

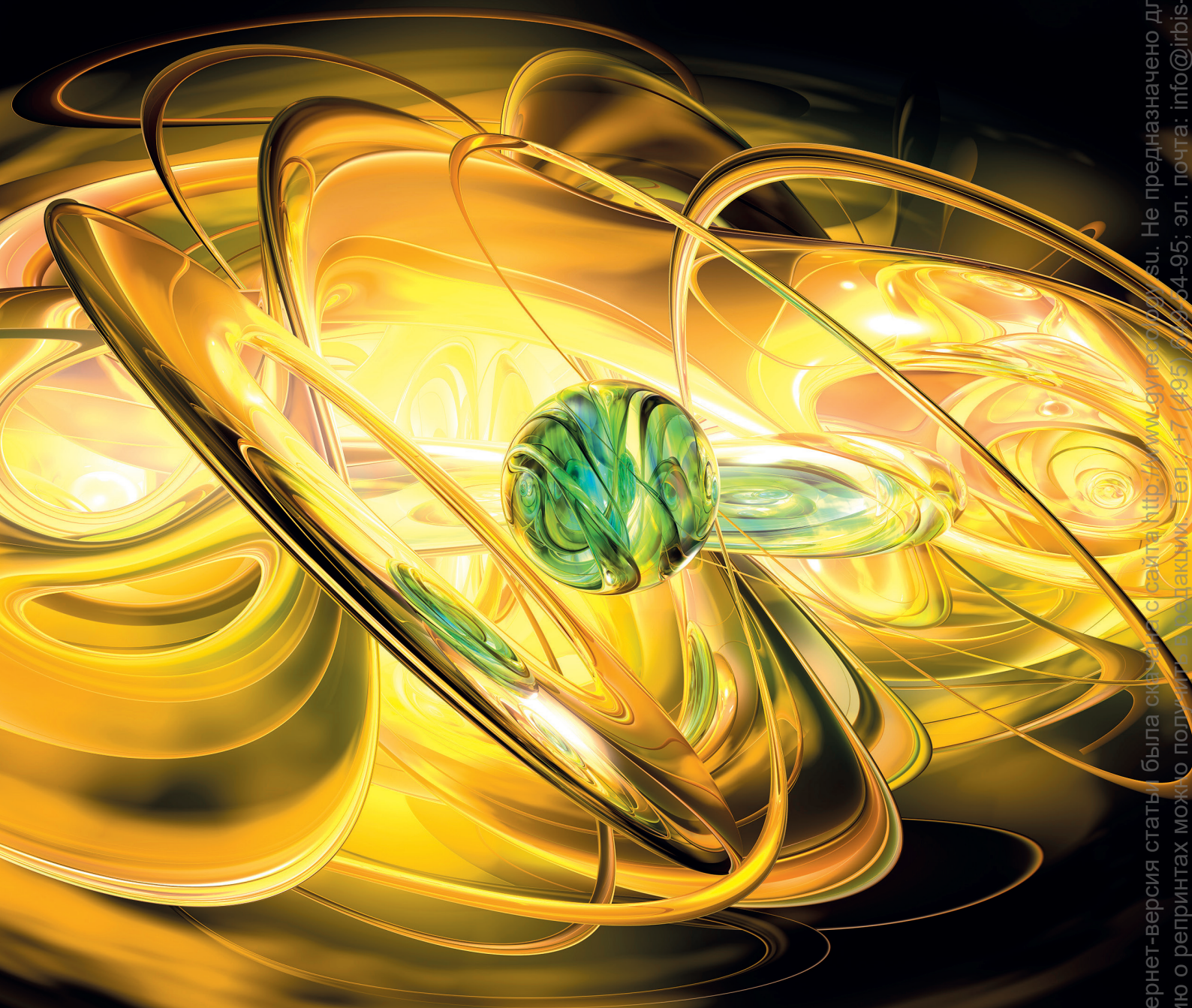
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • ТОМ 15 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить у редактора: тел. +7 (495) 939-04-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Иммуноопосредованные механизмы воспалительного ответа при сочетанных инфекциях нижнего отдела полового тракта у женщин

Г.Б. Дикке¹, А.А. Суханов², И.И. Кукарская^{2,3}, В.В. Остроменский¹

¹ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»;
Россия, 190013 Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М;

²ГБУЗ Тюменской области «Перинатальный центр»; Россия, 625002 Тюмень, ул. Даудельная, д. 1;

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 625013 Тюмень, ул. Пермякова, д. 10

Для контактов: Галина Борисовна Дикке, e-mail: galadikke@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: повысить эффективность терапии и снизить частоту рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта сочетанной этиологии.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное слепое сравнительное клиническое исследование. Обследованы 80 женщин с нарушением микробиоты влагалища. В группе I (n = 40) проведена антибактериальная терапия в комплексе с препаратом Суперлимф, в группе II (n = 40) – только антибактериальная терапия. Группу III составили 20 пациенток без гинекологических заболеваний для контроля лабораторных показателей. Применяли клинические и лабораторные методы: микроскопия мазков влагалищного содержимого, обнаружение вирусов и инфекций, передаваемых половым путем, определение в сыворотке крови содержания цитокинов – интерлейкинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- α), интерферона гамма (англ. interferon gamma, IFN- γ).

Результаты. Клиническое выздоровление наступило у 90,0 % пациенток в группе I и у 70,0 % в группе II (p = 0,02); микробиологическое выздоровление произошло у 100,0 и 67,5 % пациенток соответственно (p = 0,003). В группе I выделение вируса простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) наблюдалось у 80,0 % пациенток до лечения и у 42,5 % после лечения (p < 0,001), тогда как в группе II – у 82,5 и 77,5 % соответственно (p = 0,58), разница между группами была статистически значима (p < 0,001). До лечения содержание всех цитокинов, кроме IFN- γ , было выше референсных значений в обеих группах. В группе I значения цитокинов снизились после лечения (p < 0,001) и соответствовали референсным, в группе II изменений не произошло. Через 3 мес после лечения в группе I рецидивов не наблюдалось, частота рецидивов в группе II составила 22,5 %, в течение 12 мес после окончания лечения – 0 и 35,1 % соответственно. Выявлены предикторы рецидивов дисбиоза (IL-2, IL-6 и TNF- α в повышенных концентрациях после курса лечения).

Заключение. Лечение с использованием комбинированного противомикробного препарата широкого спектра действия в сочетании с локальным иммуномодулирующим средством, содержащим экзогенные цитокины, является эффективной стратегией терапии сочетанных дисбиозов и профилактики рецидивов.

Ключевые слова: микробиота влагалища, дисбиоз, иммунитет, цитокины, Суперлимф

Для цитирования: Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Иммуноопосредованные механизмы воспалительного ответа при сочетанных инфекциях нижнего отдела полового тракта у женщин. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;15(3):245–257. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.209>.

Immune-mediated mechanisms of the inflammatory response in women with combined infections of the lower genital tract

Galina B. Dikke¹, Anton A. Sukhanov², Irina I. Kukarskaya^{2,3}, Vladimir V. Ostromenskiy¹

¹Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev; 22 Liter M, Moskovskiy Avenue, Saint Petersburg 190013, Russia;

²Tyumen State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 10 Permyakov Str., Tyumen 625013, Russia;

³Tyumen Region Perinatal Center; 1 Daudelnaya Str., Tyumen 625002, Russia

Corresponding author: Galina B. Dikke, e-mail: galadikke@yandex.ru

Abstract

Aim: to increase the effectiveness of combination therapy and reduce frequency of recurrences of inflammatory diseases in the lower genital tract of combined etiology.

Materials and Methods. There was conducted a prospective, randomized, blind, comparative clinical study. 80 women with vaginal microbiota disorders were examined randomized into 2 groups: group I (n = 40) – antibiotic therapy was carried out in combination with the preparation Superlimph, group II (n = 40) – a standalone antibacterial therapy; group III consisted of 20 patients lacking gynecological diseases considered to provide with control laboratory parameters. Clinical and laboratory methods were used: microscopy of vaginal smears, detection of viruses and sexually transmitted infections, measurement of serum cytokine levels – interleukins (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), tumor necrosis factor alpha, (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ).

