

© Г.Б. Дикке, А.А. Суханов, И.И. Кукарская, В.В. Остроменский, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.6.44-50>

Локальная терапия комплексом экзогенных цитокинов у пациенток с рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями нижнего отдела полового тракта

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

¹ Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия

² Перинатальный центр, Тюмень, Россия

³ Кафедра акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Local therapy with a complex of exogenous cytokines in patients with recurrent viral-bacterial infections of the lower genital tract

G.B. Dikke¹, A.A. Sukhanov², I.I. Kukarskaya^{2,3}, V.V. Ostromenskiy¹

¹ Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, Russia

² Perinatal Center, Tyumen, Russia

³ Department of Obstetrics, Gynecology and Emergency Medicine with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics of the Institute of Continuing Professional Development, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Обоснование. Исследователи отмечают увеличение частоты рецидивов дисбиоза влагалища до 69–80% наблюдений в течение 12 месяцев. В настоящее время получены сведения об участии цитокинов в реализации врожденного иммунного ответа слизистых оболочек женского репродуктивного тракта. Использование иммунодиагностики и иммуномодулирующей терапии экзогенными цитокинами может значительно улучшить результаты лечения и профилактики рецидивов.

Цель исследования: оценить эффективность терапии и частоту рецидивов у пациенток с рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями нижнего отдела полового тракта сочетанной вирусно-бактериальной этиологии при использовании различных режимов локальной иммуномодулирующей терапии.

Методы. Проведено проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах. Обследованы 58 женщин с рецидивирующим течением дисбиоза влагалища. В I группе (n=30) использовали препарат Суперлимф 25 ЕД вагинально ежедневно, 10 дней, во II (n=28) – 10 ЕД, 20 дней, в обеих группах проведена этиотропная терапия комбинированным препаратом широкого спектра действия с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным эффектами (по 1 вагинальной таблетке 10 дней). Применяли микроскопию мазков влагалищного содержимого, ПЦР в режиме реального времени, определение уровней цитокинов (интерлейкин-1β [ИЛ-1β], -1β, -2, -4, -6, -8, -10, фактор некроза опухоли-α, интерферон-γ – ИФН-γ) в сыворотке крови.

Результаты. Клиническое выздоровление наступило у 90% (27/30; p<0,001) и у 89% (25/28; p<0,001) пациенток соответственно. Микробиологическое выздоровление, по данным микроскопического исследования, наблюдалось у 100% пациенток обеих групп (30/30 и 28/28; p<0,001). Частота вирусыведения ВПГ-2 в I группе снизилась с 83% до лечения до 37% после него (p<0,001), как и во II – с 82 до 43% соответственно (p=0,002), p=0,63 между группами после лечения. До лечения уровень всех цитокинов, кроме ИФН-γ, был выше референсных значений, после лечения их значения снизились в обеих группах (p<0,001). На протяжении 12 месяцев после лечения в I группе отмечено сохранение высоких значений цитокинов у 13,3% и выявлен рецидив дисбиоза влагалища у 6,7% (2/30) пациенток, во II не наблюдалось (p=0,44). Побочных эффектов во время лечения не отмечено. Приверженность и приемлемость составили по 100% в обеих группах.

Заключение. Рецидивирующие сочетанные вирусно-бактериальные инфекции влагалища сопровождаются нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Лечение с использованием препарата Суперлимф (25 ЕД 10 и 10 ЕД 20 дней) в комбинации с этиотропной терапией обладает сопоставимой клинической и микробиологической эффективностью, предупреждает рецидивы инфекций, при этом предпочтителен курс продолжительностью 20 дней дозой 10 ЕД.

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

Для цитирования: Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Локальная терапия комплексом экзогенных цитокинов у пациенток с рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями нижнего отдела полового тракта. Фарматека. 2021;28(6):44–50. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.6.44-50

Background. Researchers note an increase in the frequency of relapses of vaginal dysbiosis to 69–80% of observations within 12 months. Currently, information on the participation of cytokines in the implementation of the innate immune response of the mucous membranes of the female reproductive tract has been obtained. The use of immunodiagnosics and immunomodulatory therapy with exogenous cytokines can significantly improve treatment outcomes and relapse prevention.

Objective. Evaluation of the effectiveness of therapy and the frequency of relapses in patients with recurrent infectious and inflammatory diseases of the lower genital tract of combined viral and bacterial etiology using various regimens of local immunomodulatory therapy.

Methods. A prospective, randomized, comparative, parallel-group clinical study was conducted. 58 women with recurrent vaginal dysbiosis were examined. In group I (n=30), the drug Superlimph 25 U was used vaginally daily for 10 days, in group II (n=28) – 10 U for 20 days; both groups received etiotropic therapy with a combined broad-spectrum drug with antibacterial, antifungal and anti-inflammatory effects (1 vaginal tablet daily for 10 days). Microscopy of vaginal smears, real-time PCR, determination of blood serum cytokine levels (IL-1β, -2, -4, -6, -8, -10, tumor necrosis factor α, interferon γ – IFN-γ) were used.

