

Эффективность и приемлемость системной энзимотерапии в комплексном лечении вульвовагинита, вызванного условно-патогенными микроорганизмами. Результаты рандомизированного исследования

В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова[✉], П.Р. Абакарова, А.Е. Донников, А.Т. Уруймагова

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

Аннотация

Обоснование. Самыми распространенными, изучаемыми и все равно вызывающими много вопросов заболеваниями являются вульвовагинальные инфекции. Установлено, что наличие нарушения соотношения представителей микробиоты влагалища не всегда ведет к развитию патологии, поскольку развитие и исход заболевания во многом зависят от состояния макроорганизма, включая состояние иммунной системы. На сегодняшний день единственным методом оценки состояния локального иммунитета остается микроскопия мазка с подсчетом числа лейкоцитов. Альтернативой подсчету числа лейкоцитов может служить оценка иммунологических показателей (например, транскрипционный профиль генов цитокинов). Комплексный подход к оценке состояния микробиоценоза (соотношение лактобактерий и условно-патогенных микроорганизмов), локального мукозального иммунитета с учетом индивидуальных генетических особенностей пациенток и микроорганизмов позволяет оптимизировать методы лечения вагинитов. Одним из способов повышения эффективности лечения и профилактики рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии является метод системной энзимотерапии, основанный на комплексном воздействии специально подобранной комбинации энзимов растительного и животного происхождения на ключевые физиологические и патофизиологические процессы в организме.

Цель. Изучить клинический эффект и влияние комбинированной терапии антибиотиком и лекарственным препаратом, включающим комплекс ферментов растительного и животного происхождения (Вобэнзим[®]), на состояние микробиоты влагалища, экспрессию генов цитокинов и частоту рецидивов у пациенток с вульвовагинитом бактериальной этиологии.

Материалы и методы. В открытое одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное исследование включены 88 пациенток в соответствии с критериями включения. После рандомизации пациенток на 2 группы основная группа получала комбинированную терапию (клиндамицин крем 2% вагинальный и лекарственный препарат Вобэнзим[®]), пациентки группы сравнения – только стандартную терапию (клиндамицин крем 2% вагинальный). Определены краткосрочные и долгосрочные конечные точки. Первичные конечные точки включали оценку жалоб и динамику количества лейкоцитов в мазках, окрашенных по Граму, и частоту рецидивов; вторичные конечные точки заключались в изучении динамики индекса воспаления, результатов оценки состояния микробиоты влагалища методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием набора реагентов «Фемофлор 16» и микробиологического исследования.

Результаты. При сочетанном применении препарат Вобэнзим[®] потенцирует антибактериальные свойства клиндамицина, снижает индекс воспаления, способствует росту представителей нормальной микробиоты влагалища *Lactobacillus* spp., препятствует активации роста условно-патогенных микроорганизмов и, как результат, предотвращает рецидивы вульвовагинита.

Заключение. Полученные результаты подтверждают обоснованность использования комбинированной терапии (антибиотик + препарат Вобэнзим[®]) для повышения эффективности терапии и поддержания нормоценоза.

Ключевые слова: вульвовагинит, микробиота влагалища, условно-патогенная микрофлора, неспецифический вагинит, системная энзимотерапия, Вобэнзим

Для цитирования: Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Донников А.Е., Уруймагова А.Т. Эффективность и приемлемость системной энзимотерапии в комплексном лечении вульвовагинита, вызванного условно-патогенными микроорганизмами. Результаты рандомизированного исследования. Гинекология. 2024;26(3):200–209. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202867

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Межевитинова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mejevitinova@mail.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ. E-mail: v_prilepская@oparina4.ru

Абакарова Патимат Рапиевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: p_abakarova@oparina4.ru

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов, врач клин. лабораторной диагностики Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Уруймагова Ада Тимуровна – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru

[✉] **Elena A. Mezhevitinova** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepская@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Patimat R. Abakarova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: p_abakarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8243-5272

Andrey E. Donnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-3504-2406

Ada T. Uruimagova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5650-3377

The effectiveness and acceptability of systemic enzyme therapy in the complex treatment of vulvovaginitis caused by opportunistic microorganisms: Open-label single-center prospective comparative randomized study

Vera N. Prilepskaya, Elena A. Mezhevitina[✉], Patimat R. Abakarova, Andrey E. Donnikov, Ada T. Uruymagova

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Vulvovaginal infections are the most common, studied, and still causing many questions. It has been established that the disturbance of the ratio of the vaginal microbiota components does not always lead to a disorder since the development and outcome of the disorder largely depend on the state of the macroorganism, including the state of its immune system. To date, the only method for assessing the state of local immunity is smear microscopy with counting leukocytes. An alternative to leukocyte counting is the assessment of immunological parameters (e.g., the transcriptional profile of cytokine genes). An integrated approach to assessing the state of microbiocenosis (the ratio of lactobacilli and opportunistic pathogens) and local mucosal immunity, considering the individual genetic characteristics of patients and microorganisms, makes it possible to optimize treatment methods for vaginitis. One of the ways to increase the effectiveness of treatment and prevention of the recurrence of infectious and inflammatory diseases in gynecology is systemic enzyme therapy based on the complex effect of a specially selected combination of plant and animal origin enzymes on key physiological and pathophysiological processes in the body.

Aim. To study the clinical effect and the effect of combined therapy with an antibiotic and a medicinal product, including a complex of enzymes of plant and animal origin (Wobenzym) on the state of the vaginal microbiota, the expression of cytokine genes, and the recurrence rate in patients with bacterial vulvovaginitis.

Materials and methods. An open-label, single-center, prospective, comparative, randomized study enrolled 88 patients according to inclusion criteria. After randomization of patients into 2 groups, the main group received combination therapy (clindamycin vaginal cream 2% and Wobenzym), and patients of the comparison group received standard therapy only (clindamycin vaginal cream 2%). Short-term and long-term endpoints were defined. The primary endpoints included the assessment of symptoms, the change over time of the number of leukocytes in Gram-stained smears, and the recurrence rate; the secondary endpoints were the study of the change over time of the inflammation index, the results of the assessment of the state of the vaginal microbiota by real-time quantitative polymerase chain reaction using the Femoflor 16 reagent kit and a microbiological study.

Results. When used in combination, Wobenzym potentiates the antibacterial properties of clindamycin, reduces the inflammation index, promotes the growth of the normal microbiota of the vagina (*Lactobacillus* spp.), prevents the growth of opportunistic microorganisms and, as a result, prevents the recurrence of vulvovaginitis.

