

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • ТОМ 15 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 6

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 в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-niig.ru.

Abstract

Aim: to evaluate the efficacy of azoximer bromide along with a combined antimicrobial drug in treatment of patients with aerobic vaginitis (AV).

Materials and Methods. There was conducted a prospective, randomized, parallel group study with enrolled 60 patients diagnosed with AV and 10 apparently healthy women (control group III). Group I (n = 30) received azoximer bromide (10 vaginal insertion according to the scheme, course of 10 days) and a combined antimicrobial drug, while Group II (n = 30) received only antimicrobial drug (course of 10 days). Microscopy of vaginal discharge smears, polymerase chain reaction method was used, detection of cytokines – interleukins (IL) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in vaginal washings was performed by ELISA. The study of neutrophil extracellular traps (NETs) was performed by ELISA, and DNA-containing strands ejected by neutrophils were determined by fluorescence method.

Results. Recovery from disease was found in 100 % (30/30) and 86.7 % (26/30) in group I and group II, respectively. After treatment, serum level of IL-8 was revealed to decline in group I from 35.2 to 5.5 pg/ml (p = 0.05), in group II – from 33.4 to 5.3 pg/ml (p = 0.04), also not differ (p > 0.05) from the control values (5.2 pg/ml). The level of IL-1 β also decreased after treatment in group I from 51.5 to 15.1 pg/ml (p = 0.002), in group II – from 57.9 to 20.1 pg/ml (p = 0.03), which also did not differ (p > 0.05) from the control values (16.7 pg/ml). The IL-10 level in both main groups decreased slightly (from 0.26 and 0.24 to 0.16 pg/ml in both groups), which was higher by 1.8-fold than in the control group (0.09 pg/ml; p < 0.001). The number of ejected NETs in both main groups decreased significantly after treatment, reaching control level. No side effects were observed, compliance and acceptability were 100 % in both groups. The frequency of AV relapses within 3 months was observed in 3.3 % (1/30) and 14.3 % (4/28) patients, after 6 months – in 14.3 % (4/28) and in 20.0 % (5/25) patients in groups I and II, respectively. Using the logit regression model, demonstrated that AV relapse might occur with a 50 %-probability at TNF- α level \leq 0.1 pg/ml after treatment (sensitivity – 67 %, specificity – 79 %). The risk of relapses in group I, in contrast to group II, showed a downward trend.

Conclusions. The use of azoximer bromide and a combined broad-spectrum antimicrobial drug is effective in AV treatment, exerts a modulating effect on immune response parameters contributes to lowering relapse rate.

Keywords: aerobic vaginitis, AV, cytokines, neutrophil extracellular traps, NETs, azoximer bromide, polyoxidonium

For citation: Dikke G.B., Ostromenskii V.V., Kucheryavaya Yu.G. Azoximer bromide-modulated immune response in aerobic vaginitis. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(6):669–684. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.271>.

Введение / Introduction

Аэробный вагинит (АВ) встречается у небеременных женщин с частотой 5,0–10,5 % [1, 2] и является наиболее частой нозологией среди заболеваний, характеризующихся патологическими выделениями из влагалища, составляя в их структуре 51 %, и сочетается с другими условно-патогенными бактериями у 30 % пациенток [3]. Проблема АВ актуализируется ассоциацией с патологией шейки матки (13,6 против 5,9 % у женщин без заболеваний шейки матки, p = 0,049), и его считают важным независимым фактором риска, связанным с CIN2+ (отношение шансов (ОШ) = 3,18; 95% доверительный интервал (95 % ДИ) = 1,13–8,93; p = 0,028), что выше в 2 раза по сравнению с бактериальным вагинозом (БВ) [4].

Аэробный вагинит характеризуется воспалением, вызванным условно-патогенной аэробной микрофлорой (преимущественно кишечной группы) со снижением доли лактобактерий, выраженным лейкоцитозом и десквамацией поверхностных слоев эпителия [2, 3]. Воспаление слизистой оболочки влагалища, обычно выраженное, связано с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, миграцией лейкоцитов к очагу воспаления, образованием токсичных лейкоцитов, а также лизисом и слущиванием поверхностных слоев эпителия вплоть до парабазальных клеток [2].