Results. Clinical recovery occurred in 90% (27/30; p<0.001) and 89% (25/28; p<0.001), respectively. Microbiological recovery according to microscopic examination was observed in 100% of patients in both groups (30/30 and 28/28; p<0.001). The frequency of HSV-2 virus shedding in group I decreased from 83% before treatment to 37% after it (p<0.001), as in group II – from 82 to 43%, respectively (p=0.002), p=0.63 – between groups after treatment. Before treatment, the level of all cytokines, except IFN-γ, was higher than the reference values; after treatment, their values decreased in both groups (p<0.001). During 12 months after treatment, in group I, high cytokine levels persisted in 13.3% and a relapse of vaginal dysbiosis was detected in 6.7% (2/30) of patients, in group II it was not observed (p=0.44). No side effects were observed during treatment. Adherence and acceptability were 100% in both groups.

Conclusion. Recurrent combined viral-bacterial vaginal infections are accompanied by an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines. Treatment using the drug Superlimph (25 IU for 10 and 10 IU 20 days) in combination with etiotropic therapy has comparable clinical and microbiological efficacy, prevents recurrence of infections, with a preferable course of 20 days with a dose of 10 IU.

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

For citations: Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromenskiy V.V. Local therapy with a complex of exogenous cytokines in patients with recurrent viral-bacterial infections of the lower genital tract. Farmateka. 2021;28(6):44–50. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2021.6.44-50

Введение

В последние годы наблюдается увеличение частоты рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Так, J.D. Sobel et al. в 2019 г. отмечают, что рецидивы дисбиоза влагалища выявляются в 69–80% наблюдений в течение 12 месяцев [1].

Исследователи связывают высокую частоту рецидивов с формированием биопленок, развитием резистентности микроорганизмов к наиболее часто применяемым лекарственным средствам и низкой скоростью восстановления нормальной микрофлоры [2]. Сочетанные инфекции, вызванные аэробно-анаэробно-грибковыми ассоциациями, могут быть еще одним объяснением рецидивирующего течения [3].

Парадоксальным можно считать тот факт, что взаимное влияние вирусных и бактериальных инфекций изучено недостаточно и не учитывается в клинических рекомендациях при известной высокой частоте инфицированности населения вирусами группы герпеса и папилломы. Их влияние на иммунную систему и способность «уклоняться» от ее защитных реакций нарушают «иммунологический надзор» со стороны врожденного иммунитета на локальном уровне, способствуя формированию хронических форм заболевания с частыми рецидивами [4].

Ранее проведенное нами исследование продемонстрировало, что лечение первого эпизода вульвовагинита сочетанной вирусно-бактериальной этиологии комбинированным антибактериальным средством без восстановления иммунной защиты приводит к рецидивам заболевания в 36% наблюдений в течение года [5].

В настоящее время получены сведения об участии цитокинов и хемокинов в реализации врожденного иммунного ответа слизистых оболочек женского репродуктивного тракта, особенно в отношении вирусов [4]. Цитокины – это регуляторные белки (клеточные мессенджеры), регулирующие функцию иммунных клеток. Адаптивный иммунитет – патоген-специфический иммунный ответ, также прямо или косвенно опосредуется цитокинами. Th1-клеточный иммунитет обеспечивает воспалительную реакцию и включает уничтожение патогенов макрофагами и активированными CD8+ Т-клетками [6].

В связи с этим использование иммунодиагностики и иммуномодулирующей терапии значительно увеличивает возможности оказания полноценной медицинской помощи пациенткам с сочетанными инфекциями и профилактики рецидивов [7, 6].

Цель исследования: оценить эффективность терапии и частоту рецидивов у пациенток с хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями нижнего отдела полового тракта сочетанной вирусно-бактериальной этиологии при использовании различных режимов локальной иммуномодулирующей терапии.

Методы

Проведено проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах, выполненное в 2020 г. на базе женской консультации ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень) в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА (2008, Сеул), правилами Надающей клинической практики и другими применимыми в Российской Федерации нормативными документами. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Включены 58 пациенток с дисбиозом влагалища (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, аэробный вагинит, герпес-вирусная и папилломавирусная инфекции нижнего отдела полового тракта в различных сочетаниях) с хроническим рецидивирующим течением (более 3 эпизодов в течение одного года).