Conclusion. The results support the use of combination therapy (antibiotic + Wobenzym) to improve the effectiveness of therapy and maintain normocenosis.

Keywords: vulvovaginitis, vaginal microbiota, opportunistic microflora, nonspecific vaginitis, systemic enzyme therapy, Wobenzym

For citation: Prilepskaya VN, Mezhevitina EA, Abakarova PR, Donnikov AE, Uruymagova AT. The effectiveness and acceptability of systemic enzyme therapy in the complex treatment of vulvovaginitis caused by opportunistic microorganisms: Open-label single-center prospective comparative randomized study. *Gynecology*. 2024;26(3):200–209. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202867

Введение

Вульвовагинальные инфекции являются одними из наиболее распространенных, изучаемых и вызывающих много вопросов заболеваний [1]. За последнее десятилетие интерес к проблеме инфекционных процессов не только не уменьшился, но и значительно возрос в связи с устойчивым увеличением их распространенности, неэффективностью терапии и частыми рецидивами.

Сегодня мы знаем, что одним из ключевых аспектов поддержания здоровья женской репродуктивной системы и снижения риска инфекционных и воспалительных заболеваний является здоровая микробиота влагалища. Сохранение стабильности вагинального микробиома определяется двумя основными факторами: состоянием микробиоты и иммунной системы. У здоровых женщин репродуктивного возраста вагинальная микробиота представлена разнообразными аэробными и анаэробными микроорганизмами, причем лактобациллы обычно являются доминирующим видом, обеспечивая высокий уровень противомикробной защиты. Считается, что преобладание *Lactobacillus* spp. на уровне 80–95% от общего состава микробиоты влагалища является ключевым фактором для поддержания здоровья нижних отделов репродуктивного тракта. Одновременно условно-патогенные микроорганизмы должны составлять не более 10% общего состава. В состав микробиоты влагалища входит свыше 400 видов микроорганизмов, включая бактерии, вирусы и грибы [2]. Нарушение баланса между физиологической и условно-патогенной микрофлорой может привести к дисбиотическим состояниям, таким как

бактериальный вагиноз, аэробный вагинит и кандидозный вульвовагинит. Эти состояния являются частой причиной обращения к врачу и могут способствовать развитию воспалительных заболеваний и их осложнений, таких как дисплазия шейки матки, бесплодие, преждевременные роды и низкая масса тела новорожденного [3–5].

В последних рекомендациях Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (2023 г.) вульвовагинальные инфекции классифицируются как бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, трихомонадный вульвовагинит, аэробный/десквамативный вагинит. Редкими состояниями считаются цитолитический вагиноз и вульвовагинальная атрофия [6]. Десквамативный вагинит впервые упомянут в 1965 г. [7], а в 2002 г. описан аэробный вагинит [8]. Считается, что снижение количества *Lactobacillus* spp. и избыточный рост аэробных бактерий, таких как стрептококки группы В, кишечная палочка и золотистый стафилококк, играют роль в патогенезе этих состояний. Согласно данным Европейского отделения Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем, до сих пор не ясно, являются ли десквамативный и аэробный вагинит отдельными состояниями или представляют собой разные аспекты одного процесса. Однако для практических целей эти состояния объединены в одну категорию. Несмотря на то, что аэробный вагинит характеризуется изменениями в микробиоте влагалища и воспалением, инфекционная природа этого процесса пока не доказана. Кроме того, выраженность дисбиоза не коррелирует с выраженностью воспалительного ответа. По-видимому, дисбаланс в составе микробиоты

влагалища может быть вызван не только избыточным ростом бактерий, но и недостаточной реакцией иммунной системы [8–10]. Таким образом, предполагается, что развитие воспалительной реакции происходит не столько из-за вида патогенов, сколько из-за их способности преодолевать защитные барьеры слизистой влагалища. Это может привести к повреждению эпителиальных клеток, проникновению возбудителей в ткани, формированию местной воспалительной реакции, образованию биопленок, хронизации процесса и неэффективности лечения.

Известно, что влагалищный локальный иммунитет включает в себя как врожденные, так и адаптивные защитные механизмы. Воспаление играет ключевую роль в работе иммунной системы, борясь с патогенными микроорганизмами и способствуя восстановлению поврежденных тканей. Воспалительный процесс осуществляется через различные компоненты, включая активирующие и воспринимающие системы, распространение сигнала и активацию эффекторных клеток [11]. Влагалищный врожденный иммунитет включает разнообразные физические, химические и клеточные компоненты [12]. Химические компоненты включают молекулярные фрагменты и рецепторы распознавания образов, взаимодействующие с молекулярными фрагментами, ассоциированными с повреждениями, а также ассоциированными с патогеном, для активации адаптивного иммунитета [13]. Клеточный компонент состоит из различных иммунных клеток, таких как нейтрофилы, макрофаги, NK-клетки и дендритные клетки [14]. Клеточно-опосредованный иммунный ответ репродуктивной сферы женщины в отношении чужеродных агентов обеспечивается натуральными киллерами (NK-клетками), клетками Лангерганса, которые располагаются в параэпителиальном слое эпителия влагалища и шейки матки и являются антигенпрезентирующими для Т-лимфоцитов [10, 11, 15]. Нейтрофилы являются основными клетками, которые сосредотачиваются в месте инфекции, участвуя в воспалительной реакции [16]. Дендритные клетки играют важную роль в связи между врожденным и адаптивным иммунитетом и отвечают за память иммунной системы [17]. Адаптивная иммунная система включает иммуноглобулины и разнообразные клеточные компоненты, эффекторные В-клетки, CD4+ и CD8+ Т-клетки, а также Т-хелперы и регуляторные Т-клетки [18].

Часто при воспалительных процессах наблюдается повышение уровня интерлейкина (ИЛ)-1 β , который в 4–10 раз превышает уровни этого цитокина у здоровых женщин [19, 20]. ИЛ-1 β является провоспалительным цитокином, вырабатываемым клетками врожденного иммунитета, и играет ключевую роль в воспалительной реакции [21]. Он также стимулирует выработку других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [22].

