клинической практике препаратов для лечения вагинитов [11, 12]

Препарат	Полижинакс	Тержинан	Эльжина	Таржифорт	Нео-пенотран/ Нео-пенотран форте	Клион Д	Метромикон- Нео	Гайномакс	Гексикон/ Флуомизин
Состав									
Количество антибиотиков в составе	2	1	1	1	-	-	-	-	-
Антибиотик в составе	Неомицин + полимиксин В	Неомицин	Неомицин	Хлорамфеникол	-	-	-	-	-
Действие антибиотика	Бактерицидное	Бактерицидное	Бактерицидное	Бактериостатическое	-	-	-	-	-

Как видно из таблицы, только Полижинакс содержит в своем составе 2 антибиотика, что отличает его от других препаратов для местного лечения СВ, зарегистрированных в РФ [11].



Не вызывает сомнений, что при выборе терапии СВ наиболее целесообразным является применение комбинированных лекарственных средств с широким спектром действия, к которым относится Полижинакс, отличающийся тем, что он содержит два бактерицидных антибиотика (неомицин и полимиксин В), что позволяет воздействовать на устойчивые грамотрицательные бактерии, в частности, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* [13].

Два антибактериальных компонента Полижинакса обеспечивают синергичное действие, направленное на элиминацию возбудителей вагинита [14]. Полимиксин В воздействует на грамотрицательные бактерии [13], а неомицин – на грамположительные и грамотрицательные бактерии [15]. Помимо двух основных компонентов препарата, в его состав также входит нистатин – полиеновый противогрибковый антибиотик, активный в отношении *Candida non-albicans* [16].

В международном многоцентровом исследовании PRISM (2019), проводимом в 4 европейских странах, отмечена высокая клиническая эффективность Полижинакса, особенно при смешанном вагините аэробно-анаэробной этиологии, составляющая 88% [17].

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» проводилась клинико-лабораторная оценка эффективности терапии препаратом «Полижинакс» у 37 пациенток в возрасте 18–49 лет (средний возраст $29,0 \pm 2,3$ года) с вульвовагинитами бактериальной и смешанной этиологии. Все пациентки были обследованы с применением клинических (анамнез, жалобы, гинекологический осмотр, расширенная кольпоскопия) и лабораторных (бактериоскопическое, бактериологическое исследования, ПЦР-диагностика для исключения ИППП) методов исследования. Обследование пациенток проводили до начала терапии Полижинаксом и через 10 дней после окончания лечения [18].

При первом обращении женщины предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей 33 (89%); зуд и жжение в области вульвы и влагалища – 22 (59%), дискомфорт при половом контакте – 9 (24%), дизурические расстройства – 7 (19%) пациенток. При гинекологическом исследовании и расширенной кольпоскопии у всех пациенток были выявлены гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища той или иной степени выраженности. При микробиологическом исследовании аэробный вагинит диагностирован у 21 (57%) пациентки, смешанный вагинит – у 16 (43%). Полижинакс в качестве монотерапии назначался по 1 капсуле интравагинально на ночь в течение 12 дней, при этом системная противовоспалительная и антимикотическая терапия на фоне лечения Полижинаксом не проводилась.

Эффективность лечения оценивалась по следующим показателям:

- общее состояние и самочувствие пациенток;
- клинические данные (данные анамнеза и гинекологического осмотра);
- результаты бактериоскопического исследования.