Пациентки были разделены на две группы. В обеих группах проведена этиотропная (антибактериальная) терапия с помощью комплексного препарата широкого спектра действия с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным эффектами по I вагинальной таблетке 1 раз в сутки на ночь продолжительностью 10 дней. Кроме того, в I группе (n=30) использовали препарат Суперлимф в дозе 25 ЕД вагинально ежедневно, всего – 10 введений, во II (n=28) – Суперлимф в дозе 10 ЕД вагинально ежедневно, на курс – 20 введений.

Критерии включения: возраст 18–49 лет, рецидивирующее течение заболевания, овуляторный менструальный цикл, изокоагуляция кро-

ви, информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: инфекции, передаваемые половым путем – ИППП (кроме вирусных), гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, пороки развития, воспалительные заболевания верхних отделов полового тракта), тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательная кровь.

Третью группу составили 20 пациенток без гинекологических заболеваний для контроля лабораторных показателей цитокинов. Применялись клинические, принятые в гинекологии и лабораторные методы. Оценка проводилась до и через 14 дней после лечения. Выполняли микроскопию мазков влагалищного содержимого, окрашенных

по Граму; использовали метод амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция) в режиме реального времени для идентификации вирусов и ИППП; метод твердофазного иммуноферментного анализа для определения содержания цитокинов (интерлейкина-1β – ИЛ-1β, -2, -4, -6, -8, -10, фактора некроза опухоли α – ФНО-α, интерферона γ – ИФН-γ) в сыворотке крови (использовали реагенты компании АО «Вектор-Бест», Новосибирск).

При оценке результатов учитывали первичные исходы – отсутствие клинических и бактериоскопических признаков инфекции, нормализацию иммунологических показателей (сравнительная оценка уровня цитокинов до и после лечения). Вторичные исходы – частота рецидивов заболевания в течение 12 месяцев после окончания лечения. Оценка безопасности, приверженности лечению и приемлемости выполнялась на основании анализа частоты побочных эффектов (осложнений), соблюдения схемы лечения и частоты отказов от него.

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета программ «Statistica for Windows 10.0» (StatSoft® Inc., США). Применяли методы описательной статистики и ряд непараметрических критериев для проверки достоверности различий. Количественные показатели представляли в виде M (SD), где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение. Закон распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах (В.М. Боровиков, 2001). Анализ различий в независимых выборках проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия качественных признаков анализировали при помощи χ²-критерия. Анализ полученных данных проводился сотрудниками, не связанными с ведением больных, участвовавших в исследовании, для создания условий независимой оценки результатов.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток

Параметры	Группы		p
	I (n=30)	II (n=28)	
Возраст, лет, M (±SD)	31,4 (4,3)	31,1 (5,4)	0,71
Образование: - среднее, n (%)	9 (30)	11 (39)	0,46
- среднее специальное, n (%)	5 (17)	4 (14)	0,80
- высшее, n (%)	16 (53)	13 (46)	0,60
Работает, n (%)	25 (83)	18 (64)	0,10
Домохозяйка, n (%)	5 (17)	10 (36)	
Профессиональная вредность, n (%)	9 (30)	8 (29)	0,90
Замужем, n (%)	15 (50)	16 (57)	0,59
Не замужем, n (%)	15 (50)	12 (43)	
Менархе, лет, M (±SD)	13,1 (1,1)	13,1 (1,3)	0,93
Продолжительность месячных, дн., M (±SD)	4,3 (0,7)	4,5 (0,6)	0,30
Продолжительность цикла, дн., M (±SD)	27,4 (1,7)	27,8 (1,8)	0,16
Нерегулярные месячные, n (%)	5 (17)	3 (11)	0,51
Скудные/обильные месячные, n (%)	10 (33)	6 (21,5)	0,31
Коитархе, лет, M (±SD)	18,1 (1,0)	18,0 (0,9)	0,85
Родов, количество, M (±SD)	1,36 (0,67)	0,98 (0,81)	0,19
Абортов, количество, M (±SD)	0,60 (0,32)	0,32 (0,18)	0,69
Выкидышей, количество, M (±SD)	0,43 (0,15)	0,39 (0,19)	0,88
Контрацепция в настоящее время, n (%)			
В т.ч.: - презерватив	4 (13)	2 (7)	0,44
- прерванный половой акт	7 (23)	9 (32)	0,45
- комбинированные оральные	15 (50)	14 (50)	1,0
- внутриматочные средства (медь)	4 (13)	3 (11)	0,76
Гинекологические заболевания в анамнезе, n (%)			
Хламидийная инфекция	8 (27)	12 (43)	0,19
Микоплазменная инфекция	19 (63)	11 (39)	0,07
Интраэпителиальные поражения ШМ	2 (7)	4 (14)	0,34
Бактериальный вагиноз	9 (30)	9 (32)	0,86
Кандидозный вульвовагинит	5 (17)	7 (25)	0,43
Воспалительные заболевания ОМТ	14 (46)	8 (29)	0,16
Соматические заболевания в анамнезе, n (%)			
Дыхательных путей	5 (17)	2 (7)	0,27
Органов пищеварения	1 (3)	0	0,33
Сердечно-сосудистой системы	1 (3)	2 (7)	0,51
Мочевыделительной системы	3 (10)	4 (14)	0,62
Другие	20 (73)	20 (71)	0,70
Индекс массы тела, кг/м ² , M (±SD)	22,8 (3,1)	23,8 (3,8)	0,36

Примечание. ШМ – шейка матки, ОМТ – органы малого таза.