Однако до настоящего времени патогенез заболевания недостаточно изучен, а терапевтические стратегии окончательно не определены. Действующие Европейские рекомендации (IUSTI/WHO, 2018) включают этиотропную терапию антибиотиками в комбинации с симптоматическими противовоспалительными и гормональными средствами или применение антисептиков [5]. Однако отмечается недостаточная эффективность этиотропного лечения АВ (деквалиния хлоридом – 66–76 %, клиндамицином – 82 %, неомицином в составе комбинированных средств – 86 %) с высокой частотой рецидивов – до 18–46 % в течение 6 мес [6, 7].

Повреждающее действие на эпителий влагалища при АВ связывают с выраженностью локальной иммунологической защиты (воспалительной реакцией) – цитокиновым «каскадом» со значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкинов; англ. interleukins, IL) – IL-1 β , IL-6 и IL-8 по сравнению с женщинами с нормальной флорой [8] и выбросом внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) [9], обладающих бактерицидной активностью и способных разрушать клетки инфекционных агентов [10]. Однако избыточное неконтролируемое высвобождение NETs – нетоз (англ. NETosis) усиливает воспалительную реакцию и способствует повреждению здоровых клеток, для защиты которых необходимо подавление нетоза [11].

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Аэробный вагинит (АВ) является наиболее частой нозологией среди заболеваний, характеризующихся патологическими выделениями из влагалища, составляя в их структуре 51 %. Отмечается недостаточная эффективность этиотропного лечения АВ с высокой частотой рецидивов – до 18–46 % в течение 6 мес.
- ▶ Повреждающее действие на эпителий влагалища при АВ связывают с выраженностью локальной иммунологической защиты (воспалительной реакцией) – цитокиновым «каскадом» со значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов и выбросом внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs).
- ▶ Избыточное неконтролируемое высвобождение NETs усиливает воспалительную реакцию и способствует повреждению здоровых клеток, для защиты которых необходимо подавление нетоза нейтрофилов. Азоксимера бромид обладает способностью ингибировать нетоз *in vitro* на 39–63 % в зависимости от используемой дозы (дозозависимый эффект).

Что нового дает статья?

- ▶ При АВ наиболее значимым повышением отличаются провоспалительные цитокины IL-1 β (в 3,7 раз) и IL-8 (в 6,4 раз).
- ▶ При АВ количество нейтрофильных клеток в стадии нетоза в острой фазе воспаления (до лечения) повышается относительно контрольных значений в среднем в 2–3 раза, что характеризует активацию врожденного иммунитета, направленного на элиминацию патогенов.
- ▶ Продемонстрировано модулирующее действие азоксимера бромида на функциональную активность нейтрофилов при остром АВ.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Возможно снижение частоты рецидивов АВ при использовании азоксимера бромида в комплексном лечении острого эпизода заболевания.
- ▶ Возможно прогнозирование рецидива АВ с вероятностью 50 % после проведенного лечения при уровне фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) \leq 0,1 пг/мл.

Б.В. Пинегин с соавт. показали, что азоксимера бромид обладает способностью ингибировать нетоз *in vitro* на 39–63 % в зависимости от используемой дозы (дозозависимый эффект), при этом минимальная доза (100 мкг/мл) уже оказывала статистически значимое действие [12].

Таким образом, с учетом патогенеза АВ потенциальные терапевтические подходы могут быть основаны не только на использовании антибактериальных средств широкого спектра действия или специфических антимикробных препаратов, но и терапии, направленной на нормализацию синтеза провоспалительных цитокинов и снижение концентрации NETs [13].