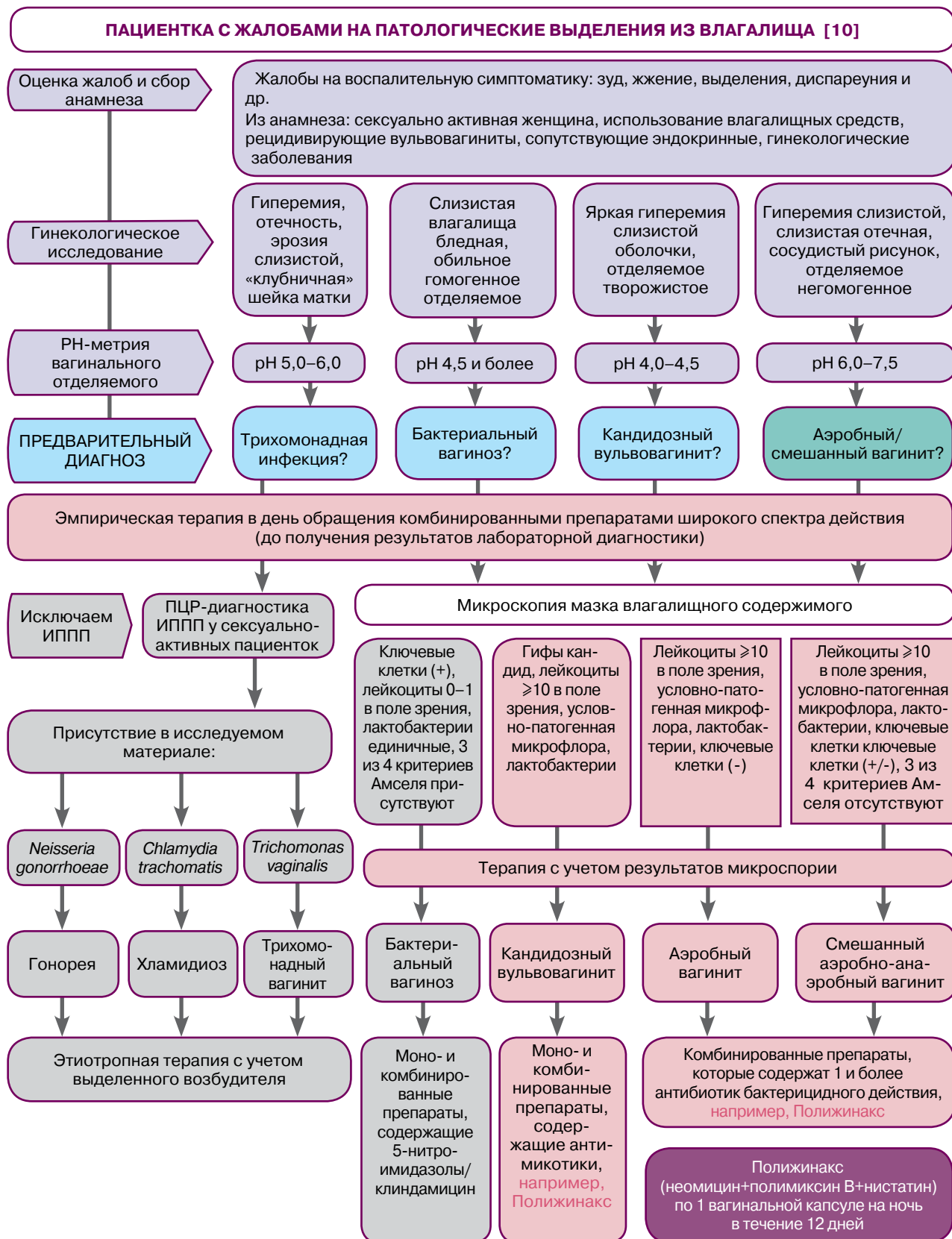
Результаты обследования после лечения свидетельствовали об улучшении общего состояния пациенток и купировании симптомов вагинита у абсолютного большинства (92%) женщин. Выявлено изменение клинической картины и субъективных ощущений (изменение характера белей, уменьшение раздражения, зуда, жжения). По данным гинекологического исследования, у пациенток улучшилось состояние слизистой влагалища (уменьшились ее отечность и гиперемия). Отмечен положительный бактериологический эффект препарата – у большинства пациенток выявлено подавление патогенной микрофлоры, в том числе и грибов рода *Candida* (по данным бактериоскопии). Побочные реакции на фоне терапии препаратом «Полижинакс» не отмечены ни в одном случае. Таким образом, данные клинико-лабораторного исследования свидетельствовали об эффективности лечения препаратом «Полижинакс», которая составила при аэробном вагините 95%, при СВ – 88% [18].