Results. It was found that clinical recovery occurred in 90.0 and 70.0 % of patients in group I and group II (p = 0.02), respectively. Microbiological recovery was observed in 100.0 and 67.5 % of patients, respectively (p = 0.003). In group I, the isolation of herpes simplex virus type 2 was found in 80.0 and 45.2 % of patients before and after treatment (p < 0.001), respectively, whereas in group II – in 82.5 and 77.5 %, respectively (p = 0.58), between groups – p < 0.001. Before treatment the level of all cytokines, excepting IFN- γ , was higher than the reference values in both groups: in group I, their magnitude decreased after treatment (p < 0.001) and corresponded to the reference values; in group II no changes occurred. Three months after treatment, no relapses were observed in group I, whereas frequency of relapses in group II was 22.5 %, within 1 year – 0 and 35.1 %, respectively. Predictors of recurrent dysbiosis (IL-2, IL-6 and TNF- α in increased concentrations after a course of treatment) were identified.

Conclusion. Treatment with a combined broad-spectrum antimicrobial drug along with topical immunomodulatory agent containing exogenous cytokines is an effective strategy for treating concomitant dysbiosis and preventing relapse.

Keywords: vaginal microbiota, dysbiosis, immunity, cytokines, Superlymph

For citation: Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromenskii V.V. Immune-mediated mechanisms of the inflammatory response in women with combined infections of the lower genital tract. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;15(3):245–257. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.209>.

Введение / Introduction

Воспалительные заболевания у женщин, вызванные инфекциями, не передаваемыми половым путем, и сопровождающиеся патологическими выделениями из влагалища – бактериальный вагиноз (БВ), кандидозный вульвовагинит (КВВ) и аэробный вагинит (АВ), в настоящее время относят к дисбиозам, для которых характерна инверсия видового состава, численности и свойств локальной микрофлоры [1]. Современными особенностями этих заболеваний являются сочетанная этиология, клиническая картина доминирующей инфекции и частые рецидивы [2].

Рецидивирующее течение дисбиозов встречается у 50–75 % пациенток в течение 1 года после лечения [3]. Это обусловлено неполной элиминацией микроорганизмов из биопленок, их разнообразием при сочетанных инфекциях, резистентностью к используемым лекарственным препаратам, недостаточностью восстановления лактобактерий [3]. Исследования показывают, что лучшего терапевтического эффекта при сочетанной инфекции, а также профилактики супер-

инфекции можно достигнуть, используя комбинированные лекарственные средства [4, 5]. Выявление механизма воспалительного процесса представляет собой важный элемент диагностики и выбора лечения рецидивирующих форм [6].

С другой стороны, известна высокая частота инфицированности населения вирусами группы герпеса и папилломы, их влияние на иммунную систему и способность «уклоняться» от ее защитных реакций [7]. Однако взаимное влияние вирусных и бактериальных инфекций изучено недостаточно и не учитывается в клинических рекомендациях.

Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и вирусы, поступающие в организм, распознаются как чужеродные главной функцией иммунной системы – иммунологическим «надзором». Врожденный иммунитет является первой линией защиты половой системы на локальном уровне как в отношении бактерий, так и вирусов, при этом иммунный ответ на стимуляцию чужеродными антигенами регулируется цитокинами (интерлейкинами, интерферонами) и хемо-

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Рецидивирующее течение дисбиозов встречается у 50–75 % пациенток в течение 1 года после лечения, что обусловлено неполной элиминацией микроорганизмов из биопленок, их разнообразием при сочетанных инфекциях, резистентностью к используемым лекарственным препаратам, недостаточностью восстановления лактобактерий.
- ▶ Врожденный иммунитет является первой линией защиты половой системы на локальном уровне как в отношении бактерий, так и вирусов, при этом иммунный ответ на стимуляцию чужеродными антигенами регулируется цитокинами (интерлейкинами, интерферонами) и хемокинами.
- ▶ Использование иммунодиагностики и иммуномодулирующей терапии значительно увеличивает возможности оказания полноценной медицинской помощи пациенткам с сочетанными инфекциями, однако изучено недостаточно.

Что нового дает статья?

- ▶ При использовании антибактериального средства и препарата, содержащего комплекс экзогенных цитокинов, у пациенток с дисбиозом сочетанной бактериально-вирусной этиологии происходит нормализация локального иммунного ответа и отсутствие рецидивов в течение 12 мес (против 35,1 % рецидивов у пациенток, которые получали этиотропную терапию антибактериальным средством).
- ▶ Показана ассоциация повышенного содержания (в 2 раза выше уровня референсных показателей контрольной группы) интерлейкинов IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) с рецидивом заболевания в течение 3 и 12 мес после проведенного лечения, подтверждающаяся моделями логит-регрессии.
- ▶ При использовании в комплексном лечении препарата, содержащего комплекс экзогенных цитокинов, у пациенток с дисбиозом сочетанной бактериально-вирусной этиологии отмечено статистически значимое снижение выделения вируса простого герпеса 2-го типа с 80,0 до 42,5 %.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Использование в комплексном лечении препарата, содержащего комплекс экзогенных цитокинов, у пациенток с дисбиозом сочетанной бактериально-вирусной этиологии позволит улучшить результаты лечения и снизить частоту рецидивов.
- ▶ Риск рецидива дисбиоза сочетанной бактериально-вирусной этиологии можно прогнозировать с помощью предикторов – IL-2, IL-6 и TNF- α .

кинами [7]. Адаптивный иммунитет – патоген-специфический иммунный ответ также прямо или косвенно опосредуется цитокинами [8].

В связи с этим использование иммунодиагностики и иммуномодулирующей терапии значительно увеличивает возможности оказания полноценной медицинской помощи пациенткам с сочетанными инфекциями и профилактики рецидивов [9, 10].

Цель исследования: повысить эффективность ком-

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ The recurrent course of dysbiosis occurs in 50–75 % of patients within 1 year after treatment due to incomplete elimination of microorganisms from biofilms, their diversity in case of combined infections, resistance to the drugs used, insufficient recovery of lactobacilli.
- ▶ Innate immunity is the first local line of defense in the reproductive system both against bacteria and viruses, whereas the immune response to stimulation with foreign antigens is regulated by cytokines (interleukins, interferons) and chemokines.
- ▶ The use of immunodiagnostics and immunomodulatory therapy profoundly potentiates opportunities for providing full-fledged medical care to patients with co-infections, but it has not been studied yet in detail.

What are the new findings?

- ▶ While using an antibacterial agent and a drug containing a complex of exogenous cytokines, in patients with dysbiosis of a combined bacterial-viral etiology, the local immune response becomes normalized accompanied with lack of relapses within 12 months after the onset of therapy (versus 35.1 % of relapses in patients who received etiotropic therapy with an antibacterial agent).
- ▶ An association of increased level (by 2-fold higher than the level of reference range in the control group) of interleukins IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) along with disease relapses within 3 and 12 months after treatment was shown, which is confirmed by logit regression models.
- ▶ Upon using the preparation containing a complex of exogenous cytokines was used in combination treatment, in patients with dysbiosis of bacterial-viral etiology, it resulted in significant decrease in release of herpes simplex virus type 2 from 80.0 to 42.5%.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The use in the combination treatment of the preparation containing a complex of exogenous cytokines in patients with dysbiosis of bacterial-viral etiology will improve the therapeutic results and reduce frequency of relapses.
- ▶ The risk of recurrent dysbiosis of combined bacterial-viral etiology can be forecast by using the predictors IL-2, IL-6 and TNF- α .

плексной терапии и снизить частоту рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта сочетанной этиологии.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Выполнено проспективное рандомизированное слепое сравнительное клиническое исследование. Об-

следованы 80 женщин с нарушением микробиоты влагалища (инфекции, включающие БВ, КВВ и АВ в различных сочетаниях).

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст 18–49 лет; первый эпизод либо рецидив инфекционных заболеваний нижнего отдела полового тракта, сопровождающийся патологическими выделениями из влагалища; овуляторный менструальный цикл; изокоагуляция крови; информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), кроме вирусных, без предварительной санации; гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, пороки развития, воспалительные заболевания верхних отделов полового тракта); тяжелые соматические заболевания; отрицательный резус-фактор.

Группы обследованных / Study groups

Набор клинического материала осуществлялся в течение 2020 г. на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень, Россия). Когорта обследованных пациенток разделена на 2 группы по 40 человек в каждой: в группе I проведена традиционная (антибактериальная) терапия соответственно клиническим рекомендациям в комплексе с препаратом Суперлимф в дозах, указанных в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства; в группе II проведена только антибактериальная терапия. Группу III составили 20 пациенток без гинекологических заболеваний для контроля лабораторных показателей.