Однако на сегодняшний день терапевтические средства для коррекции иммунного ответа при развитии воспалительного процесса при инфекции крайне ограничены, что определяет актуальность настоящего исследования.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Aerobic vaginitis (AV) is the most common nosology among diseases characterized by pathological vaginal discharge, accounting for 51 % total cases. There is noted an insufficient effectiveness of AV etiotropic treatment with high recurrence rate up to 18–46 % within 6 months.
- ▶ The damaging effect on the vaginal epithelium in AV is associated with the severity of local immunological defense (inflammatory response) – a cytokine "cascade" with markedly increased level of pro-inflammatory cytokines and release of neutrophil extracellular traps (NETs).
- ▶ Excessive uncontrolled NETs release enhances inflammatory response and promotes damage to healthy cells, for which suppression of NETosis is necessary for protection. Azoximer bromide is able to inhibit NETosis *in vitro* by 39–63 % in a dose-dependent manner.

What are the new findings?

- ▶ In AV, the most significant increase is observed in the pro-inflammatory cytokines IL-1 β (3.7-fold) and IL-8 (6.4-fold).
- ▶ In AV, the number of NETosis neutrophilic cells in the acute phase of inflammation (before treatment) increases on average by 2–3-fold relative to the control values, which characterizes activation of innate immunity aimed at eliminating pathogens.
- ▶ There was demonstrated a modulatory effect of azoximer bromide on neutrophil functional activity in acute AV.

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

- ▶ It is possible to reduce rate of AV relapses while using azoximer bromide in a combination therapy of acute episode of the disease.
- ▶ It is possible to predict AV recurrence with a 50 % probability after treatment at tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) level \leq 0.1 pg/ml.

Цель исследования: оценить эффективность азоксимера бромида в комплексе с комбинированным антимикробным препаратом в лечении пациенток с острым АВ.

Материалы и методы / Materials and Methods**Дизайн исследования / Study design**

На клинической базе ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева» с 2019 по 2021 гг. проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах.

Критерии включения и исключения / Inclusion and non-inclusion criteria

Критерии включения: возраст 18–49 лет; наличие первого эпизода аэробного вагинита; овуляторный

менструальный цикл; изокоагуляция крови; отсутствие противопоказаний к применяемым лекарственным средствам; информированное добровольное согласие пациентки.

Критерии не включения: миома матки (более 12 нед); эндометриоз; пороки развития; онкологические заболевания; воспалительные заболевания органов малого таза; тяжелые соматические заболевания; резус-отрицательная кровь; наличие инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и/или инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта в течение последних 6 мес; беременность и период грудного вскармливания; повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам применяемых лекарственных препаратов; отказ от участия в исследовании.

Группы сравнения / Comparison groups

В исследование включено 60 пациенток с диагнозом аэробный вагинит (N76.0 Острый вагинит). Пациентки были рандомизированы в 2 основные группы по 30 человек в каждой (группа I и группа II). В группе I проведено комплексное лечение с использованием азоксимера бромида и комбинированного антимикробного препарата, в группе II – только с использованием антимикробного препарата. Процедура рандомизации выполнена с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), с вероятностью попадания в группы, равной 50 %. В исследовании также приняли участие 10 женщин, составивших контрольную группу (группа III), без заболеваний урогенитального тракта (условно здоровые). Дизайн исследования представлен на **рисунке 1**.

Курсы лечения / Course of treatment

Этиотропную терапию проводили с помощью комбинированного препарата, содержащего неомицина сульфата 100 мг, тернидазола 200 мг, нистатина 100 000 ЕД и преднизолона метасульфобензоата натрия 3 мг (Тержинан, Laboratoires Bouchara-Recordati, Франция); все пациентки получали по 1 вагинальной таблетке 1 раз в день на ночь на протяжении 10 дней. Одновременно пациентки группы I получали препарат азоксимера бромид (Полиоксидоний®, НПО Петровакс фарм, Россия) – свечи 12 мг вагинально 3 дня ежедневно, далее через день, всего 10 введений.