В исследовании, выполненном под руководством В.Е. Радзинского и соавт. в 2016 г., проведена оценка эффективности и комплаентности препарата «Полижинакс» при лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой у женщин репродуктивного возраста, в режиме реального времени [19]. Была доказана его высокая эффективность, особенно при СВ. Установлено, что Полижинакс не только не снижает титр собственных лактобактерий, но и увеличивает его (+38%). Более того, у подавляющего большинства пациенток (97,2%) происходит восстановление физиологических значений pH влагалища [10].

В связи с увеличением частоты вульвовагинитов в целом и их смешанной формы, трудностями диагностики и лечения, наряду с недостаточной эффективностью терапии, следует подчеркнуть особую значимость комбинированных препаратов широкого спектра действия с доказанной эффективностью, в частности, препарата «Полижинакс», отличающегося тем, что он в своем составе содержит 2 антибиотика.

В заключение представляем предлагаемый нами алгоритм диагностики и лечения СВ.

Алгоритм диагностики и лечения пациенток с патологическими выделениями из влагалища [1, 10]



Литература/References

1. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы. 2021. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines. Inflammatory diseases of the cervix, vagina and vulva. 2021. (in Russian)].
2. Qi W., Li H., Wang C., Li H., Zhang B., Dong M., Fan A., Han C., Xue F. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 759795. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.759795>.
3. Lohse M.B., Gulati M., Johnson A.D., Nobile C.J. Development and Regulation of Single- and Multi-Species *Candida Albicans* Biofilms. *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16(1): 19-31. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.107>.
4. Fan A., Yue Y., Geng N., Zhang H., Wang Y., Xue F. (J). Aerobic Vaginitis and Mixed Infections: Comparison of Clinical and Laboratory Findings. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 287(2): 329-35. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2571-4>.
5. Liang Q., Li N., Song S., Zhang A., Li N., Duan Y. High-Dose Nifuratel for Simple and Mixed Aerobic Vaginitis: A Single-Center Prospective Open-Label Cohort Study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016; 42(10): 1354-60. <https://doi.org/10.1111/jog.13052>.
6. Прилепская В.Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения. *Гинекология.* 2000; 2(2): 57-9. [Prilepskaya V.N. Features of infectious processes of the lower genital tract. Possibilities of therapy with drugs for local use. *Gynecology.* 2000; 2(2): 57-9. (in Russian)].
7. Кузнецова И.В., Шух Е.В. Аэробный вагинит: терминологические новости и выбор эмпирической терапии. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2016; 9(33): 57-62. [Kuznetsova I.V., Shikh E.V. Aerobic vaginitis: terminological news and the choice of empirical therapy. *Status Praesens. Gynecology, obstetrics, infertile marriage.* 2016; 9(33): 57-62. (in Russian)].
8. Kumar B., Gupta S. Sexually Transmitted Infections. 2nd ed. Elsevier Health Sciences; 2012.
9. Baron E.J., Miller J.M., Weinstein M.P., Richter S.S., Gilligan P.H. et al. Executive summary: a guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) (a). *Clin Infect Dis.* 2013; 57(4): 485-8. <https://doi.org/10.1093/cid/cit441>.
10. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.; 2019. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women. М.; 2019. (in Russian)].
11. <https://grls.rosminzdrav.ru> ИМП лекарственных препаратов Полижинакс, Тежинан, Эльжина, Нео-Пенотран, Нео-Пенотран Форте Л, Таржифорт, Клион Д, Метромикон-Нео, Гайномакс, Гексикон, Флуомизин. [IMP of medicines Polizhinax, Terzhinan, Elzhina, Neo-Penotran, Neo-Penotran Forte L, Targifort, Klion D, Metromicon-Neo, Gainomax, Hexicon, Fluomizin].
12. Ipsos Healthcare, PrIndex «Мониторинг назначений ЛП». 1-й квартал 2021. [Ipsos Healthcare, PrIndex "Monitoring of pharmaceutical appointments". 1st quarter 2021. (in Russian)].
13. Poirel L., Jayol A., Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30(2): 557-96. <https://doi.org/10.1128/CMR.00064-16>.
14. Кира Е.Ф., Савичева А.М. Обзор международных и российских научных данных об использовании Полижинакса для лечения и профилактики неспецифического (аэробного), кандидозного и смешанного вагинитов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 18(2): 52-64. [Kira E.F., Savicheva A.M. A review of international and Russian scientific data on the use of polygynax for the treatment and prevention of patients with nonspecific (aerobic), vulvovaginal candidiasis, and mixed vaginitis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018; 18(2): 52-64. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush201818252-64>.
15. Krause K.M., Serio A.W., Kane T.R., Connolly L.E. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016; 6(6): a027029. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>.
16. Wang F.-J., Zhang D., Liu Z.-H., Wu W.-X., Bai H.-H., Dong H.-Y. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility of vulvovaginal *Candida* isolates in China. *Chin Med J (Engl).* 2016; 129(10): 1161-5. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.181964>.
17. Bohbot J.M., Goubard A., Aubin F., Mas Y., Coattantec E., Lucas N., Verrière F. PRISM study: Comparison of a nystatin-neomycin-polymyxin B combination with miconazole for the empirical treatment of infectious vaginitis. *Med Mal Infect.* 2019; 49(3): 194-201. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.01.011>.
18. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможность применения комплексных препаратов в лечении вульвовагинитов полимикробной этиологии. Акушерство и гинекология. 2012; 4: 8-11. [Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. The possibility of using complex drugs in the treatment of vulvovaginitis of polymicrobial etiology. *Obstetrics and Gynecology.* 2012; 4: 8-11. (in Russian)].
19. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С., Зыков Е.В. Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(1): 84-8. [Radzinskiĭ V.E., Ordians I.M., Pobedinskaja O.S., Zykov E.V. Experience with Polygynax used in the treatment of vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016; 16(1): 84-8. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616184-88>.