Методы обследования / Study methods

Применялись клинические, принятые в гинекологии, и лабораторные методы: простая микроскопия мазков влагалищного содержимого, окрашенных по Граму, при увеличении $\times 40$ и $\times 100$; обнаружение вирусов и ИППП методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени; определение содержания цитокинов – интерлейкинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- α), интерферона гамма (англ. interferon gamma, IFN- γ) в сыворотке крови методом «Sandwich» – вариант твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных антител на планшетах с использованием реагентов компании Вектор-Бест (Россия).

Методы лечения / Treatment methods

Пациентки групп I и II получали комплексный препарат, содержащий антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов 1-го поколения, производное имидазола, противогрибковый антибиотик из группы полиенов и нестероидное противо-

воспалительное средство, по 1 вагинальной таблетке 1 раз в день на ночь. Средняя продолжительность непрерывного лечения – 10 дней. Одновременно пациентки группы I применяли Суперлимф свечи 10 ЕД вагинально, ежедневно, всего 20 введений.

Оценка результатов / Results assessment

Первичные исходы: динамика клинических, бактериоскопических и иммунологических показателей после лечения (в цикле, следующем после его окончания) и динамика клинических и бактериоскопических показателей через 3 мес. Вторичные исходы: частота рецидивов заболевания в течение 3 и 12 мес после окончания лечения. Оценка безопасности выполнялась на основании анализа частоты нежелательных явлений (осложнений). Комплаентность и приемлемость изучались путем анализа соблюдения схемы лечения и частоты отказов от него. Протокол исследования представлен в **таблице 1**.

Протокол данного исследования включал 4 визита. На визите 1 после оценки жалоб, анамнеза пациенток были отобраны 80 женщин с нарушением микробиоты влагалища, соответствующие критериям включения, и 20 женщин без гинекологических заболеваний; все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проводили включение женщин в программу исследования с назначением клинического и лабораторного обследования, деление на группы и назначали терапию. На визите 2 через 20 дней повторно выполняли клиническое и лабораторное обследование, оценивали результаты, комплаентность и приемлемость лечения, частоту нежелательных явлений (осложнений). На визитах 3 (через 3 мес) и 4 (через 12 мес) оценивали частоту рецидивов заболевания. Оценка частоты рецидивов через 12 мес была выполнена у 36 и 37 пациенток групп I и II соответственно (4 и 3 пациентки соответственно не явились на визит 4, телефонная связь с ними не была установлена).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской организации (2008 г., Сеул), правилами Надлежащей клинической практики и другими применяемыми в Российской Федерации нормативными документами. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ / Statistical analysis

Результаты, полученные в ходе исследования, подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представляли средним значением и средним квадратичным отклонением ($M \pm SD$). С помощью критерия Колмогорова–Смирнова оценивали нормальность частотного рас-

Таблица 1. Протокол исследования.

Table 1. Study protocol.

Процедуры исследования Procedures	Визит 1 (до лечения) Visit 1 (before treatment)	Визит 2 (через 20 дней после начала лечения) Visit 2 (20 days after the onset of treatment)	Визит 3 (через 3 мес после окончания лечения) Visit 3 (3 month after the end of treatment)	Визит 4 (через 12 мес после окончания лечения) Visit 3 (12 month after the end of treatment)
Сбор анамнеза пациенток Patient's history	+			
Оценка жалоб Complaints	+	+		
Оценка критериев включения/исключения Assessed inclusion/exclusion criteria	+			
Получение информированного согласия Obtained informed consent	+			
Клиническое обследование Clinical examination	+	+		
Лабораторное обследование Laboratory examination	+	+		
Распределение обследованных женщин на группы Patient randomization	+			
Назначение терапии Applied therapy	+			
Оценка результатов лечения Results assessment		+		
Анализ частоты нежелательных явлений (осложнений) Analysis of adverse effects (complications)		+		
Оценка комплаентности и приемлемости Assessed patient compliance and acceptability		+		
Оценка частоты рецидивов заболевания Assessed frequency of disease relapses			+	+

пределения признаков. Качественные признаки указывали в виде абсолютных чисел и относительных величин (в процентах). Различия в независимых выборках анализировали с помощью U-критерия Манна–Уитни, для качественных признаков использовали критерий χ^2 . Для выявления ассоциации между рецидивами заболевания после лечения и уровнями цитокинов в сыворотке крови применяли метод построения логит-регрессионных моделей.

Анализ полученных данных проводился сотрудниками, не связанными с ведением больных, участвующих в исследовании, для создания условий независимой оценки полученных результатов.

Результаты / Results

Общая клиническая характеристика пациенток, принявших участие в исследовании, представлена в **таблице 2**; анализ результатов показал отсутствие статистически значимых различий между группами.

Результаты клинического и лабораторного обследования пациенток до и после лечения представлены в **таблице 3**.

При первичном осмотре 80,0 и 72,5 % пациенток (p

= 0,43) групп I и II соответственно предъявляли жалобы на обильные выделения, 77,5 и 67,5 % ($p = 0,32$) – на зуд и жжение, 80,0 и 67,5 % ($p = 0,20$) – на боль во влагалище и 75,0 и 62,5 % ($p = 0,30$) – на диспареунию.

При объективном осмотре отмечались патологические выделения из влагалища у 80,0 и 75,0 % пациенток ($p = 0,43$) групп I и II соответственно, гиперемия слизистой оболочки влагалища – у 85,0 и 67,5 % ($p = 0,07$) соответственно; pH влагалищного содержимого составляло $5,21 \pm 0,57$ и $5,25 \pm 0,65$ соответственно ($p = 0,84$).

Проведенное лечение оказало более выраженный эффект у пациенток группы I по сравнению с группой II: клиническое выздоровление наступило у 90,0 % (у 36 из 40; $p < 0,001$) и у 70,0 % (у 18 из 40; $p < 0,001$) пациенток соответственно; различия между группами статистически значимы ($p = 0,02$). Средний показатель pH влагалищного содержимого был ниже 4,5 в обеих группах. Микробиологическое выздоровление по данным микроскопического исследования наблюдалось у 100,0 и 67,5 % пациенток соответственно (у 40 из 40 и у 27 из 40; $p = 0,003$). Лактобактерии присутствовали в мазках влагалищного содер-

Таблица 2. Общая клиническая характеристика обследованных пациенток.

Table 2. Overall clinical characteristics of female patients.