Таблица 2. Результаты клинического и лабораторного исследований

Параметры	Группы				p ₂	p ₃	p ₄
	I (n=30)		p ₁	II (n=28)			
	до лечения	после			до лечения	после	
Жалобы, n (%)							
Обильные выделения	23 (77)	3 (10)	<0,001	24 (86)	7 (25)	<0,001	0,38
Зуд и жжение	20 (67)	2 (7)	<0,001	24 (86)	3 (11)	<0,001	0,09
Боль во влагалище	18 (60)	2 (7)	<0,001	24 (86)	2 (7)	<0,001	0,03
Дизурия	2 (7)	0	0,15	0	0	-	0,16
Диспареуния	22 (73)	0	<0,001	23 (82)	0	<0,001	0,42
Данные объективного осмотра, n (%)							
Патологические выделения	24 (80)	3 (10)	<0,001	24 (85)	3 (11)	<0,001	0,56
Гиперемия	22 (73)	0	<0,001	23 (82)	0	<0,001	0,42
pH влагалищного содержимого, M (SD)	5,33 (0,58)	4,17 (0,30)	<0,001	5,25 (0,55)	4,04 (0,15)	<0,001	0,63
Микроскопия отделяемого из влагалища, n (%)							
Число лейкоцитов до 10 в п/зр	7 (23)	5 (17)	0,74	9 (32)	6 (21)	0,37	0,45
10–20 в п/зр	6 (8)	25 (83)	0,74	2 (7)	22 (79)	<0,001	0,16
21–30 в п/зр	17 (53)	0	<0,001	16 (57)	0	<0,001	0,97
31 и более	0	0	-	1 (4)	0	0,31	0,30
Поверхностные и промежуточные клетки	21 (71)	30 (100)	0,001	23 (82)	28 (100)	0,02	0,28
Пара- и базальные клетки	9 (30)	0		5 (17)	0		
Лактобактерии	9 (30)	30 (100)	<0,001	13 (46)	28 (100)	<0,001	0,20
Кокковидные бактерии	13 (43)	0	<0,001	13 (46)	0	<0,001	0,81
Палочковидные бактерии	12 (40)	0	<0,001	11 (39)	0	<0,001	0,96
Исследование на инфекции, передаваемые половым путем (выделение вирусов), n (%)							
Вирус простого герпеса 2	25 (83)	11 (37)	<0,001	23 (82)	12 (43)	0,002	0,90
ЦМВ	17 (51)	13 (43)	0,30	14 (50)	11 (39)	0,43	0,61
Вирус Эпштейна–Барр	12 (40)	12 (40)	1,0	14 (50)	13 (46)	0,79	0,44
Сочетание вирусов герпеса	13 (43)	7 (23)	0,10	11 (39)	9 (30)	0,58	0,75
ВПЧ (с герпесвирусом)	17 (51)	13 (43)	0,30	16 (57)	11 (39)	0,18	0,97

Примечание. p₁ – разница показателей в группе I до и после лечения. p₂ – разница показателей в группе II до и после лечения, p₃ – разница показателей между группами I и II до лечения. p₄ – разница показателей между группами I и II после лечения, ВПЧ – вирус папилломы человека, ЦМВ – цитомегаловирус.

Результаты исследования

Общая клиническая характеристика пациенток, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 1.

Анализ данных табл. 1 показал отсутствие статистически значимых различий клинических характеристик между группами.

Результаты клинического и лабораторного исследования пациенток до и после лечения представлены в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показал, что при первичном осмотре большинство пациенток предъявляли жалобы на обильные выделения, зуд и жжение, боль во влагалище и диспареунию в

обеих группах без статистически значимой разницы между ними. При объективном осмотре отмечались патологические выделения из влагалища, гиперемия слизистой оболочки влагалища, pH влагалищного содержимого имело значения 5,33 (±0,58) и 5,25 (±0,55) соответственно (p=0,84). У всех пациенток обеих групп обнаружены вирусы, преимущественно простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) (у 83 и 82% пациенток; p=0,77), которые встречались в сочетании с другими типами вирусов группы герпеса (у 43 и 39%; p=0,75) и ВПЧ (у 51 и 57% соответственно; p=0,97).