Методы исследования / Study methods

Применялись клинические методы, включающие анамнез, сбор жалоб, общеклиническое и специальное гинекологическое обследование по общепринятым стандартам. Клинико-лабораторные методы включали простую микроскопию влажных и окрашенных по Граму мазков при увеличении $\times 40$ и $\times 400$, идентификацию вирусов и ИППП (гонококки, трихомонады, хламидии, микоплазмы) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Специальные методы исследования включали: определение содержания цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α (англ. tumor necrosis factor-alpha; фактор некроза опухоли альфа) в образцах выделений влагалища методом иммуноферментного анализа (ИФА, вариант сендвич-ELISA) с использованием наборов Invitrogen (США), реакцию учитывали с помощью планшетного спектрофотометра SPECTROstar Nana (BMG Labtech, Германия), результат измеряли в пг/мл; определение NETs в образцах выделений влагалища проводили методом ИФА с определением комплексов

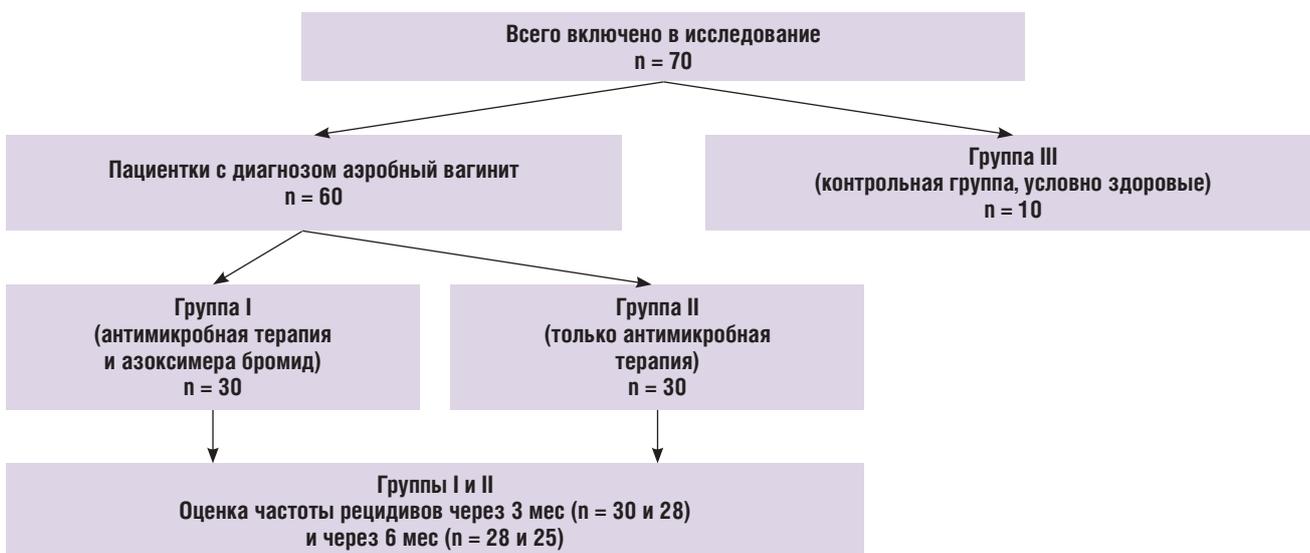


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Figure 1. Study design.

миелопероксидазы (МПО) с ДНК с использованием антител к МПО (MCA1757, Bio-Rad, США), биоматериал разводили в соотношении 1/7 и 1/15, реакцию учитывали на ИФА-ридере BioTek ELx808 (BioTek, Германия) при длине волны 450 нм, результат измеряли в оптических единицах; количественное определение двухцепочечной внеклеточной ДНК в образцах выделений влагалища в разведении 1:1 (в 2 раза) и 1:9 (в 10 раз) оценивали методом флуоресценции с использованием флуорометра Invitrogen Qubit Flex (США) и набора, в состав которого входит реагент Quant-iT™ PicoGreen®, TE (буферный раствор) и контроль (Invitrogen, США), результат измеряли в нг/мл (выполнялись в ООО «Институт аллергологии и клинической иммунологии», Москва, Россия).

Критерии эффективности / Effectiveness criteria

Конечные критерии эффективности включали: первичные исходы – динамику клинических, бактериоскопических и иммунологических показателей (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10) и NETs в образцах выделений влагалища после лечения; вторичные исходы – частоту рецидивов заболевания в течение 3 и 6 мес после окончания лечения; оценку безопасности (анализ частоты возникновения нежелательных явлений), комплаентности (соблюдение схемы лечения) и приемлемости (частота отказов от лечения).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г., Форталеза, Бразилия), правилами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP; 2016 г., Астана) и Правилами клинической практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ № 200н, 2016 г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании до его начала.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Статистическая обработка полученных результатов по окончании исследования и их анализ проводились сотрудниками, не связанными с ведением больных, для создания условий независимой оценки.