Показатель Parameter	Группа I Group I (n = 40)	Группа II Group II (n = 40)	p
Возраст, лет, M ± SD / Age, years, M ± SD	31,0 ± 5,4	32,3 ± 4,9	0,22
Образование / Education:			
– среднее, n (%) / secondary education, n (%)	11 (27,5)	8 (20,0)	0,43
– среднее специальное, n (%) / specialized secondary education, n (%)	9 (22,5)	7 (17,5)	0,58
– высшее, n (%) / higher education, n (%)	20 (50,0)	25 (62,5)	0,26
Работает, n (%) / Have a job, n (%)	30 (75,0)	30 (75,0)	1,0
Домохозяйка, n (%) / Housewife, n (%)	10 (25,0)	10 (25,0)	
Профессиональная вредность, n (%) / Occupational hazard, n (%)	9 (22,5)	10 (25,0)	0,79
Замужем, n (%) / Married, n (%)	27 (67,5)	26 (65,0)	0,81
Не замужем, n (%) / Not married, n (%)	13 (32,5)	14 (35,0)	
Менархе, лет, M ± SD / Menarche, years, M ± SD	13,1 ± 1,3	12,9 ± 1,4	0,48
Продолжительность месячных, дни, M ± SD / Duration of menstruation, days, M ± SD	4,4 ± 0,6	4,4 ± 0,6	0,86
Продолжительность цикла, дни, M ± SD / Duration of menstrual cycle, days, M ± SD	27,1 ± 1,6	26,8 ± 1,8	0,35
Нерегулярные месячные, n (%) / Irregular menstruation, n (%)	4 (10,0)	5 (12,5)	0,72
Скудные/обильные месячные, n (%) / Sparse/excessive menstruation, n (%)	22 (55,0)	24 (60,0)	0,49
Коитархе, лет, M ± SD / Koitarhe, years, M ± SD	18,3 ± 1,3	18,2 ± 1,3	0,76
Количество родов, M ± SD / Parity, M ± SD	1,10 ± 0,87	1,28 ± 0,99	0,51
Количество аборт, M ± SD / Number of abortions, M ± SD	0,48 ± 0,24	0,48 ± 0,24	0,88
Количество выкидышей, M ± SD / Number of miscarriages, M ± SD	0,35 ± 0,30	0,40 ± 0,30	0,90
Контрацепция в анамнезе, в том числе / Contraception in history including:			
– презерватив, n (%) / condoms, n (%)	4 (10,0)	5 (12,5)	0,72
– прерванный половой акт, n (%) / coitus interruptus, n (%)	10 (25,0)	8 (20,0)	0,59
– комбинированные оральные контрацептивы, n (%) / combined oral contraceptives, n (%)	23 (57,5)	23 (57,5)	1,0
– внутриматочные средства (медь), n (%) / intrauterine device (cooper), n (%)	3 (7,5)	4 (10,0)	0,63
Гинекологические заболевания в анамнезе / Gynecological diseases in history:			
– хламидийная инфекция, n (%) / chlamydial infection, n (%)	17 (42,5)	14 (35,0)	0,49
– микоплазменная инфекция, n (%) / mycoplasma infection, n (%)	18 (45,0)	17 (42,5)	0,82
– интраэпителиальные поражения шейки матки, n (%) / intraepithelial cervical lesions, n (%)	6 (15,0)	5 (12,5)	0,75
– бактериальный вагиноз, n (%) / bacterial vaginosis, n (%)	14 (35,0)	12 (30,0)	0,63
– кандидозный вульвовагинит, n (%) / vulvovaginal candidiasis, n (%)	8 (20,0)	7 (17,5)	0,77
– воспалительные заболевания органов малого таза, n (%) / pelvic inflammatory diseases, n (%)	12 (30,0)	16 (40,0)	0,35
Соматические заболевания в анамнезе / Somatic diseases in history:			
– дыхательных путей, n (%) / air way tract, n (%)	5 (12,5)	4 (10,0)	0,72
– органов пищеварения, n (%) / digestive tract, n (%)	1 (2,5)	0 (0)	0,31
– сердечно-сосудистой системы, n (%) / cardiovascular system, n (%)	2 (5,0)	2 (5,0)	1,0
– мочевыделительной системы, n (%) / urinary tract, n (%)	4 (10,0)	5 (12,5)	0,72
– другие, n (%) / others, n (%)	28 (70,0)	29 (72,5)	0,80
Индекс массы тела, кг/м ² , M ± SD / Body mass index, kg/m ² , M ± SD	22,8 ± 3,1	23,8 ± 3,8	0,36

жимого после лечения у 100,0 % (у 40 из 40; $p < 0,001$) и у 55,0 % (у 22 из 40; $p = 0,18$) соответственно; различия между группами после лечения статистически значимы ($p < 0,001$).

У 92,5 % пациенток обеих групп обнаружены вирусы, преимущественно простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) – у 80,0 и 82,5 % соответственно ($p = 0,77$), которые встречались в сочетании с другими типами вирусов группы герпеса у 42,5 и 30,0 % ($p = 0,35$) и вируса папилломы человека (ВПЧ) у 50,0 и 72,5 % соответственно ($p = 0,07$). Применение препарата Суперлимф в комплексе лечения оказало существенное влияние на частоту вирусывыделения ВПГ-2: в группе I в образцах

из влагалища ВПГ-2 до лечения определялся у 80,0 % пациенток и у 42,5 % после лечения ($p < 0,001$), тогда как в группе II – у 82,5 и 77,5 % соответственно ($p = 0,58$); различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$). Уменьшение выделения других типов вирусов после лечения было статистически незначимым.

Результаты исследования содержания цитокинов в крови обследованных пациенток групп I и II до и после лечения и женщин контрольной группы представлены в **таблице 4**.

Как можно видеть, в обеих группах пациенток до лечения уровень всех цитокинов, кроме IFN- γ , был выше референсных значений ($p < 0,001$).

Таблица 3. Результаты клинического и лабораторного обследования пациенток.

Table 3. Clinical and laboratory examination of female patients.

Показатель Parameter	Группа I / Group I (n = 40)		p ₁	Группа II / Group II (n = 40)		p ₂	p ₃	p ₄
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment		До лечения Before treatment	После лечения After treatment			
<i>Жалобы / Complaints</i>								
Обильные выделения, n (%) Excessive discharge, n (%)	32 (80,0)	8 (20,0)	< 0,001	29 (72,5)	17 (42,5)	0,007	0,43	0,03
Зуд и жжение, n (%) Itching and burning, n (%)	31 (77,5)	3 (7,5)	< 0,001	27 (67,5)	9 (22,5)	< 0,001	0,32	0,06
Боль во влагалище, n (%) Vaginal pain, n (%)	32 (80,0)	2 (5,0)	< 0,001	27 (67,5)	9 (22,5)	< 0,001	0,20	0,02
Диспареуния, n (%) / Dyspareunia, n (%)	30 (75,0)	0 (0)	< 0,001	25 (62,5)	8 (20,0)	< 0,001	0,30	0,003
Дизурия, n (%) / Dysuria, n (%)	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)	0 (0)	–	–	–
<i>Данные объективного осмотра / Data of physical examination</i>								
Патологические выделения, n (%) Pathological discharge, n (%)	32 (80,0)	4 (10,0)	< 0,001	30 (75,0)	12 (30,0)	< 0,001	0,59	0,03
Гиперемия, n (%) / Hyperemia, n (%)	34 (85,0)	1 (2,5)	< 0,001	27 (67,5)	7 (17,5)	< 0,001	0,07	0,03
pH влагалищного содержимого, M ± SD pH of vaginal content, M ± SD	5,21 ± 0,57	4,06 ± 0,19	< 0,001	5,25 ± 0,65	4,47 ± 0,58	< 0,001	0,84	0,006
<i>Микроскопия отделяемого из влагалища / Microscopy of vaginal discharge</i>								
Количество лейкоцитов в поле зрения / Number of leukocytes per visual field:								
до 10, n (%) / up to 10, n (%)	14 (35,0)	5 (12,5)	0,02	15 (37,5)	4 (10,0)	0,004	0,43	0,73
10–20, n (%) / 10–20, n (%)	3 (7,5)	35 (87,5)	< 0,001	7 (17,5)	23 (57,5)	< 0,001	0,18	0,003
21–30, n (%) / 21–30, n (%)	21 (52,5)	0 (0)	< 0,001	27 (67,5)	13 (32,5)	0,002	0,17	< 0,001
≥ 31, n (%) / ≥ 31, n (%)	2 (5,0)	0 (0)	0,15	1 (3)	0 (0)	0,31	0,56	–
Поверхностные и промежуточные клетки, n (%) Superficial and intermediate cells, n (%)	31 (77,5)	40 (100,0)	0,002	30 (75,0)	24 (60,0)	0,15	0,79	< 0,001
Парабазальные и базальные клетки, n (%) Parabasal and basal cells, n (%)	9 (22,5)	0 (0)		10 (25,0)	16 (40,0)			
Лактобактерии, n (%) / Lactobacilli, n (%)	15 (37,5)	40 (100,0)	< 0,001	16 (40,0)	22 (55,0)	0,18	0,92	< 0,001
Кокковидные бактерии n (%) Cocci bacteria, n (%)	18 (45,0)	0 (0)	< 0,001	20 (50,0)	27 (67,5)	0,11	0,65	< 0,001
Палочковидные бактерии, n (%) Rod-shaped bacteria, n (%)	15 (37,5)	0 (0)	< 0,001	15 (37,5)	0 (0)	< 0,001	1,0	–
<i>Исследование на инфекции, передаваемые половым путем / Examined sexually transmitted diseases</i>								
Вирус простого герпеса 2-го типа, n (%) Herpes simplex virus type 2, n (%)	32 (80,0)	17 (42,5)	< 0,001	33 (82,5)	31 (77,5)	0,58	0,77	0,001
Вирус простого герпеса 1-го типа, n (%) Herpes simplex virus type 1, n (%)	0 (0)	0 (0)	–	2 (5,0)	2 (5,0)	–	0,15	0,15
Цитомегаловирус, n (%) Cytomegalovirus, n (%)	20 (50,0)	16 (40,0)	0,37	20 (50,0)	18 (45,0)	0,65	1,0	0,65
Вирус Эпштейна–Барр, n (%) Epstein–Barr virus, n (%)	20 (50,0)	16 (40,0)	0,37	14 (35,0)	13 (32,5)	0,81	0,17	0,49
Сочетание вирусов герпеса, n (%) Human herpes virus associations, n (%)	17 (42,5)	0 (0)	< 0,001	12 (30,0)	9 (22,5)	0,45	0,35	0,002
Вирус папилломы человека (с герпесвирусом), n (%) / Human papillomavirus (with herpes virus), n (%)	20 (50,0)	17 (42,5)	0,50	29 (72,5)	29 (72,5)	–	0,07	0,01
Отсутствие вирусывыделения, n (%) No virus release, n (%)	3 (7,5)	10 (25,0)	0,03	3 (7,5)	3 (7,5)	–	1,0	0,03

Примечание: p₁ – различия между показателями в группе I до и после лечения; p₂ – различия между показателями в группе II до и после лечения; p₃ – различия между группами I и II до лечения; p₄ – различия между группами I и II после лечения.