Проведенное лечение оказало одинаковый эффект на пациенток I и II групп. Клиническое выздоровление наступило у 90% (27/30; p<0,001) и у 89% (25/28; p<0,001) пациенток соответственно между группами (p=0,93). Средний показатель pH влагалищного содержимого был ниже 4,5 в обеих группах (p=0,26). Микробиологическое выздоровление, по данным микроскопического исследования, наблюдалось у 100% пациенток обеих групп (30/30 и 28/28; p<0,001 – внутри групп до и после лечения; p=1,0 – между группами после лечения). Лактобактерии присутствовали

Таблица 3. Динамика показателей цитокинов под влиянием терапии

Цитокины	I (n=30)		p ₁	II (n=28)		p ₂	p ₃	p ₄	III (контроль)
	до лечения	после		до лечения	после				
ИЛ-1β	47,4 (16,1)***	36,6 (16,0)*	<0,001	44,7 (13,5)***	31,9 (11,3)	<0,001	0,58	0,25	27,9 (4,0)
ИЛ-2	91,1 (30,1)**	59,3 (18,8)**	<0,001	92,9 (35,1)**	61,6 (24,0)*	<0,001	0,97	0,60	79,3 (26,2)
ИЛ-6	45,4 (15,0)***	27,0 (13,4)	<0,001	43,1 (12,8)***	24,0 (8,3)	<0,001	0,49	0,42	28,5 (5,2)
ИЛ-8	67,5 (24,6)	46,5 (20,5)*	<0,001	71,8 (34,5)*	42,6 (23,3)*	<0,001	0,75	0,41	60,6 (19,2)
ФНО-α	56,3 (15,4)**	39,2 (16,4)	<0,001	53,7 (15,4)**	41,4 (14,2)	<0,001	0,33	0,73	40,4 (6,3)
ИФН-β	469,9 (134,9)*	422,8 (133,8)**	0,001	476,0 (117,4)*	470,0 (96,1)*	0,95	0,65	0,10	504,9 (73,9)
ИЛ-4	55,6 (18,2)***	36,2 (17,2)*	<0,001	51,2 (20,7)***	33,9 (15,2)*	<0,001	0,36	0,51	28,4 (10,0)
ИЛ-10	251,1 (69,5)***	198,3 (74,3)*	<0,001	244,4 (63,7)***	183,1 (63,5)*	<0,001	0,72	0,65	150,9 (60,5)

Примечание. Разница показателей p₁ – в группе I до и после лечения, p₂ – в группе II до и после лечения, p₃ – между группами I и II до лечения, p₄ – между группами I и II после лечения, в группах I и II по сравнению с группой здоровых: * p<0,001; ** p<0,01; *** p<0,05.

в мазках влагалищного содержимого после лечения у 100% (30/30 и 28/28; $p < 0,001$ и $p = 1,0$ соответственно), условно-патогенные морфотипы бактерий не определялись.

Применение препарата Суперлимф в комплексе лечения оказало влияние на частоту вирусыведения ВПГ-2: в I группе снижение с 83 до 37% ($p < 0,001$), как и во II группе – с 82 до 43% соответственно ($p = 0,002$), $p = 0,63$ – между группами после лечения. Уменьшение выделения других типов вирусов после лечения было статистически незначимым.

Показатели цитокинов в динамике до и после лечения представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что до лечения уровень всех цитокинов, кроме ИФН- γ , был выше референсных значений ($p < 0,001$) в обеих группах. В I группе их значения снизились после лечения ($p < 0,001$ для каждого показателя, кроме ИФН- γ) и приблизились к контрольным значениям, а уровни ИЛ-6 и ФНО- α соответствовали им ($p > 0,05$). Статистически значимо отличались только ИЛ-2 (ниже контрольных) и ИЛ-10 (выше) ($p < 0,01$ и $< 0,05$ соответственно). Во II группе статистически значимые изменения уровней цитокинов по сравнению с показателями до лечения произошли аналогичным образом и статистически значимо не отличались от показателей I группы после лечения.

На протяжении 12 месяцев после лечения в I группе был выявлен рецидив дисбиоза влагалища у 2 пациенток (6,7%), во II – не наблюдалось ($p = 0,44$ между группами).

Для дополнительной оценки риска рецидивов нами были проанализированы уровни цитокинов ИЛ-2, -6 и ФНО- α , отнесенных к предикторам рецидивирующего течения инфекционных заболеваний влагалища [5]. Число пациенток с высокими значениями указанных цитокинов (в 2 раза выше контрольных) перед проведением лечения от общего числа пациенток составило 40% (12/30) и 39,4% (11/28; $p = 0,83$) в I и II группах соответственно. После проведенного лечения в I группе число таких пациенток было 13,3% (4/30) и у двух из них этот риск был

реализован. Во II группе пациенток с двукратным повышением значений цитокинов-предикторов после лечения не было, как и не было рецидивов заболевания.