В настоящее время для диагностики вагинальных инфекций широко применяются лабораторные методы, включающие микроскопию, культуральный посев вагинального отделяемого и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Одним из основных способов оценки состояния локального иммунитета остается микроскопия мазка с подсчетом числа лейкоцитов. Однако до сих пор нет четких критериев для оценки воспалительной реакции на основе числа лейкоцитов. В некоторых случаях культуральные методы неэффективны, так как многие условно-патогенные микроорганизмы сложно или вовсе не культивируются. Методы амплификации нуклеиновых кислот, включая ПЦР, имеют ряд преимуществ по сравнению с традиционными микробиологическими исследованиями. Они позволяют идентифицировать широкий спектр

микроорганизмов, включая трудно культивируемые анаэробные бактерии, вирусы и простейшие, а также определять количество и соотношение микроорганизмов в общей бактериальной массе, что является важным диагностическим критерием для постановки диагноза. Однако данный метод не способен оценить наличие локальной воспалительной реакции. Для обнаружения этой реакции можно использовать микроскопический метод исследования содержимого влагалища с оценкой соотношения лейкоцитов и эпителиальных клеток. Соотношение более 4:1 и выше считается признаком воспаления [23].

В качестве альтернативы микроскопическому подсчету лейкоцитов можно применить оценку иммунологических показателей, например анализ транскрипционного профиля генов цитокинов. Этот метод позволяет оценить состояние локального (мукозального) иммунитета по уровню мРНК ключевых генов иммунного ответа при помощи метода ПЦР-РВ. Уровень мРНК соответствующего гена пропорционален количеству активного белка, что дает возможность использовать его для опосредованной оценки локального цитокинового профиля и, следовательно, воспаления. При этом использование отдельных маркеров не обеспечивает достаточной диагностической точности и наличие локальной воспалительной реакции будет свидетельствовать об изменении уровня противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. Критическое значение имеет соотношение этих цитокинов друг к другу – интегральный показатель индекса воспаления (ИВ). Тест «ИммуноКвантекс», разработанный лабораторией ДНК-технология, представляет собой инновационное решение для раннего выявления локального воспалительного процесса в соскобе эпителиальных клеток нижних отделов репродуктивного тракта женщин (в эпителии влагалища и/или цервикального канала). При сравнении традиционного метода (микроскопическое исследование) с методом оценки ИВ (тест «ИммуноКвантекс») последний оказался наиболее чувствительным, позволяющим выявить воспалительную реакцию не только при выраженном воспалении, но и на ранней, малозаметной стадии клинических проявлений, т.е. до значительного увеличения лейкоцитов.

Таким образом, комплексный подход к оценке нормального и патологического состояния методом ПЦР-РВ с оценкой локального иммунитета влагалища с учетом индивидуальных иммунологических особенностей пациенток и микроорганизмов позволяет оптимизировать методы лечения вагинитов.

Основным методом лечения вагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, является антибиотикотерапия, которая может проводиться как локально, так и системно. Однако длительное применение антибиотиков для лечения хронических вагинитов приводит к изменениям в эндогенной микробиоте, что может способствовать увеличению числа антибиотикоустойчивых штаммов. Поэтому положительный терапевтический эффект отмечается приблизительно у 60% пациенток, а у 40% женщин после данного лечения могут возникать рецидивы, что обусловлено снижением защитных свойств слизистой влагалища, изменением качественного и количественного состояния микробиоты влагалища, восстановление которой может быть затруднительным [24, 25].

Один из способов повышения эффективности лечения и профилактики рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии – это применение системной энзимотерапии. Данный метод основан на комплексном воздействии специально подобранной комбинации ферментов растительного и животного происхождения на ключевые фи-

зиологические и патофизиологические процессы организма. В частности, препарат системной энзимотерапии Вобэнзим® обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами, облегчает проникновение антибиотиков в ткани, увеличивает их концентрацию в очаге воспаления, улучшает проникновение антибиотиков в микробные сообщества (биопленки) и повышает эффективность антибактериальной терапии. Такой подход к лечению вагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, обосновывает использование комплексной терапии, которая включает сочетание антибиотиков с препаратом Вобэнзим®¹ [26, 27].

Цель исследования – изучить клинический эффект и влияние комбинированной терапии антибиотиком и лекарственным препаратом, включающим комплекс ферментов растительного и животного происхождения (Вобэнзим®), на состояние микробиоты влагалища, экспрессию генов цитокинов и частоту рецидивов у пациенток с вульвовагинитом бактериальной этиологии.

Материалы и методы

В открытое одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное исследование включены 88 женщин репродуктивного возраста с жалобами на выделения из половых путей, зуд, жжение, дискомфорт во влагалище и области наружных половых органов (НПО) и соответствующих критериям диагноза: вульвовагинит (№76 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра), вызванный условно-патогенными микроорганизмами. Для постановки диагноза всем женщинам проведено обследование с помощью клинических и специальных методов исследования согласно протоколу. Перед включением в исследование все женщины ознакомились, датировали и подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Для постановки диагноза применяли клиническое и гинекологическое обследование: сбор анамнестических данных, оценку жалоб пациентки, осмотр вульвы, слизистых влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование. Всем пациенткам проведено микроскопическое исследование мазков отделяемого влагалища, окрашенного по Граму, микробиологическое исследование отделяемого влагалища, обследование методом ПЦР на наличие абсолютных патогенов (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, вирус простого герпеса, цитомегаловирус), комплексное исследование микробиоты урогенитального тракта методом количественной ПЦР-РВ («Фемофлор 16», ДНК-технология, Россия), исследование профиля экспрессии мРНК генов цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО-α, TLR4, GATA3, CD68, B2M) для оценки локального воспаления, выражающегося в виде ИВ («ИммуноКвантекс», ДНК-технология, Россия).

В зависимости от вида получаемой терапии пациентки распределены на 2 группы. Основная группа получала комбинированную терапию в виде антибактериального препарата клиндамицин крем 2% вагинальный по 100 мг (5 г крема) 1 раз в день на ночь в течение 7 дней и лекарственного препарата Вобэнзим® (таблетки кишечнорастворимые покрытые оболочкой, Mucos Pharma, GmbH & Co, KG, Германия) по 5 таблеток 3 раза в день 7 дней и далее по 3 таблетки 3 раза в день еще 21 день, за 30 мин до еды, запивая водой. Пациенткам группы сравнения назначалась только стандартная терапия в течение 7 дней: клиндамицин крем

2% вагинальный по 100 мг (5 г крема) 1 раз в день на ночь. Рандомизация осуществлялась при помощи таблицы случайных чисел при обращении пациентки в клинику в соответствии с методикой рандомизации.