Note: p₁ – difference before and after treatment in group I; p₂ – difference before and after treatment in group II; p₃ – difference between group I and group II before treatment; p₄ – difference between group I and group II after treatment.

Таблица 4. Содержания цитокинов в крови обследованных женщин (M ± SD).

Table 4. Level of serum cytokines in female patients (M ± SD).

Показатель, пг/мл Parameter, pg/ml	Группа I / Group I (n = 40)		P ₁	Группа II / Group II (n = 40)		P ₂	P ₃	P ₄	Группа III Group III (n = 20)
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment		До лечения Before treatment	После лечения After treatment				
IL-1β	44,9 ± 14,8*	32,6 ± 12,5	< 0,001	48,9 ± 13,4*	47,9 ± 14,7*	0,95	0,25	< 0,001	27,9 ± 4,0
IL-2	93,6 ± 36,5*	79,5 ± 26,4	< 0,001	95,0 ± 35,8*	93,0 ± 35,1*	0,88	0,80	< 0,001	79,3 ± 26,2
IL-6	42,6 ± 13,3*	24,7 ± 8,3	< 0,001	42,0 ± 11,3*	42,3 ± 10,7*	0,87	0,89	< 0,001	28,5 ± 5,2
IL-8	71,1 ± 13,6*	42,4 ± 22,6**	< 0,001	70,7 ± 31,8*	71,9 ± 30,5*	0,75	1,00	< 0,001	60,6 ± 19,2
TNF-α	54,6 ± 15,9*	42,0 ± 13,9	< 0,001	54,2 ± 14,6*	54,9 ± 15,4**	0,79	0,97	< 0,001	40,4 ± 6,3
IFN-γ	488,1 ± 129,9	482,2 ± 154,1	0,71	479,6 ± 123,8	475,8 ± 124,5	0,69	0,75	0,61	504,9 ± 73,9
IL-4	49,7 ± 19,1*	31,8 ± 15,7	< 0,001	52,1 ± 18,6*	52,1 ± 19,2*	0,64	0,56	< 0,001	28,4 ± 10,0
IL-10	241,0 ± 59,6*	177,0 ± 63,0***	< 0,001	244,2 ± 63,0*	242,3 ± 62,0**	0,93	0,91	< 0,001	150,9 ± 60,5

Примечание: p₁ – различия между показателями в группе I до и после лечения; p₂ – различия между показателями в группе II до и после лечения; p₃ – различия между группами I и II до лечения; p₄ – различия между группами I и II после лечения; *p < 0,001, **p < 0,01, ***p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с группой III.

Note: p₁ – difference before and after treatment in group I; p₂ – difference before and after treatment in group II; p₃ – difference between group I and group II before treatment; p₄ – difference between group I and group II after treatment; *p < 0.001, **p < 0.01, ***p < 0.05 – significant differences compared to group III.

В группе I значения IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α, IL-4 снизились после лечения (p < 0,001 для каждого показателя) и соответствовали референсным величинам; статистически значимо отличались от референсных только значения IL-8 (ниже контрольных; p < 0,01) и IL-10 (выше контрольных; p < 0,05). В группе II статистически значимых изменений содержания цитокинов по сравнению с показателями до лечения не произошло.

Нежелательные явления встречались редко: по 1 наблюдению (2,5 %) в каждой группе (p > 0,05). COMPLIANCE и приемлемость составили по 100,0 % в обеих группах.

Через 3 мес после лечения в группе I рецидивов дисбиоза влагалища не наблюдалось, в группе II рецидивы составили 22,5 %.

Показана ассоциация уровня трех цитокинов с рецидивом заболевания в течение 3 мес после проведенного лечения, подтверждающаяся моделями логит-регрессии. На **рисунке 1** приведена такая модель для IL-2 ($\chi^2 = 7,18$; p = 0,007; чувствительность 17 %; специфичность 92 %), показывающая, что вероятность развития рецидива составляет 80 % при величине IL-2 свыше 200 пг/мл. **Рисунок 2** представляет аналогичную модель для уровня IL-6 после лечения ($\chi^2 = 20,3$; p < 0,001; чувствительность 47 %; специфичность 89 %), показывающую, что с вероятностью 80 % следует ожидать рецидива при уровне IL-6 после проведенного лечения свыше 60 пг/мл. На **рисунке 3** показана модель для ассоциации TNF-α ($\chi^2 = 23,4$; p < 0,001; чувствительность 52 %; специфичность 89 %), показывающая, что с вероятностью 80 % возможен рецидив при уровне TNF-α после проведенного лечения свыше 80 пг/мл.

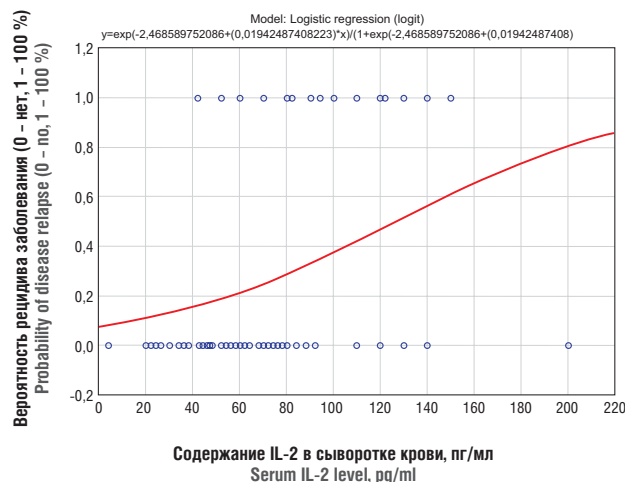


Рисунок 1. Ассоциация уровня интерлейкина-2 (IL-2) в сыворотке крови и вероятности развития рецидива заболевания в течение 3 мес после лечения.

Figure 1. Association between serum interleukin-2 (IL-2) level and probability of disease relapse 3 months after treatment.

По данным катмнеза в течение 12 мес после лечения, изученного среди 36 и 37 пациенток групп I и II, частота рецидивов составила 0 % (0 из 36) и 35,1 % (13 из 37; p = 0,0003) соответственно.

Обсуждение / Discussion

В современной литературе указывается, что одной из причин более длительного и тяжелого течения, частого рецидивирования дисбиотических воспалительных процессов нижнего отдела полового тракта у женщин является сочетанная инфекция с возможным одновременным участием аэробов, анаэробов, грибов

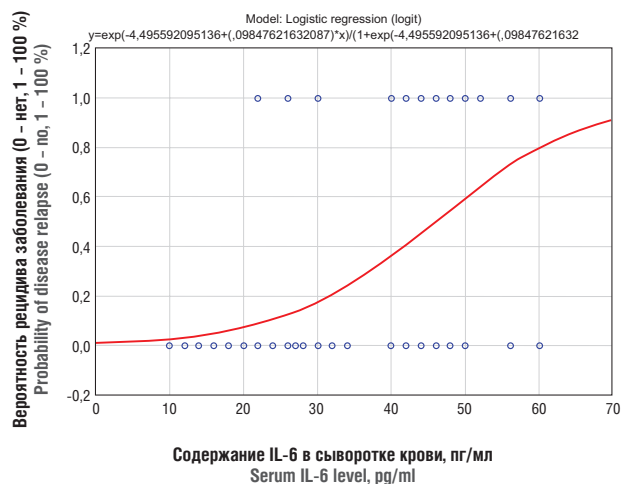


Рисунок 2. Ассоциация уровня интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови и вероятности развития рецидива заболевания в течение 3 мес после лечения.

Figure 2. Association between serum interleukin-6 (IL-6) level and probability of disease relapse 3 months after treatment.