Статистический анализ проведен с использованием пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Распределение признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Каждый исследуемый параметр, подлежащий параметрической оценке, оценён с использованием дескриптивной статистики: среднее арифметическое, среднее геометрическое, стандартное отклонение, медиана, минимум, максимум. Количественные показатели представляли в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, а SD – среднее квадратичное отклонение. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную

величину в процентах. Показатели цитокинов (в пг/мл) представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха между 25 и 75 перцентилями (Q_1 – Q_3).

В качестве метода проверки статистических гипотез выбран критерий согласия χ^2 Пирсона, биномиальный тест. Для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики (t-тест для сравнения данных в 2 группах, для множественного сравнения нескольких групп определяли критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони и ANOVA). В данном исследовании принят уровень значимости $p < 0,05$ при уровнях ошибки первого и второго рода $\alpha = 5\%$ и $\beta = 20\%$ соответственно. Взаимосвязь лечебного фактора и исхода оценивали по величине ОШ с вычислением 95% ДИ по методу Woolf.

Результаты / Results

Общая характеристика обследованных / General characteristics of the women examined

Средний возраст женщин в группах I, II и III был сопоставим ($p > 0,05$) и составил $31,9 \pm 4,83$, $30,9 \pm 4,41$ и $27,3 \pm 3,95$ лет соответственно. Социально-демографические и клинико-anamnestические характеристики пациенток, принявших участие в исследовании, представлены в **таблицах 1 и 2**.

Большинство обследованных имели высшее образование и работали, профессиональная деятельность не была связана с производственными вредностями, более половины из них состояли в браке. Статистически значимых различий между группами по демографическим и социальным показателям не выявлено ($p > 0,05$).

Анализ не установил статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Менструальная функция у большинства пациенток характеризовалась менархе с 12 лет, нормальными значениями продолжительности, объема и цикличности менструаций. Коитархе в среднем с 18 лет, половая жизнь регулярная у 80% участниц, количество родов на одну пациентку – 0,9, аборт – 0,4, выкидышей – 0,1, что соответствует популяционным значениям.

Предпочитаемый вид контрацепции на момент обследования – презерватив и прерванный половой акт. В среднем 16,7% пациенток имели в анамнезе БВ, кандидозный вульвовагинит (КВВ) и инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ-инфекцию). Из соматических заболеваний чаще других встречались заболевания мочевыделительной системы и органов пищеварения, отягощенная наследственность по сахарному диабету.

Результаты терапии / Therapeutic results

Клиническое обследование / Clinical examination

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

Таблица 1. Демографические и социальные характеристики обследованных женщин.**Table 1.** Demographic and social characteristics of the women examined.

Показатель Parameter	Группа, n (%); 95 % ДИ / Group, n (%); 95 % CI		
	I (n = 30)	II (n = 30)	III (n = 10)
Образование / Education			
Высшее / Higher	27 (90,0); 69,41–97,28	25 (83,3); 61,60–93,97	9 (90,0); 55,50–99,75
Среднее / Secondary	0 (0); 0,00–16,65	2 (6,7); 1,41–26,36	1 (10,0); 0,25–44,50
Среднее специальное / Secondary specialized	3 (10,0); 0,59–2,72	3 (10,0); 2,72–30,59	–
Занятость / Employment			
Домохозяйка / Housewife	2 (6,7); 0,82–22,07	3 (10,0); 2,11–26,53	2 (20,0); 2,52–55,61
Работает / Employed	28 (93,3); 77,93–99,18	27 (90,0); 73,47–97,89	8 (80,0); 44,39–97,48
Вредность / Hazards			
Нет / None	30 (100,0); 88,43–100,0	30 (100,0); 88,43–100,0	10 (100,0); 69,15–100,0
Семейное положение / Marital status			
Замужем / Married	14 (46,7); 28,34–65,67	17 (56,7); 37,43–74,54	7 (70,0); 34,75–93,33
Не замужем / Not married	16 (53,3); 1,66–34,33	13 (43,3); 25,46–62,57	3 (30,0); 6,67–65,25

Таблица 2 (начало). Акушерско-гинекологический и соматический анамнез обследованных женщин.**Table 2 (beginning).** Obstetric-gynecological and somatic anamnesis of the women examined.