Критерии включения. Женщины репродуктивного возраста (18–49 лет), соответствующие критериям диагноза: вульвовагинит (№76 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра), вызванный условно-патогенными микроорганизмами: выделения из половых путей, зуд, жжение и т.д.; лейкоциты более 20 в поле зрения в мазках отделяемого влагалища, окрашенных по Граму, при отношении лейкоцитов к эпителиальным клеткам более 4:1; половая жизнь с презервативом в течение всего периода исследования; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения. Выявленные инфекции, передаваемые половым путем, в период проведения скрининга (гонорея, хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес, цитомегаловирус); обнаружение кандидозной инфекции, злокачественные новообразования, беременность и лактация; тяжелые некомпенсированные соматические заболевания, сахарный диабет, первичные и вторичные иммунодефицитные состояния; проведение системной или местной антибактериальной терапии в течение 1 мес до начала исследования; использование гормональных контрацептивов в течение 3 мес до скрининга; непереносимость назначаемых в исследовании препаратов.

Критерии исключения. Желание пациента прекратить участие в исследовании; аллергические реакции или индивидуальная непереносимость препаратов Вобэнзим® и/или клиндамицин, выявленная в ходе исследования; нарушение протокола исследования.

Краткосрочные конечные точки (наблюдение до 29±1 день от начала лечения).

Первичные краткосрочные конечные точки: динамика жалоб, результаты микроскопического исследования.

Вторичные краткосрочные конечные точки: исследование профиля экспрессии генов цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО-α, TLR4, GATA3, CD68, B2M) – ИВ, комплексное исследование микробиоты урогенитального тракта методом количественной ПЦР-РВ и микробиологического исследования отделяемого влагалища.

Долгосрочные конечные точки (наблюдение до 120±2 дня от начала лечения).

Первичная долгосрочная конечная точка: частота рецидивов вульвовагинита, вызванного условно-патогенными микроорганизмами, определенных на основании жалоб, микроскопии мазка отделяемого влагалища, окрашенного по Граму.

Вторичные долгосрочные конечные точки: исследование профиля экспрессии генов цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО-α, TLR4, GATA3, CD68, B2M) – ИВ, комплексное исследование микробиоты урогенитального тракта методом количественной ПЦР-РВ и микробиологического исследования отделяемого влагалища.

График визитов и проводимых обследований. За все время проведения исследования для каждой пациентки запланировано 5 визитов. **Визит 0 (Скрининг)** – первичный прием, оценка жалоб, забор материала для исследования; через 8±1 день после получения результатов диагностики и постановки диагноза бактериального вульвовагинита пациенток приглашали на **Визит 1** для проведения рандомизации и назначения лечения; **Визит 2** – на 14±1 день от начала лече-

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вобэнзим ЛП-№(002667)-(ПГ-РУ) от 30.06.2023.

ния и после завершения антибактериальной терапии проводилась предварительная оценка первичных краткосрочных конечных точек; **Визит 3** проводился на 29 ± 1 день от начала терапии для окончательной оценки первичных и вторичных краткосрочных конечных точек; **Визит 4** – на 120 ± 2 дня, т.е. спустя 3 мес после окончания терапии препаратом Вобэнзим® для оценки долгосрочных конечных точек.

Статистическая обработка. Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 в соответствии с современными представлениями о правилах математической обработки данных медицинских исследований.

Основной задачей статистического исследования являлось сравнение показателей основной и группы сравнения с целью решения вопроса о принятии той или иной статистической гипотезы (H_0/H_1) в отношении данного конкретного признака. Гипотеза о существенном различии признаков (H_1) принималась в том случае, если ее вероятность имела значение равное либо большее 95%. В остальных случаях принималась нулевая гипотеза (H_0).

В необходимых случаях определялись стандартная ошибка, доверительные интервалы. Сравнение качественных признаков проводили с использованием таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и точному критерию Фишера.

Для оценки динамики качественных дихотомических признаков использован критерий χ^2 по Мак-Нимару с предварительным составлением четырехпольных частотных таблиц для каждой пары наблюдений, а также критерий Фридмана при количестве наблюдений более двух.

Анализ количественных непрерывных признаков предполагал определение их средних значений, стандартных ошибок и прочих критериев дескриптивной статистики. С целью принятия той или иной статистической гипотезы выполнялось определение расчетного значения Т-критерия Стьюдента и сравнение его с критическим значением (табличным). Контроль результата реализован путем применения Т-теста для двух независимых выборок с определением точной вероятности ошибки. В случаях, когда закон распределения переменных значимо отличался от нормального, статистическая гипотеза принималась на основании результатов непараметрического теста Манна-Уитни. Для оценки динамики количественных непрерывных признаков использован расчет критерия t-Стьюдента для парных выборок. В случаях, где закон распределения для переменных имел значимые отличия от нормального, с целью объективизации динамики использовался непараметрический тест Вилкоксона. Тогда в качестве характеристики центральной тенденции использовали медианы (Me), а для описания разбросов – интерквартильные интервалы (Q1–Q3).

Для оценки состояния локального (мукозального) иммунитета по уровню мРНК ключевых генов иммунного ответа использовался метод экспрессионного профилирования. В образце эпителиальных клеток учитывался уровень экспрессии 8 генов: ИЛ-1В, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α , TLR4, GATA3, CD68, B2M.

Полученный экспрессионный профиль сравнивался с профилем, характерным для локального воспаления. Мерой сходства являлся ИВ, рассчитанный методом бинарной логистической регрессии. Заключение о наличии локальной воспалительной реакции проводилось на основании расчета значения ИВ, проводимого программным обеспечением детектирующего амплификатора в автоматическом режиме. ИВ, равный более 50%, расценивали как воспаление, менее 50% – как его отсутствие.

Результаты

Исходно в исследование включены 88 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, соответствующих критериям включения и невключения. Все женщины рандомизированы и разделены методом случайных чисел на 2 группы в зависимости от применяемой терапии. В основную группу вошли 46 пациенток, получавших комбинированную терапию; в группу сравнения – 42 пациентки, получавшие стандартную терапию. В ходе исследования из основной группы выбыли 3 женщины, из группы сравнения – 4. В основной группе у всех выбывших пациенток зарегистрировано нарушение протокола в виде отсутствия использования контрацепции и, как следствие, наступление беременности. Обращает на себя внимание тот факт, что все 3 женщины до начала исследования страдали бесплодием. В группе сравнения пациентки завершали исследование раньше срока по личным обстоятельствам. В статистическую обработку данных включены пациентки, выполнившие все исследования полностью и имевшие результаты по всем визитам.