Побочных эффектов во время лечения не наблюдалось. Приверженность лечению и приемлемость составили по 100% в обеих группах.

Обсуждение

Сочетанная инфекция, характеризующаяся одновременным участием аэробов, анаэробов, грибов рода *Candida* со снижением доли лактобактерий, предполагает лечение с помощью комбинированных препаратов, содержащих несколько компонентов с аддитивным действием либо новейших средств широкого спектра действия на модифицированной основе однократного применения [3, 7, 8]. При этом важно, чтобы действующие антимикробные вещества оказывали влияние только на условно-патогенные микроорганизмы и не подавляли рост лактобактерий.

Доказанная высокая эффективность современных комбинированных средств (94,3%) позволяет успешно использовать их в лечении дисбиозов, вызванных сочетанными инфекциями [3, 9].

Однако присутствие вирусов и вызванные ими иммунологические сдвиги могут способствовать не только увеличению частоты дисбиозов, но и снижению эффективности лечения, сохранению высокого риска рецидивов заболевания [5]. Так, результаты систематического обзора и мета-анализа 2019 г. продемонстрировали влияние инфекции ВПГ-2 на риск развития бактериального вагиноза (БВ) с отношением шансов (ОШ), равным 1,6 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,32–1,94) [10]. Решающую роль в иммунном ответе хозяина на вирусную инфекцию играют цитокины ИФН- α/β , ФНО- α и ИЛ-12, стимулирующие ИФН- γ , регулируя, с одной стороны, производство оксида азота, направленного на инфицированные клетки, с другой – индуцируя противовоспалительные цитокины ИЛ-4, -10, -13, которые сдерживают этот процесс, предупреждая повреждение ДНК, белков и липидов неинфицированных

клеток и тканей. Однако у пациенток с генитальным герпесом отмечается наличие иммунодефицитного состояния, сопровождающегося угнетением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и клеток моноцитарно-макрофагального ряда [6].

Установлена положительная связь между БВ и ВПЧ-инфекцией (ОШ=1,5, 95% ДИ: 1,11–1,84), и хотя ВПЧ не является независимым фактором риска, его присутствие может потенцировать вредное воздействие других инфекций. При этом БВ служит кофактором, участвующим в приобретении или реактивации ВПЧ-инфекции, воздействуя на иммунологический баланс в ткани шейки матки в результате изменений в производстве цитокинов ИЛ-1 β , -10 [11]. Имеются работы, свидетельствующие о том, что ВПЧ инициирует выработку провоспалительных цитокинов, включая интерфероны I типа (ИФН- α и - β), трансформирующий фактор роста β , ИЛ-2 и -10 [12].

Интересные результаты представлены в работе М.С. Nason et al. [13], где показано, что на фоне активации иммунитета (при проведении антиретровирусной терапии у больных ВИЧ) одновременно происходит усиление воспаления и реактивация латентных вирусных и бактериальных заболеваний. Наблюдалось увеличение числа больных с выделением ВПГ-2 и ЦМФ, и этот феномен, названный авторами воспалительным синдромом восстановления иммунитета, был связан со значительным повышением уровня ИЛ-6 (ОШ=1,4; $p = 0,003$), ФНО- α (ОШ=1,3; $p = 0,01$) и ИЛ-2 (ОШ=1,4; $p = 0,01$). Роль тех же цитокинов показана в работе К.Э. Гоциридзе и соавт., продемонстрировавших повышение уровней сывороточных ИЛ-2, -6, ФНО- α и изменение иммунной толерантности матери к плоду, приводящее к повторной потере беременности, и что эти показатели могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических критериев привычных выкидышей [14].

Исследования также свидетельствуют о роли условно-патогенных микроорганизмов в нарушении цитокинового статуса. Так, *Candida albicans* активно усиливают продукцию ИЛ-6 и -8

в мононуклеарных клетках человека [15]; отмечены высокие уровни ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 у женщин с БВ [16, 17]; ИЛ-1 β и -10, а также ИЛ-6 и -8 – у пациенток с аэробным вагинитом (АВ) [17, 18]; уровни ИЛ-1 β значительно выше при БВ и АВ ($p < 0,0001$) по сравнению с таковыми у женщин с нормальной флорой [19].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, совпадают с вышеприведенными сведениями зарубежных и отечественных исследователей. Высокими значениями (в 1,5 раза выше нормы) отличались показатели всех изученных провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , -2, -6, -8 и ФНО- α , что свидетельствует об активации иммунитета и воспалительной реакции в ответ на инфекцию. Кроме того, нами отмечено, что уровни цитокинов ИЛ-2, -6 и ФНО- α , отнесенных к предикторам рецидивирующего течения инфекционных заболеваний влагалища [5], были в 2 раза выше по сравнению с контрольными перед проведением лечения у 40 и 39,4% ($p = 0,83$) пациенток.