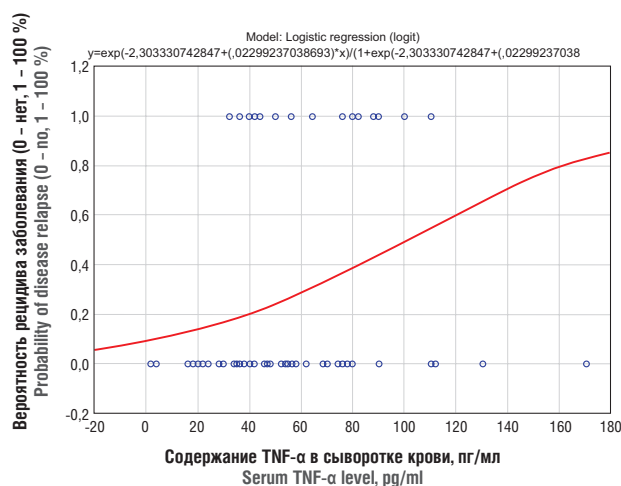


Рисунок 3. Ассоциация уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в сыворотке крови и вероятности развития рецидива заболевания в течение 3 мес после лечения.

Figure 3. Association between serum tumor necrosis factor alpha (TNF- α) level and probability of disease relapse 3 months after treatment.

рода *Candida* с присущими им биологическими свойствами, что предполагает назначение комбинированных препаратов, содержащих несколько компонентов с аддитивным действием [4, 9].

В настоящей работе мы использовали один из таких препаратов, содержащий в своем составе неомицин, тернидазол, нистатин и преднизолон, обладающий высокой эффективностью при сочетанных инфекциях и отличающийся низкой частотой рецидивов в течение 6 мес (94,3 и 8,4 % соответственно) [4]. Указанный препарат не нарушает количественного и качественного состава лактобактерий (более того, после лечения количество микроаэрофильных лактобактерий, которые способны продуцировать перекись водорода, уве-

личивается), что позволяет применять препарат без последующего назначения пробиотиков [11]. Однако в настоящем исследовании эффективность данного лекарственного средства в группе II составила 70,0 %, а частота рецидивов уже через 3 мес – 22,5 %. Этот факт, вероятно, можно объяснить более сложными бактериально-вирусными ассоциациями и вызванными ими иммунологическими сдвигами.

В последние годы исследователи большое значение в запуске иммунного ответа при различного рода инфекциях придают цитокинам, которые представляют собой регуляторные белки, действующие паракринным или аутокринным образом при пикомолярных концентрациях [12]. *Candida albicans* могут высвобождать растворимые факторы, чтобы активно усилить продукцию IL-6 и IL-8 в мононуклеарных клетках человека [13]. Показано, что по сравнению с женщинами с нормальной флорой уровни IL-1 β значительно выше при БВ и АВ ($p < 0,0001$). Обнаружен значительно более высокий уровень IL-6 и IL-8 ($p < 0,001$) у пациенток с АВ [14]. Другими авторами также отмечены высокие уровни IL-1 β , TNF- α и IL-6 у женщин с БВ [15, 16], IL-1 β и IL-10 у пациенток с АВ [17, 18]. Было показано, что IL-1 β , IL-6 и IL-8 в небольших концентрациях, обнаруженные у здоровых женщин, стимулируют рост нормальной микрофлоры (*Lactobacillus spp.*) и подавляют образование биопленок *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Напротив, эти же цитокины в высоких концентрациях, характерных для дисбиоза влагалища, подавляют нормальную микрофлору и стимулируют рост условно-патогенных микроорганизмов [19].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, совпадают с вышеприведенными сведениями зарубежных и отечественных исследователей. Высокими значениями (в 1,5 раза выше нормальных) отличались все изученные провоспалительные цитокины – IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 и TNF- α , что свидетельствует об активации иммунитета и воспалительной реакции в ответ на инфекцию.

С нашей точки зрения, особого внимания заслуживает пересмотр концепции дисбиоза, вызванного факультативно-анаэробными бактериями, который до настоящего времени рассматривается как «невоспалительный инфекционный синдром». Действительно, клинически БВ обычно не связан с воспалительными проявлениями во влагалище. Однако известно, что БВ вызывает эндометрит и воспаление шейки матки, включая инфильтрацию нейтрофилов [20, 21], а повышение концентрации IL-1 β и IL-8 во влагалищной жидкости, как указано выше, подтверждает воспалительный характер этого заболевания. У беременных с БВ обнаружен аналогичный профиль вагинальных цитокинов как и у небеременных, а также некоторыми авторами указывается на повышение IL-2 и IL-6 [22–24]. Продукция провоспалительных цитокинов

у женщин с БВ приводит к серьезным осложнениям, таким как преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, повышенная восприимчивость к ВИЧ-инфекции [25], которые объясняются известными эффектами этих белков на иммунные и воспалительные процессы.

Кроме того, напомним, что отбор пациенток в исследуемые группы выполнялся нами по критерию наличия сочетанного дисбиоза; однако в процессе углубленного обследования у всех пациенток были обнаружены вирусы, преимущественно ВПГ-2, и в половине наблюдений – другие типы вирусов группы герпеса (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), которые встречались в сочетании друг с другом и с ВПЧ. Решающую роль в иммунном ответе хозяина на вирусную инфекцию играют цитокины $IFN-\alpha/\beta$, $TNF-\alpha$ и $IL-12$, стимулирующие $IFN-\gamma$, регулируя, с одной стороны, производство оксида азота, направленного на инфицированные клетки, с другой, индуцируя противовоспалительные цитокины $IL-4$, $IL-10$, $IL-13$, которые сдерживают этот процесс, предупреждая повреждение ДНК, белков и липидов неинфицированных клеток и тканей. Один из механизмов уклонения вирусов герпеса от иммунной защиты состоит в подавлении выработки провоспалительных цитокинов [26]. Анализ образцов из полости матки показал увеличение $IL-10$ и снижение $IFN-\gamma$ у бесплодных женщин с герпесвирусной инфекцией [27]. Имеются работы, свидетельствующие о том, что ВПЧ инициирует выработку провоспалительных цитокинов, включая интерфероны типа I ($IFN-\alpha$ и $IFN-\beta$), трансформирующий фактор роста бета (англ. transforming growth factor factor beta, $TGF-\beta$), $IL-2$ и $IL-10$ [28]. Метаанализ, выполненный A. Esber с соавт., продемонстрировал влияние инфекции, вызванной ВПГ-2, на риск развития БВ с отношением шансов (ОШ) 1,6 (95 % доверительный интервал = 1,32–1,94) [29].

В работе M.C. Nason с соавт. было показано, что на фоне активации иммунитета (при проведении антиретровирусной терапии у больных ВИЧ) увеличивается частота выделения ВПГ-2, что было значительно связано с более высокими уровнями $IL-6$ (ОШ = 1,4; $p = 0,003$) и $TNF-\alpha$ (ОШ = 1,3; $p = 0,01$), а выделение цитомегаловируса – с более высокими уровнями $IL-6$ (ОШ = 1,3; $p = 0,006$) и $IL-2$ (ОШ = 1,4; $p = 0,01$). Те же авторы отмечают, что усиление активности иммунной системы связано с одновременным усилением воспаления, выявлением основных оппортунистических инфекций и возможной реактивацией латентных вирусных и бактериальных заболеваний, и было ими названо «воспалительным синдромом восстановления иммунитета» [30].

Примечательно, что выявленные нами с помощью логит-регрессионного анализа высокие уровни цитокинов $IL-2$, $IL-6$ и $TNF-\alpha$, связанные с риском рецидива сочетанного дисбиоза, оказались аналогичными в исследовании M.C. Nason с соавт. Таким образом, можно

предположить, что указанный феномен имеет место при нарушении микробиоценоза во влагалище, вызванного условно-патогенными микроорганизмами и вирусными инфекциями, которые оказывают взаимное (возможно синергичное) влияние на реализацию воспалительного ответа.

Высокие результаты лечения пациенток, страдающих сочетанными дисбиозами бактериально-вирусной этиологии, с применением средства локальной цитокинотерапии не оставляют сомнений в правильности выбранной нами стратегии. Под влиянием этиотропного средства и иммуномодулирующего препарата Суперлимф 10 МЕ после 20-дневного курса лечения произошла элиминация инфекционных возбудителей и нормализация баланса про- и противовоспалительных цитокинов (у 100,0 % пациенток), что привело к 90-процентному клиническому выздоровлению и отсутствию рецидивов заболевания у всех пациенток на протяжении периода наблюдения. Отмечено также статистически значимое снижение вирусывыделения ВПГ-2 с 80,0 до 42,5 % ($p < 0,001$).