Сведения об авторах:

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, руководитель научно-поликлинического отделения, НИИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, президент Международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии», +7(903)109-72-05, vprilepskaya@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Абакарова Патимат Рашиевна, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, НИИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, abakarova2002@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Vera N. Prilepskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Merited Scholar of the Russian Federation, Head of the Scientific Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OGP, Ministry of Health of Russia, President of the International Public Organization "Association for Cervical Pathology and Colposcopy", vprilepskaya@mail.ru, 4 Ac. Oparin str., Moscow, 117997, Russia.
Patimat R. Abakarova, PhD, Researcher at the Scientific and Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OGP, Ministry of Health of Russia, abakarova2002@mail.ru, 4 Ac. Oparin str., Moscow, 117997, Russia.

Препараты для местной терапии вагинита^{1, 2}

	Содержит 2 антибиотика	Содержит 1 антибиотик			Не содержит антибиотиков
Названия препаратов	Полижинакс	Тержинан	Эльжина	Таржифорт	Нео-пенотран Нео-пенотран форте Клион Д Гайномакс
Количество антибиотиков в составе	2	1	1	1	—
Антибиотик в составе	Неомицин и Полимиксин В	Неомицин	Неомицин	Хлорамфеникол	—
Действие антибиотика	Двойное бактерицидное	Бактерицидное	Бактерицидное	Бактериостатическое	
Активность в отношении самых частых возбудителей вагинита: Г(-) бактерий, в том числе E.coli, Klebsiella pneumoniae ⁴	++ Двойное усиленное действие*	+	+	+	—
Действие на мультирезистентные Г(-) бактерии: Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.	+	—	—	—	—

* Двойное усиленное действие за счет 2 антибиотиков Неомицин и Полимиксин В²

Только Полижинакс содержит:

- 2 антибиотика и обеспечивает двойное бактерицидное действие в отношении возбудителей вагинита^{2**}
- Полимиксин В, действующий на мультирезистентные грамотрицательные бактерии^{3**}

**среди оригинальных препаратов.



1. <https://grls.rosminzdrav.ru> ИМП лекарственных препаратов: Полижинакс, Тержинан, Эльжина, Нео-Пенотран, Нео-Пенотран Форте, Таржифорт, Клион Д, Гайномакс.

2. В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, О.С. Побединская, Е.В. Зыков. Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016(1): 84–88.

3. Laurent Poirel, Aurélie Jayol, Patrice Nordmann, Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes, Journal of clinical Microbiology, April 2017, Volume 30, Issue 2.

4. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С., Буянова Н.В., Современные аспекты коррекции дисбиотических нарушений в гинекологической практике, Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение, 2013, №2.