Важно тот факт, что ИЛ-1 β , -6 и -8 в небольших концентрациях, обнаруженных у здоровых женщин, стимулируют рост нормальной микрофлоры (*Lactobacillus* spp.) и подавляют образование биопленок. Напротив, те же цитокины в высоких концентрациях, характерных для дисбиоза влагалища, подавляют нормальную микрофлору и стимулируют рост условно-патогенных микроорганизмов [20], что объясняет рецидивирующий характер течения дисбиозов, сопровождающихся выраженным увеличением продукции цитокинов.

Примечательно, что выявленные нами с помощью логит-регрессионного анализа высокие уровни цитокинов ИЛ-2, -6 и ФНО- α , связанные с риском рецидива сочетанного дисбиоза [5], оказались аналогичными в исследовании М.С. Nason et al. [13]. 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.

Суперлимф – препарат, в состав которого входят природные цитокины в необходимой концентрации: ИЛ-1 и макрофагальный фактор МИФ, ИЛ-6 и ФНО- α , трансформирующий ростовой фактор и ряд минорных примесей цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов. Цитокины служат естественным регулятором процесса формирования иммунитета, в т.ч. противовирусного [21]. При недостаточности механизмов активации клеток, которая может быть обусловлена дисбалансом выработки цитокинов, дополнительная доза цитокинов приводит к усилению функциональной активности клеток иммунной системы и, наоборот, при гиперактивности – вызывает нормализацию их деятельности.

Правильность выбранной нами стратегии коррекции иммунного статуса пациенток, страдающих сочетанными дисбиозами бактериально-вирусной этиологии, с применением средства локальной иммуномодулирующей терапии комплексом экзогенных цитокинов подтверждается высокой эффективностью лечения. Под влиянием иммуномодулирующего препарата Суперлимф 10 ЕД после 20-дневного курса лечения и этиотропного средства произошла нормализация баланса про- и противовоспалительных цитокинов (у 100% пациенток) и элиминация инфекционных возбудителей, что привело к клиническому выздоровлению и отсутствию рецидивов заболевания у всех пациенток на протяжении периода наблюдения. Отмечено также статистически значимое снижение вирусыведения ВПГ-2 – с 80 до 43% ($p < 0,001$).

С другой стороны, использование препарата Суперлимф 25 ЕД после 10-дневного курса и этиотропного препарата, продемонстрировав аналогичные результаты по первичным оценкам, показало возможность возникновения рецидивов в последующем периоде наблюдения в 6,7% случаев.

Ранее нами было показано, что риск рецидива заболевания можно определить с помощью предикторов (ИЛ-2, -6 и ФНО- α в концентрациях, в 2 раза превышающих референсные значения после лечения) [5]. После проведенного лечения в I группе число таких пациенток было 13,3% и у двоих из них этот риск был реализован, во II группе

у всех пациенток эти показатели были в норме. То есть при приблизительно одинаковой сумме курсовой дозы полученного препарата (250 и 200 ЕД соответственно) его экспозиция продолжительностью 20 дней (против 10 дней) оказала более выраженное действие.

Альтернативной стратегией предупреждения рецидивов может быть повторный курс терапии экзогенными цитокинами через 2–3 месяца, как указано в инструкции к препарату, однако в этом случае приверженность лечению может оказаться ниже, а стоимость лечения дороже.

Таким образом, использование препарата, модулирующего активность цитокинов, повышает резистентность организма и позволяет улучшать результаты лечения при инфекционно-воспалительных вирусно-бактериальных заболеваниях нижнего отдела полового тракта, при этом длительность курса лечения 20 дней при меньшей дозе цитокинов (10 ЕД) предпочтительна.

Заключение

Рецидивирующие сочетанные вирусно-бактериальные инфекции влагалища сопровождаются нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов, что служит показанием к назначению локального иммуномодулирующего препарата, содержащего экзогенные цитокины (Суперлимф) одновременно с этиотропной терапией.

Лечение с использованием препарата Суперлимф в дозе 25 ЕД курсом 10 дней и 10 ЕД 20 дней в комбинации с противомикробным лекарственным препаратом широкого спектра действия обладает сопоставимой клинической (90 и 89% соответственно) и микробиологической (100%) эффективностью.