Средний возраст пациенток обеих групп являлся сопоставимым и составил в основной группе $32,4 \pm 1,13$ года и $31,2 \pm 1,1$ года – в группе сравнения. Данные, отражающие менструальную, половую функцию пациенток, акушерский анамнез, являлись сопоставимыми и не отличались в сравниваемых группах. Среди гинекологических заболеваний в анамнезе преобладали воспалительные заболевания гениталий (сальпингоофорит, цервицит, вульвовагинит различной этиологии, генитальные инфекции) и дисплазия шейки матки. Женщины с бесплодием встречались только в основной группе. Большинство пациенток, включенных в исследование, ранее использовали барьерные методы контрацепции. Также большая часть пациенток обеих групп состояла в браке и не имела вредных привычек (курение).

Основными жалобами пациенток обеих групп были выделения из половых путей (100%), зуд и жжение во влагалище и в области НПО отмечали 26 (60,4%) пациенток основной и 26 (66,4%) – группы сравнения, диспареунию – 11 (25,5%) и 11 (28,9%), дизурию – 5 (11,6%) и 3 (7,9%) соответственно.

При оценке первичной краткосрочной конечной точки удалось установить, что к Визитам 2 и 3 жалобы полностью отсутствовали у пациенток основной группы, в то время как в группе сравнения жалобы сохранялись у 15,8% пациенток на Визите 2 [точный критерий Фишера (двусторонний) 0,305; $p > 0,05$] с приростом до 18,4% на Визите 3 [точный критерий Фишера (двусторонний) 0,453; $p > 0,05$]. Особое внимание обращает на себя наличие жалоб (выделения из половых путей, зуд и жжение во влагалище и в области НПО) у пациенток на Визите 4, т.е. через 120 ± 2 дня от начала исследования. Достоверно установлено, что к Визиту 4 жалобы отмечены у 1 (2,3%) пациентки основной группы и 10 (26,3%) – группы сравнения ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 2); рис. 1.

При анализе результатов мазков, окрашенных по Граму, до начала терапии медиана количества лейкоцитов у пациенток основной группы составила 40 в поле зрения и 50 – в группе сравнения, при этом в обеих группах более чем в 1/2 случаев отмечалось наличие более 40 лейкоцитов в поле зрения – 17 (51,5%) и 10 (55,5%) и более 70 – в 3 (9%) и 2 (11,1%) случаях соответственно (рис. 2).

Установлено, что как применение клиндамицина в качестве монотерапии, так и его сочетание с препаратом Вобэнзим® способствовали нормализации количества лейкоцитов в мазках отделяемого влагалища к Визиту 2 ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона). Так, у пациенток обеих групп на Визитах 2 и 3 определялось не более

Рис. 1. Динамика наличия жалоб у пациенток обеих групп в течение всего периода исследования (% пациенток).
Fig. 1. Change over time of symptoms in patients of both groups during the overall study period (% of patients).



15 лейкоцитов в поле зрения в мазке, окрашенном по Граму, что является вариантом нормы ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона). Однако у пациенток группы сравнения, получавших только стандартную терапию, к Визиту 4 наблюдался рецидив вульвовагинита. Так, у 13 (34,2%) пациенток выявлено более 16 лейкоцитов в поле зрения, у 6 (15,8%) – более 40, а у 2 (5,3%) – более 70, в то время как в основной группе не зарегистрировано пациенток с лейкоцитами более 15 в поле зрения ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона). Анализ полученных результатов мазка отделяемого влагалища, окрашенного по Граму, показал статистически достоверную разницу при сравнении данных на Визите 4 между группами ($p < 0,05$, критерий Манна–Уитни); рис. 3.

При оценке первичной долгосрочной конечной точки на основании мазка отделяемого влагалища, окрашенного по Граму, можно сделать вывод, что в группе сравнения рецидив вагинита возник у 21 (55,3%) пациентки, в то время как в основной группе рецидивов не отмечено, что коррелирует с данными анализа жалоб. Диагноз «вульвовагинит» устанавливался с учетом отношения количества лейкоцитов к эпителиальным клеткам (более 4:1 расценивалось как наличие воспалительного процесса).

Для оценки одной из вторичных конечных точек произведен расчет ИВ исходя из определения экспрессии генов цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α , TLR4, GATA3, CD68, B2M) по ранее описанной методике². Исходно у пациенток основной группы ИВ статистически незначимо превосходил данный показатель в группе сравнения. Однако уже к Визиту 3 в группе пациенток, получавших одновременно стандартную терапию и препарат Вобэнзим®, наблюдалось снижение ИВ, в то время как в группе сравнения данный показатель, наоборот, несколько возрастал по сравнению с этапом скрининга. Так, средний показатель в основной группе к Визиту 3 достоверно снизился на 36,0% и составил $48,9 \pm 8,7$ ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона), в группе сравнения ИВ увеличился на 4,8% и составил в среднем $61,0 \pm 9,0$. К Визиту 4 в основной группе зарегистрировано дополнительное снижение ИВ до $47,9 \pm 8,8$ ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона), а в группе сравнения по-прежнему сохранялась тенденция к росту показателя, и его среднее значение составило $67,7 \pm 10,2$. Таким образом, в группе пациенток, получавших монотерапию антибактериальным препаратом, ИВ к Визиту 4 возрос на 13,1%, в то время как в основной группе –

Рис. 2. Распределение пациенток исходя из количества лейкоцитов в поле зрения по результатам исследования мазка по Граму до начала терапии.

Fig. 2. Distribution of patients based on the number of leukocytes in the field of view according to the Gram-stained smear microscopic study before the therapy.

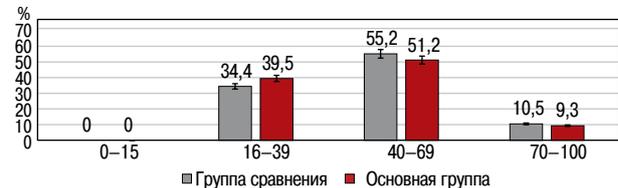


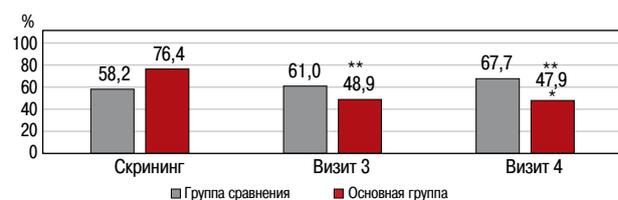
Рис. 3. Распределение пациенток исходя из количества лейкоцитов в поле зрения по результатам исследования мазка по Граму на Визите 4.

Fig. 3. Distribution of patients based on the number of leukocytes in the field of view according to the Gram-stained smear study at Visit 4.