Риск рецидива заболевания можно определить с помощью предикторов ($IL-2$, $IL-6$ и $TNF-\alpha$ в концентрациях, в 2 раза превышающих референсные значения после лечения) и предупредить, используя повторный курс терапии экзогенными цитокинами через 2–3 мес, как указано в инструкции к препарату. Суперлимф – средство, в состав которого входят природные цитокины в необходимой концентрации – $IL-1$, $IL-6$, фактор ингибирования миграции макрофагов (англ. macrophage migration inhibitory factor, MIF), $TNF-\alpha$, $TGF-\beta$ и примеси некоторых других цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов в небольшом количестве. Средство обладает модулирующим действием, а именно, приводит к усилению функциональной активности клеток иммунной системы в случае недостаточности механизмов их активации при снижении выработки собственных цитокинов, и наоборот, при их избыточности и гиперактивности дополнительная доза цитокинов подавляет их продукцию и вызывает нормализацию деятельности иммунных клеток.

Таким образом, назначение препарата, модулирующего активность цитокинов, повышает резистентность организма и позволяет улучшить результаты лечения при инфекционно-воспалительных заболеваниях нижнего отдела полового тракта.

Заключение / Conclusion

Сочетанные дисбиозы влагалища в 92,5 % наблюдений протекают на фоне вирусных инфекций (преимущественно герпес-вирусов), что сопровождается нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Диагностика сочетанных дисбиотических заболеваний должна включать не только микробиологическую оценку, но и определение вирусов и изучение иммун-

ного (цитокинового) статуса, что позволит определить стратегию терапии и повысить ее эффективность.

Лечение с использованием комбинированного противомикробного лекарственного препарата широкого спектра действия в сочетании с локальным

иммуномодулирующим средством, содержащим экзогенные цитокины (Суперлимф в дозе 10 МЕ вагинально, курсом 20 дней), является эффективной стратегией терапии сочетанных дисбиозов и профилактики их рецидивов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 03.02.2021. В доработанном виде: 25.05.2021.	Received: 03.02.2021. Revision received: 25.05.2021.
Принята к печати: 10.06.2021. Опубликована: 30.06.2021.	Accepted: 10.06.2021. Published: 30.06.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Дикке Г.Б. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Суханов А.А., Кукарская И.И. – ведение пациентов, получение клинических результатов, составление базы данных для анализа; Остроменский В.В. – обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи.	Dikke G.B. – study concept and design, analysis of the data obtained, review of publications, text writing; Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I. – patients management, obtaining clinical results, forming database for analysis; Ostromensky V.V. – review of publications, text writing, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Ограничения	Restrictions
Небольшой объем выборки.	Small sample size.
Благодарности	Acknowledgements
Авторы приносят благодарность Н.В. Шиловой за помощь в статистической обработке результатов исследования.	The authors are grateful to N.V. Shilova for help in statistical processing of results.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, все данные об отдельных участниках, собранные в ходе испытания, после деидентификации будут доступны исследователям, чье предполагаемое использование данных было одобрено назначенным для этой цели независимым комитетом по рассмотрению («обученный посредник»), для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик galadikke@yandex.ru . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, statistical analysis plan, analytic code, all of the individual participant data collected during the trial, after deidentification will be available to investigators whose proposed use of the data has been approved by an independent review committee (“learned intermediary”) identified for this purpose, for individual participant data meta-analysis beginning 3 months and ending 5 years following article publication. Proposals should be directed to galadikke@yandex.ru . To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения. *Медицинский совет*. 2014;(17):128–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-17-128-133>.
- Шульженко А.Е., Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции урогенитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):87–93.
- Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровкова Е.И. и др. Бактериальный вагиноз: состояние изученности проблемы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2013;7(4):20–4.
- Прилепская В.Н., Уруймагова А.Т., Иванова А.А. Клинические и лабораторные особенности рецидивирующих вульвовагинитов и вагинозов. Возможности эффективной терапии. *Гинекология*. 2020;22(5):76–80. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.5.200361>.
- Mania-Pramanik J., Kerkar S.C., Salvi V.S. Bacterial vaginosis: A cause of infertility? *Int J STD AIDS*. 2009;20(11):778–81. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2009.009193>.
- Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Переверзева Н.А. и др. Сравнение методов оценки воспалительной реакции нижних отделов женского репродуктивного тракта. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(5):13–20. <https://doi.org/10.17816/JOWD67513-20>.
- Ike A.C., Onu C.J., Ononugbo C.M. et al. Immune response to herpes simplex virus infection and vaccine development. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):302. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020302>.
- Kurt-Jones E.A., Orzalli M.H., Knipe D.M. Innate immune mechanisms and herpes simplex virus infection and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2017;223:49–75. https://doi.org/10.1007/978-3-319-53168-7_3.
- Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;(9):139–46. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.139-146>.

10. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2017;(6):151–8. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.6.151-8>.
11. Мамчур В.И., Дронов С.Н. Терзинан глазами фармаколога: инновационный подход к терапии вагинитов различного генеза. *Медицинские аспекты женского здоровья*. 2015;(9):50–7.
12. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defense against herpes simplex virus. *Viral J*. 2005;2:59. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-59>.
13. Cheng S.-C., Chai L.Y.A., Joosten L.A.B. et al. Candida albicans releases soluble factors that potentiate cytokine production by human cells through a protease-activated receptor 1- and 2-independent pathway. *Infect Immun*. 2009;78(1):393–9. <https://doi.org/10.1128/IAI.01041-09>.
14. Marconi C., Donders G.G.G., Bellen G. et al. Sialidase activity in aerobic vaginitis is equal to levels during bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167(2):205–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.12.003>.
15. Рахматуллаева М.М. Уровень провоспалительных цитокинов в диагностике бактериального вагиноза. *Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии*. 2018;2:3–7.
16. Hemalatha R., Ramalaxmi B.A., KrishnaSwetha G. et al. Cervicovaginal inflammatory cytokines and sphingomyelinase in women with and without bacterial vaginosis. *Am J Med Sci*. 2012;344(1):35–9. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318235597b>.
17. Будиловская О.В., Крысанова А.А., Шипицына Е.В. и др. Диагностика вагинальных инфекций с учетом профилей лактобациллярной микрофлоры и локального иммунного ответа слизистой влагалища. *Молекулярная медицина*. 2020;18(3):56–64. <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-03-07>.
18. Hedge S.R., Barrientes F., Desmond R.A., Schwebke J.R. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. *J Infect Dis*. 2006;193(4):556–62. <https://doi.org/10.1086/499824>.
19. Kremleva E.A., Sgibnev A.V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. *Bull Exp Biol Med*. 2016;162(1):75–8. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3549-1>.
20. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013;8(1):e53997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997>.
21. Marrazzo J.M., Wiesenfeld H.C., Murray P.J. et al. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis*. 2006;193(5):617–24. <https://doi.org/10.1086/500149>.
22. Discacciati M.G., Simoes J.A., Silva M.G. et al. Microbiological characteristics and inflammatory cytokines associated with preterm labor. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):501–8. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1427-z>.
23. Карапетян Т.Э., Ломова Н.А., Кесова М.И. Диагностическая значимость маркеров воспаления в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом. *Гинекология*. 2018;20(1):71–4. https://doi.org/10.26442/2079-5696_20.1.71-74.
24. Рухляда Н.Н., Тайц А.Н., Романова Л.А. и др. Бактериальный вагиноз как фактор риска преждевременных родов. *Педиатр*. 2019;10(4):97–101. <https://doi.org/10.17816/PED10497-101>.
25. Murphy K., Mitchell C.M. The interplay of host immunity, environment and the risk of bacterial vaginosis and associated reproductive health outcomes. *J Infect Dis*. 2016;214(Suppl 1):29–35. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw140>.
26. Jasinski-Bergner S., Mandelboim O., Seliger B. Molecular mechanisms of human herpes viruses interfering with host immune surveillance. *J Immuno Ther Cancer*. 2020;8:e000841. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000841>.
27. Marci R., Gentili V., Bortolotti D. et al. Presence of HHV-6A in endometrial epithelial cells from women with primary unexplained infertility. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158304>.
28. Pereira N., Kucharczyk K.M., Estes J.L. et al. Human papillomavirus infection, infertility, and assisted reproductive outcomes. *J Pathog*. 2015;2015:578423. <https://doi.org/10.1155/2015/578423>.
29. Esber A., Miguel R.D.V., Cherpès T.L. et al. Risk of bacterial vaginosis among women with herpes simplex virus type 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;212(1):8–17. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv017>.
30. Nason M.C., Patel E.U., Kirkpatrick A.R. et al. Immunological signaling during herpes simplex virus-2 and cytomegalovirus vaginal shedding after initiation of antiretroviral treatment. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(2):ofw073. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw073>.