Суперлимф – действенное средство в профилактике рецидивов сочетанных вирусно-бактериальных инфекций, при этом предпочтителен курс продолжительностью 20 дней в дозе 10 ЕД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sobel J.D., Kaur N., Woznicki N.A., et al. Prognostic Indicators of Recurrence of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2019;57(5):e00227-19. Doi: 10.1128/JCM.00227-19.
- 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. [Makarov I.O., Gomberg M.A., Borovkova E.I., et al. Bacterial vaginosis: state of knowledge of the problem. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2013;7(4):20–4. (In Russ.).]
- 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. [Prilepskaya V.N., Uruimagova A.T., Ivanova A.A. Clinical and laboratory features of recurrent vulvovaginitis and vaginosis. Possibilities of effective therapy. *Gynekologiya.* 2020;22(5):76–80. (In Russ.).] Doi: 10.26442/20795696.2020.5.200361
- 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. Doi: 10.3390/vaccines8020302.
- Дикке Г.Б., Суханов А.А., Остроменский В.В. Иммуноопосредованные механизмы воспалительного ответа при сочетанных инфекциях нижнего отдела половых тракт у женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2021;4. [Dikke G.B., Sukhanov A.A., Ostromensky V.V. Immune-mediated mechanisms of the inflammatory response in combined infections of the lower genital tract in women. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2021;4. (In Russ.).]
- Kurt-Jones E.A., Orzalli M.H., Kriple D.M. Innate Immune Mechanisms and Herpes Simplex Virus Infection and Disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2017;223:49–75. Doi: 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. [Dikke G.B., Ostromensky V.V. Impaired immune status in chronic endometritis and experience of its correction through local cytokine therapy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;9:139–46. (In Russ.).] Doi: 10.18565/aig.2019.9.139-146.
- Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. *Акушерство и гинекология.* 2017;6:151–58. [Dikke G.B. Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the genital organs in women. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;6:151–58. (In Russ.).] Doi: 10.18565/aig.2017.6.151-8.
- Мамчур В.И., Дронов С.Н. Тержинан глазами фармаколога: инновационный подход к терапии вагинитов различного генеза. *Медицинские аспекты женского здоровья.* 2015;9(95):50–7. [Mamchur V.I., Dronov S.N. Terzhinan through the eyes of a pharmacologist: an innovative approach to the treatment of vaginitis of various genesis. *Meditsinskie aspekty zhenskogo zdorov'ya.* 2015;9(95):50–7. (In Russ.).]
- Esber A., 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. Doi: 10.1093/infdis/jiv017.
- Xiong Y.Q., Mo Y., Luo Xiong Q.M., et al. The Risk of Human Papillomavirus Infection for Spontaneous Abortion, Spontaneous Preterm Birth, and Pregnancy Rate of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(5):417–27. Doi: 10.1159/000482008.
- Pereira N., et al. Human papillomavirus infection, infertility, and assisted reproductive outcomes. *J Pathog.* 2015;2015:578423.
- 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. Doi: 10.1093/ofid/ofw073.
- Гоциридзе К.Э., Кинтрая Н.П. Диагностическая значимость натуральных киллеров периферической крови при привычном невынашивании беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2021;15(1):61–9. [Gotsiridze K.E., Kintraya N.P. Diagnostic significance of peripheral blood natural killers in recurrent miscarriage. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2021;15(1):61–9. Doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.200.
- 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):393–99. Doi: 10.1128/IAI.01041-09.
- 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;167:205–9. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.003.
- Рахматуллаева М.М. Уровень провоспалительных цитокинов в диагностике бактериального вагиноза. *Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии.* 2018;2:3–7. [Rakhmatullaeva M.M. The level of pro-inflammatory cytokines in the diagnosis of bacterial vaginosis. *Fundamental'nye i prakticheskie voprosy immunologii i infektologii.* 2018;2:3–7. (In Russ.).]
- 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. Doi: 10.1097/MAJ.0b013e318235597b.
- Hedge S.R., Barrientes F., Desmond R.A., Schwabke J.R. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. *J Infect Diseases.* 2006;193(4):556–62. Doi: 10.1086/499824.
- Kremleva E.A., Sgibnev A.V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. *Bull Exp Biol Med.* 2016;162:75–8. Doi: 10.1007/s10517-016-3549-1.
- Павленко В.И. Диагностика и лечение иммунодефицитных состояний: учебное пособие. Благовещенск, 2017. 232 с. [Pavlenko V.I. Diagnostics and treatment of immunodeficiency states: a tutorial. *Blagoveshchensk,* 2017. 232 p. (In Russ.).]

Поступила / Received: 31.03.2021

Принята в печать / Accepted: 30.04.2021

Автор для связи: Г.Б. Дикке, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия; galadikke@yandex.ru

Адрес: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр-т, 22, лит. М

Corresponding author: Galina B. Dikke, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Reproductive Medicine, Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, Russia; galadikke@yandex.ru

Address: lit. M, 22 Moskovsky prospekt, St. Petersburg 190013, Russian Federation

ORCID:

Г.Б. Дикке, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

В.В. Остроменский, <https://orcid.org/0000-0001-8290-5767>