Рис. 4. Результаты оценки ИВ в исследуемых группах в динамике (M \pm m).

Fig. 4. Results of assessment of inflammation index in study groups over time (M \pm m).



Здесь и далее в табл. 1: * $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения, критерий Манна–Уитни; ** $p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона.

снизился на 37,3% ($p < 0,05$ по сравнению между группами, критерий Манна–Уитни).

Следуя полученным результатам, можно сделать вывод о том, что препарат Вобэнзим® в комплексе с антибактериальной терапией способствует быстрой и эффективной нормализации воспалительного ответа при вульвовагините, вызванном условно-патогенными микроорганизмами, по сравнению с монотерапией антибиотиком (рис. 4).

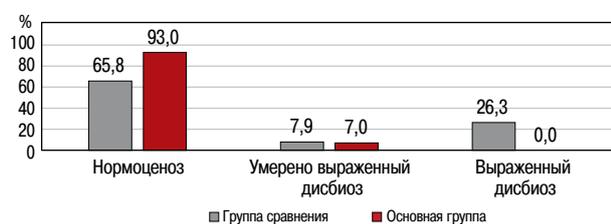
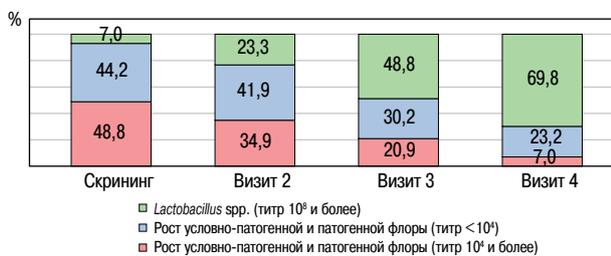
При оценке состояния микробиоты влагалища методом количественной ПЦР-РВ с использованием набора реагентов «Фемофлор 16» исходно статистически значимых различий между группами не выявлено, что подтверждало

²Метод определения вагинита у женщин репродуктивного возраста по уровню экспрессии мРНК генов цитокинов во влагалищных мазках. Российский патент 2015 года по МПК G01N33/50 C12Q1/68. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2552310C2> World Wide Web document. Ссылка активна на 05.11.2021.

Таблица 1. Оценка состояния микробиотоза влагалища методом количественной ПЦР-РВ «Фемофлор 16» в исследуемых группах в динамике**Table 1. Assessment of the state of vaginal microbiocenosis by quantitative real-time PCR kit Femoflor 16 in the study groups over time**

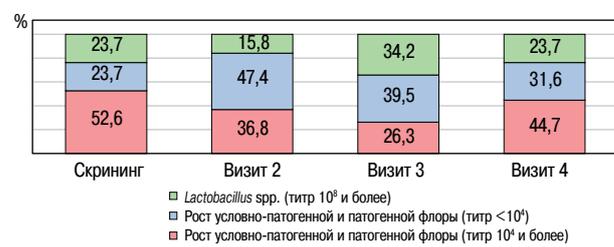
Оценка микро-биотоза, абс. (%)	Скрининг		Визит 2**		Визит 3**		Визит 4**	
	основная группа (n=43)	группа сравнения (n=38)						
Нормоценоз	17 (39,5)	14 (36,8)	27 (62,8)	20 (52,6)	37* (86)	30 (78,9)	40* (93,0)	25 (65,8)
Умеренно выраженный дисбиоз	15 (34,9)	14 (36,8)	12 (27,9)	12 (31,6)	4* (9,3)	6 (15,8)	3* (7)	3 (7,9)
Выраженный дисбиоз	11 (25,6)	10 (26,4)	4 (9,3)	6 (15,8)	2* (4,7)	2 (5,3)	0* (0,0)	10 (26,3)

* $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения (критерий Манна–Уитни); ** $p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0 (критерий Вилкоксона).

Рис. 5. Оценка состояния микробиотоза влагалища методом количественной ПЦР-РВ «Фемофлор 16» в исследуемых группах на Визите 4.**Fig. 5. Assessment of the state of vaginal microbiocenosis by quantitative real-time PCR kit Femoflor 16 in the study groups at Visit 4.****Рис. 6. Результаты микробиологического исследования у пациенток основной группы в динамике.****Fig. 6. Results of microbiological examination in patients of the main group over time.**

возможность дальнейшего анализа. При интерпретации состояния микробиоты влагалища оценивали долю лактобактерий в общей бактериальной массе: 80% и более лактобактерий трактовалось как нормоценоз, менее 80% – как дисбиоз (20–80% – умеренный, менее 20% – выраженный). Исходно условный нормоценоз (при наличии клинических симптомов) выявлен у 17 (39,5%) пациенток основной группы и 14 (36,8%) женщин группы сравнения, умеренно выраженный дисбиоз – у 15 (34,9%) и 14 (36,8%), выраженный дисбиоз – у 11 (25,6%) и 10 (26,4%) соответственно.

В ходе исследования установлено, что к Визиту 2 нормоценоз выявлен у 27 (62,8%) пациенток основной группы и у 20 (52,6%) группы сравнения, на Визите 3 – у 37 (86%) и 30 (78,9%) соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона). В процессе динамического наблюдения (Визит 4) результаты «Фемофлор 16» в группе сравнения показали, что нормоценоз сохранился лишь у 25 (65,8%) женщин, а у 10 (26,3%) определялся выраженный дисбиоз. В то же время в основной группе увеличилось число пациенток с абсолютным

Рис. 7. Результаты микробиологического исследования у женщин группы сравнения в динамике.**Fig. 7. Results of microbiological examination in patients of the comparison group over time.**

нормоценозом до 40 (93,0%) и отсутствовали случаи выраженного дисбиоза ($p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения, критерий Манна–Уитни), что коррелировало с отсутствием жалоб и результатами микроскопии (табл. 1, рис. 5).

Результаты микробиологического исследования содержимого влагалища показали, что исходно диагностически значимый рост в титре 10^4 и более доступных для культивирования условно-патогенных микроорганизмов наблюдался у пациенток обеих групп – у 21 (48,8%) женщины основной группы и у 20 (52,6%) – группы сравнения, при этом рост *Lactobacillus* spp. в титре 10^8 и более отмечался только у 4 (9,3%) и 7 (18,4%) соответственно.