References:

1. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Bacterial vaginosis. New concepts of microbial environment and treatment options. [Bakterial'nyj vaginoz. Novye predstavleniya o mikrobnom biosociume i vozmozhnosti lecheniya]. *Meditsinskij sovet*. 2014;(17):128–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-17-128-133>.
2. Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuykova I.N. Recurrent mixed infections urogenital in women: correction strategy of mucosal immunity. [Recidiviruyushchie smeshannye infekcii urogenital'nogo trakta u zhenshchin: strategiya korektsii mukozal'nogo immuniteta]. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):87–93. (In Russ.).
3. Makarov I.O., Gomberg M.A., Borovkova E.I. et al. Bacterial vaginosis: state of exploration of the problem. [Bakterial'nyj vaginoz: sostoyanie izuchennosti problem]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2013;7(4):20–4. (In Russ.).
4. Prilepskaya V.N., Uruimagova A.T., Ivanova A.A. Recurrent vulvovaginitis and vaginosis. Possibilities of effective therapy. [Klinicheskie i laboratornye osobennosti recidiviruyushchih vul'vovaginitov i vaginozov. Vozmozhnosti effektivnoy terapii]. *Ginekologiya*. 2020;22(5):76–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.5.200361>.
5. Mania-Pramanik J., Kerkar S.C., Salvi V.S. Bacterial vaginosis: A cause of infertility? *Int J STD AIDS*. 2009;20(11):778–81. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2009.009193>.
6. Budilovskaya O. V., Shipitsyna E. V., Pereverzeva N.A. et al. Comparison of methods for assessing the inflammatory response of the lower parts of the female reproductive tract. [Srvanenie metodov ocenki vospalitel'noj reakcii nizhnih otdelov zhenskogo reproduktivnogo trakta]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2018;67(5):13–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD67513-20>.
7. Ike A.C., Onu C.J., Ononugbo C.M. et al. Immune response to herpes simplex virus infection and vaccine development. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):302. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020302>.
8. Kurt-Jones E.A., Orzalli M.H., Knipe D.M. Innate immune mechanisms and herpes simplex virus infection and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2017;223:49–75. https://doi.org/10.1007/978-3-319-53168-7_3.
9. Dikke G.B., Ostromenskii V.V. Immune dysfunction in chronic endometritis and the experience of its correction using local cytokine therapy. [Naruszenie immunnogo statusa pri hronicheskom endometrite i opyt ego korektsii posredstvom lokal'noj citokinoterapii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(9):139–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.139-146>.
10. Dikke G.B. Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the female genital organs. [Polimikrobnnye associacii v etiologii vospalitel'nyh zabolevanij polovoyh organov u zhenshchin]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(6):151–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2017.6.151-8>.
11. Mamchur V.I., Dronov S.N. Terzhinan through the eyes of a pharmacologist: an innovative approach to the treatment of vaginitis of various origins. [Terzhinan glazami farmakologa: innovatsionnyj podhod k terapii vaginitov razlichnogo genеза]. *Meditsinskie aspekty zhenskogo zdorov'ya*. 2015;(9):50–7. (In Russ.).
12. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defense against herpes simplex virus. *Viral J*. 2005;2:59. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-59>.
13. Cheng S.-C., Chai L.Y.A., Joosten L.A.B. et al. Candida albicans releases soluble factors that potentiate cytokine production by human cells through a protease-activated receptor 1- and 2-independent pathway. *Infect Immun*. 2009;78(1):393–9. <https://doi.org/10.1128/IAI.01041-09>.
14. Marconi C., Donders G.G.G., Bellen G. et al. Sialidase activity in aerobic vaginitis is equal to levels during bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167(2):205–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.12.003>.
15. Rakhmatullaeva M.M. The level of proinflammatory cytokines in the

- diagnosis of bacterial vaginosis. [Uroven' provospalitel'nyh citokinov v diagnostike bakterial'nogo vaginoza]. *Fundamental'nye i prakticheskie voprosy immunologii i infektologii*. 2018;2:3–7. (In Russ.).
16. Hemalatha R., Ramalaxmi B.A., KrishnaSwetha G. et al. Cervicovaginal inflammatory cytokines and sphingomyelinase in women with and without bacterial vaginosis. *Am J Med Sci*. 2012;344(1):35–9. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318235597b>.
 17. Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Shipitsyna E.V. et al. The profiles of lactobacillus microflora and local immune response of the vaginal mucosa in the diagnosis of vaginal infections. [Diagnostika vaginal'nyh infekcij s uchetom profilej laktobacillyarnoj mikroflory i lokal'nogo immunnogo otveta slizistoj vlagalishcha]. *Molekulyarnaya medicina*. 2020;18(3):56–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-03-07>.
 18. Hedge S.R., Barrientes F., Desmond R.A., Schwebke J.R. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. *J Infect Dis*. 2006;193(4):556–62. <https://doi.org/10.1086/499824>.
 19. Kremleva E.A., Sgibnev A.V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. *Bull Exp Biol Med*. 2016;162(1):75–8. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3549-1>.
 20. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013;8(1):e53997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997>.
 21. Marrazzo J.M., Wiesenfeld H.C., Murray P.J. et al. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis*. 2006;193(5):617–24. <https://doi.org/10.1086/500149>.
 22. Discacciati M.G., Simoes J.A., Silva M.G. et al. Microbiological characteristics and inflammatory cytokines associated with preterm labor. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):501–8. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1427-z>.
 23. Karapetian T.E., Lomova N.A., Kesova M.I. Diagnostic significance of markers of inflammation in the cervical canal in pregnant women with bacterial vaginosis. [Diagnosticheskaya znachimost' markerov vospaleniya v otdelyaemom cervikal'nogo kanala u beremennyh s bakterial'nym vaginozom]. *Ginekologiya*. 2018;20(1):71–4. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2079-5696_20.1.71-74.
 24. Rukhlyada N.N., Taitis A.N., Romanova L.A. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm birth. [Bakterial'nyj vaginoz kak faktor riska prezhdvremennyh rodov]. *Pediatr*. 2019;10(4):97–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/PED10497-101>.
 25. Murphy K., Mitchell C.M. The interplay of host immunity, environment and the risk of bacterial vaginosis and associated reproductive health outcomes. *J Infect Dis*. 2016;214(Suppl 1):29–35. <https://doi.org/10.1093/infdis/jjw140>.
 26. Jasinski-Bergner S., Mandelboim O., Seliger B. Molecular mechanisms of human herpes viruses inferring with host immune surveillance. *J Immuno Ther Cancer*. 2020;8:e000841. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000841>.
 27. Marci R., Gentili V., Bortolotti D. et al. Presence of HHV-6A in endometrial epithelial cells from women with primary unexplained infertility. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158304>.
 28. Pereira N., Kucharczyk K.M., Estes J.L. et al. Human papillomavirus infection, infertility, and assisted reproductive outcomes. *J Pathog*. 2015;2015:578423. <https://doi.org/10.1155/2015/578423>.
 29. Esber A., Miguel R.D.V., Cherpes T.L. et al. Risk of bacterial vaginosis among women with herpes simplex virus type 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;212(1):8–17. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv017>.
 30. Nason M.C., Patel E.U., Kirkpatrick A.R. et al. Immunological signaling during herpes simplex virus-2 and cytomegalovirus vaginal shedding after initiation of antiretroviral treatment. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(2):ofw073. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw073>.

Сведения об авторах:

Дикке Галина Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: galadikke@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>.

Суханов Антон Александрович – к.м.н., зав. поликлиникой ГБУЗ Тюменской области «Перинатальный центр», Тюмень, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>.

Кукарская Ирина Ивановна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия; главный врач ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», Тюмень, Россия; главный специалист по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения Тюменской области. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>.

Остроменский Владимир Владимирович – к.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8290-5767>.

About the authors:

Galina B. Dikke – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia. E-mail: galadikke@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>.

Anton A. Sukhanov – MD, PhD, Head of Polyclinic, Tyumen Region Perinatal Center, Tyumen, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>.

Irina I. Kukarskaya – MD, Dr Sci Med, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reanimatology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; Chief Physician, Tyumen Region Perinatal Center, Tyumen, Russia; Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology, Department of Health of the Tyumen Region. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>.

Vladimir V. Ostromenskii – MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8290-5767>.