Показатель Parameter	Группа / Group		
	I (n = 30)	II (n = 30)	III (n = 10)
Менструальная функция / Menstrual function			
Менархе, лет, M ± SD / Menarche, years, M ± SD	12,9 ± 0,91	12,9 ± 0,84	12,90 ± 0,88
Продолжительность, дней, M ± SD / Duration, days, M ± SD	5,60 ± 0,82	5,50 ± 0,94	5,60 ± 0,97
Цикличность, дней, M ± SD / Cyclicity, days, M ± SD	29,1 ± 1,8	29,30 ± 1,45	29,1 ± 1,2
Обильные, n (%) / Excessive, n (%)	6 (20,0)	8 (26,7)	2 (20,0)
Скудные, n (%) / Lean, n (%)	2 (6,7)	2 (6,7)	–
Нерегулярные, n (%) / Irregular, n (%)	2 (6,7)	1 (3,3)	–
Половая и репродуктивная функции / Sexual and reproductive function			
Коитархе, лет, M ± SD / Koitarhe, years, M ± SD	18,4 ± 1,38	18,00 ± 1,45	18,90 ± 1,54
Половая жизнь регулярно, n (%) / Regular sexual life, n (%)	24 (80,0)	24 (80,0)	9 (90,0)
Количество родов, M ± SD / Parity, M ± SD	0,9 ± 0,8	0,90 ± 0,97	1,20 ± 1,03
Количество аборт, M ± SD / Number of abortions, M ± SD	0,4 ± 0,5	0,40 ± 0,68	0,20 ± 0,42
Количество выкидышей, M ± SD / Number of miscarriages, M ± SD	0,10 ± 0,35	0,10 ± 0,35	0
Контрацепция в настоящее время / Current contraception			
Внутриутробный контрацептив (медь), n (%) / Intrauterine device (copper), n (%)	6 (20,0)	1 (3,5)	1 (10,0)
Комбинированный оральные контрацептив, n (%) / Combined oral contraceptive, n (%)	2 (6,7)	10 (34,5)	2 (20,0)
Презерватив, n (%) / Condom, n (%)	9 (30,0)	12 (41,4)	6 (60,0)
Прерванный половой акт, n (%) / Rejected sexual intercourse, n (%)	13 (43,3)	6 (20,0)	1 (10,0)
Перенесенные гинекологические заболевания, инфекции, передаваемые половым путем, операции / Former gynecological diseases, sexually transmitted infections, surgery			
Бактериальный вагиноз, n (%) / Bacterial vaginosis, n (%)	5 (16,7)	5 (16,7)	–
Воспалительные заболевания органов малого таза, n (%) / Pelvic inflammatory diseases, n (%)	2 (6,7)	1 (3,3)	–
Интраэпителиальные поражения шейки матки, n (%) / Cervical intraepithelial lesions, n (%)	0 (0)	1 (3,3)	–
Кандидозный вульвовагинит, n (%) / Vulvovaginal candidiasis, n (%)	4 (13,3)	6 (20,0)	2 (20,0)

Таблица 2 (окончание). Акушерско-гинекологический и соматический анамнез обследованных женщин.

Table 2 (end). Obstetric-gynecological and somatic anamnesis of the women examined.