Анализ результатов микробиологического исследования содержимого влагалища показал, что в группе получавших комбинированную терапию к Визиту 4 наблюдалось 10-кратное увеличение числа пациенток с ростом *Lactobacillus* spp. в титре 10^8 и более: 30 (69,8%) по сравнению с 3 (7,0%) на этапе скрининга ($p < 0,05$, критерий Мак-Немара). Кроме того, в основной группе в 7 раз снизилось число пациенток с установленным ростом условно-патогенных микроорганизмов в титре 10^4 и более: 3 (7,0%) на Визите 4 по сравнению с 21 (48,8%) исходно ($p < 0,05$, критерий Мак-Немара) и в 2 раза – число женщин, у которых показатели роста условно-патогенных микроорганизмов оказались диагностически незначимыми: 10 (23,2%) на Визите 4 по сравнению с 19 (44,2%) соответственно ($p < 0,05$, критерий Мак-Немара).

В то же время в группе сравнения число пациенток с диагностически значимым ростом числа условно-патогенных микроорганизмов в титре 10^8 и более снизилось к Визиту 3 всего в 2 раза: 10 (26,3%) по сравнению с 20 (52,6%) исходно, однако к Визиту 4 данный показатель снова увеличился у 17 (44,7%). При этом значимого увеличения числа пациенток, у которых по результатам микробиологического исследования отмечался рост *Lactobacillus* spp. в титре 10^8 и более, также не зафиксировано ни на одном из визитов, что подтверждает существующую гипотезу о том, что назначение

только стандартной терапии приводит к стойкому снижению количества лактобактерий (рис. 6, 7).

Полученные результаты подтверждают обоснованность использования комбинированной терапии (антибиотик + препарат Вобэнзим®) для восстановления количества лактобактерий и поддержания нормоценоза.

Исходно у пациенток основной группы наиболее часто высеивались *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Enterococcus faecalis* в равных долях – 13,8% для каждой группы микроорганизмов, у пациенток группы сравнения – *Streptococcus* spp. 29,4%, *E. faecalis* 17,6% и *Escherichia coli* 11,8%. К Визиту 4 у пациенток основной группы отсутствовал рост *Staphylococcus* spp., высеиваемость *E. faecalis* снизилась в 3 раза (с 13,8 до 4,4%), а *Streptococcus* spp. – в 2 раза (с 13,8 до 6,3%). В группе сравнения к Визиту 3 высеиваемость основных возбудителей вульвовагинита (*Streptococcus* spp., *E. faecalis* и *E. coli*) снизилась приблизительно в 2 раза. Однако к Визиту 4 высеиваемость *E. coli* вернулась к исходному уровню (11,8%), а *Streptococcus* spp. существенно возросла по сравнению с Визитом 3 (23,5% по сравнению с 11,7% на Визите 3).

Таким образом, на основе полученных результатов ПЦР-РВ «Фемофлор 16» и микробиологического исследования в процессе динамического наблюдения можно сделать вывод, что препарат Вобэнзим® в составе комплексной терапии способствует нормализации микрофлоры влагалища и значительному снижению представительства условно-патогенных микроорганизмов.

За все время наблюдения не зарегистрировано побочных явлений, связанных с применением лекарственного препарата Вобэнзим®.

Целесообразность применения препарата Вобэнзим® в комплексной терапии генитальных инфекций, в частности вульвовагинита, вызванного условно-патогенными микроорганизмами, объясняется особенностями механизма действия и патогенетическим влиянием исследуемого препарата.

Вобэнзим® (таблетки кишечнорастворимые) – это комбинация высокоактивных энзимов растительного и животного происхождения, проявляющих стабильную фармакологическую активность. Препарат при поступлении в организм транзиторно проходит верхние отделы желудочно-кишечного тракта, не травмируя желудок и не участвуя в пищеварении. В тонком отделе кишечника энзимы Вобэнзим® всасываются (эндоцитоз, пиноцитоз) в кровотоки путем резорбции интактных молекул и образуют комплексы с транспортными белками крови – антипротеазами (преимущественно α -2-макроглобулином и α -1-антитрипсином). Протеазы препарата реализуют свои системные эффекты через иммуномодулирующее, антиагрегантное, фибринолитическое, противоотечное, тромболитическое и вторично анальгезирующее действия¹ [28].

Вобэнзим® ускоряет распад медиаторов воспаления, нормализует активность системы комплемента, осуществляет стимуляцию и регуляцию уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток и активизирует противоопухолевый иммунитет, регулирует уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, уровень иммуноглобулинов и антител. Препарат улучшает микроциркуляцию, уменьшает инфильтрацию интерстиция плазматическими белками, повышает элиминацию белкового детрита (клеточных отломков) и депозитов фибрина в зоне воспаления, ускоряет лизис токсических продуктов и некротизированных тканей, таким образом улучшая трофику тканей, способствуя уменьшению воспалительного отека и улучшению проникновения лекарственных препаратов в очаг воспаления, создавая условия для повышения концентрации антибиотиков в очаге инфекции,

что повышает эффективность антибактериальной терапии¹. Кроме того, энзимы, входящие в препарат Вобэнзим®, снижают нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии, а именно дисбиотические процессы, и способствуют поддержанию нормоценоза¹.

Заключение

Первичная краткосрочная конечная точка. В основной группе у всех пациенток на 2-м (через неделю после окончания лечения) и 3-м (через 3 нед после окончания лечения) визитах жалобы отсутствовали. У пациенток группы сравнения к Визиту 2 (через неделю после окончания лечения) жалобы сохранялись с тенденцией к увеличению в течение месяца. В обеих группах происходила нормализация количества лейкоцитов в мазке, окрашенном по Граму, к 14-му дню от начала терапии с сохранением результата в течение месяца.

Вторичные краткосрочные конечные точки. Средний показатель ИВ в основной группе к Визиту 3 (через 3 нед после окончания лечения) достоверно снизился на 36,0%, а в группе сравнения увеличился на 4,8%. Анализ состояния микрофлоры влагалища методом количественной ПЦР-РВ показал, что применение комбинированной терапии (Вобэнзим® + антибиотик) способствовало нормализации состава микрофлоры влагалища и значительному снижению обсемененности условно-патогенными микроорганизмами, что также подтверждено результатами микробиологического исследования.

Первичная долгосрочная конечная точка. Через 120 дней от начала (4 мес) исследования жалобы отмечены в единичном случае в основной группе, в то время как в группе сравнения жалобы возобновились более чем у 1/4 пациенток. Также более чем у 1/2 женщин группы сравнения к Визиту 4 отмечены рецидивы вульвовагинита, которые подтверждались наличием лейкоцитов и эпителиальных клеток в соотношении более 4:1.

Вторичные долгосрочные конечные точки. К Визиту 4 в группе пациенток, получавших стандартную терапию, ИВ суммарно вырос на 13,1%, в то время как в основной группе снизился на 37,3%. Результаты оценки состояния микрофлоры влагалища методом количественной ПЦР-РВ и микробиологического исследования также продемонстрировали увеличение обсемененности условно-патогенными микроорганизмами в группе сравнения, в то время как в основной группе увеличилось число женщин с нормоценозом.

Таким образом, применение системных энзимов (Вобэнзим®) в комплексной терапии способствует стойкому и быстрому исчезновению жалоб, нормализации микрофлоры влагалища, значительно снижает обсемененность влагалища условно-патогенными микроорганизмами, повышает эффективность антибактериальной терапии, предотвращает рецидивы заболевания. Кроме того, энзимы, входящие в препарат Вобэнзим®, предупреждают или снижают нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии, а именно развитие дисбиотических процессов, и способствуют поддержанию нормоценоза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с принципами и нормами этики, а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 №152-ФЗ (с изм. и доп. последняя ред. от 06.02.2023 №8-ФЗ) «О персональных данных». Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the principles and norms of ethics and the requirements of the Federal Law of 27.07.2006 No. 152-ФЗ (as amended and supplemented by the latest edition of 06.02.2023 No. 8-ФЗ) "On Personal Data". The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res.* 2016;3:4.
- Sallusto F, Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses. *Arthritis Res Ther.* 2002;4:S127. DOI:10.1186/ar567
- Mulu W, Yimer M, Zenebe Y, Abera B. Common causes of vaginal infections and antibiotic susceptibility of aerobic bacterial isolates in women of reproductive age attending at Felegehiwot Referral Hospital, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Womens Health.* 2015;15:42.
- Kaambo E, Africa CW. The threat of aerobic vaginitis to pregnancy and neonatal morbidity. *Afr J Reprod Health.* 2017;21(2):109-18.
- Lamichane P, Joshi D, Subedi Y, et al. Study on types of vaginitis and association between bacterial vaginosis and urinary tract infection in pregnant women. *Int J Biomed Adv Res.* 2014;5(6):305.
- International Society for the Study of Vulvovaginal disease. Recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Mart 2023. 196.
- Gardner HL. Desquamative inflammatory vaginitis: a newly defined entity. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;102(8):1102-5.
- Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):845-58. DOI:10.1016/j.resmic.2017.04.004
- International Union against Sexually Transmitted Infections, 2023.
- Reichman O, Sobel J. Desquamative inflammatory vaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(7):1042-50.
- Muzny CA, Schwelbe JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis.* 2016;214(1):1-5. DOI:10.1093/infdis/jiw121
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454:428. DOI:10.1038/nature07201
- Wira CR, Fahey JV, Sentman CL, et al. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev.* 2005;206:306-35. DOI:10.1111/j.0105-2896.2005.00287
- Schaefer TM, Desouza K, Fahey JV, et al. Tolllike receptor (TLR) expression and TLR-mediated cytokine/chemokine production by human uterine epithelial cells. *Immunology.* 2004;112:428-36. DOI:10.1111/j.1365-2567.2004.01898.x

- Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J Clin Invest.* 2011;121(12):4610-7.
- Nauseef WM. How human neutrophils kill and degrade microbes: an integrated view. *Immunol Rev.* 2007;219:88-102. DOI:10.1111/j.1600-065X.2007.00550.x
- Sallusto F, Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses. *Arthritis Res Ther.* 2002;4:S127. DOI:10.1186/ar567
- Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology.* 2016;148:13-21. DOI:10.1111/imm.12595
- Jespers V, Kyongo J, Joseph S, et al. A longitudinal analysis of the vaginal microbiota and vaginal immune mediators in women from sub-Saharan Africa. *Sci Rep.* 2017;7:11974. DOI:10.1038/s41598-017-12198-6
- Alcaide ML, Rodriguez VJ, Brown MR, et al. High levels of inflammatory cytokines in the reproductive tract of women with BV and engaging in intravaginal douching: a cross-sectional study of participants in the women interagency HIV study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017;33:309-17. DOI:10.1089/aid.2016.0187
- Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011;22:189-95. DOI:10.1016/j.cytogfr.2011.10.001
- Eskan MA, Benakanakere MR, Rose BG, et al. Interleukin-1 β modulates proinflammatory cytokine production in human epithelial cells. *Infect Immun.* 2008;76:2080-9. DOI:10.1128/IAI.01428-07
- Спасибова Е.В., Савичева А.М. Микроскопия в характеристике микробиотоза гениталий. *Проблемы медицинской микологии.* 2020;22(3):130 [Spasibova EV, Savicheva AM. Microscopy in the characteristic of genital microbiocenosis. *Problemy Meditsinskoj Mikologii.* 2020;22(3):130 (in Russian)].
- Бурменская О.В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: дис. ... канд. мед. наук. М. 2014 [Burmenskaia OV. Molekuliarnogeneticheskie markery immunnogo otveta pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh organov zhenskoi reproduktivnoi sistemy: dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2014 (in Russian)].
- Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Карапетян Т.Э., Меджидова М.К. Современные представления и основные принципы лечения неспецифического вагинита. *Здоровье женщины.* 2012;4:97-101 [Tyutiunnik VL, Mikhailova OI, Karapetian TE, Medzhidova MK. Sovremennyye predstavleniya i osnovnyye printsipy lecheniya nespetsificheskogo vaginita. *Zdorov'ie Zhenshchiny.* 2012;4:97-101 (in Russian)].
- Доброхотова Ю.Э., Хрянин А.А., Ших Е.В., и др. Совет Экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(2):149-56 [Dobrokhotova YuE, Khryanin AA, Shikh EV, et al. Expert Council: promising areas of systemic enzyme therapy in gynecology. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(2):149-56 (in Russian)].
- Мгерян А.Н., Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. Комплексный подход в терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Эффективность системной терапии протеолитическими энзимами. *Медицинский оппонент.* 2023;3(23):30-5 [Mgerian AN, Abakarova PR, Prilepskaia VN. Kompleksnyi podkhod v terapii vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza. Effektivnost' sistemnoi terapii proteoliticheskimi enzimami. *Meditsinskii Oponent.* 2023;3(23):30-5 (in Russian)].
- Lorkowski G. Gastrointestinal absorption and biological activities of serine and cysteine proteases of animal and plant origin: review on absorption of serine and cysteine proteases. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2012;4(1):10-27.

Статья поступила в редакцию /

The article received:

01.07.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

19.08.2024



OMNIDOCTOR.RU