Показатель Parameter	Группа / Group		
	I (n = 30)	II (n = 30)	III (n = 10)
Кисты яичников, n (%) / Ovarian cysts, n (%)	2 (6,7)	1 (3,3)	–
Миома матки, n (%) / Uterine fibroids, n (%)	0 (0)	1 (3,3)	–
Нарушения менструального цикла, n (%) / Menstrual irregularities, n (%)	3 (6,7)	1 (3,3)	1 (10,0)
Вирус папилломы человека, n (%) / Human papillomavirus, n (%)	5 (16,7)	5 (16,7)	1 (10,0)
Герпес, n (%) / Herpes, n (%)	1 (3,3)	0 (0)	–
Микоплазменная инфекция, n (%) / Mycoplasma infection, n (%)	1 (3,3)	1 (3,3)	–
Трихомониаз, n (%) / Trichomoniasis, n (%)	2 (6,7)	1 (3,3)	–
Хламидийная инфекция, n (%) / Chlamydial infection, n (%)	1 (3,3)	2 (6,7)	1 (10,0)
Удаление кист яичников, n (%) / Removal of ovarian cysts, n (%)	1 (3,3)	1 (3,3)	–
Наследственность / Inheritance			
Гипертоническая болезнь, n (%) / Hypertension, n (%)	2 (6,7)	4 (13,3)	1 (10,0)
Инфаркты, инсульты, n (%) / Heart attacks, strokes, n (%)	2 (6,7)	0 (0)	1 (10,0)
Онкологические заболевания, n (%) / Oncological diseases, n (%)	2 (6,7)	6 (20,0)	–
Сахарный диабет, n (%) / Diabetes mellitus, n (%)	5 (16,7)	5 (16,7)	1 (10,0)
Соматические заболевания / Somatic diseases			
Дыхательных путей, n (%) / Respiratory tract, n (%)	0	1 (3,3)	–
Мочевыделительной системы, n (%) / Urinary system, n (%)	3 (10,0)	6 (20,0)	1 (10,0)
Органов пищеварения, n (%) / Digestive organs, n (%)	5 (16,7)	8 (26,7)	2 (20,0)

Таблица 3. Результаты клинического обследования пациенток до и после лечения.

Table 3. Results of clinical patient examination before and after treatment.

Показатель Parameter	Группа / Group						p ₃	p ₄
	I (n = 30)		p ₁	II (n = 30)		p ₂		
	До Before	После After		До Before	После After			
	лечения treatment			лечения treatment				
Жалобы / Complaints								
Выделения, n (%) Discharges, n (%)	30 (100,0)	1 (3,3)	< 0,001	30 (100,0)	4 (13,3)	< 0,001	1,0	0,35
Зуд и жжение, n (%) Itching and burning, n (%)	17 (56,7)	0	< 0,001	19 (63,3)	0	< 0,001	0,79	1,0
Боль во влагалище, n (%) Vaginal pain, n (%)	3 (10,0)	0	0,08	2 (6,7)	1 (3,3)	0,56	1,0	1,0
Дизурия, n (%) Dysuria, n (%)	2 (6,7)	0	0,16	3 (10,0)	0	0,08	1,0	1,0
Диспареуния, n (%) Dyspareunia, n (%)	4 (13,3)	0	0,05	1 (3,3)	0	0,32	11,6	1,0
Данные объективного осмотра / Physical examination data								
Патологические выделения, n (%) Pathological discharge, n (%)	30 (100,0)	0	< 0,001	30 (100,0)	3 (10,0)	< 0,001	1,0	0,24
Гиперемия, n (%) Hyperemia, n (%)	23 (76,7)	0	< 0,001	25 (83,3)	3 (10,0)	< 0,001	0,75	0,24
pH, Me (Q ₁ –Q ₃)	6,0 (6,0–6,3)	4,0 (4,0–4,5)	< 0,001	6,5 (6,0–6,5)	4,5 (4,0–4,5)	< 0,001	0,30	0,21

Примечание: p₁ – значимость различий до и после лечения в группе I; p₂ – значимость различий до и после лечения в группе II; p₃ – значимость различий между группами I и II до лечения; p₄ – значимость различий между группами I и II после лечения; выделены статистически значимые различия.

Note: p₁ – significant differences before and after treatment in group I; p₂ – significant differences before and after treatment in group II; p₃ – significant differences between groups I and II before treatment; p₄ – significant differences between groups I and II after treatment; highlighted are significant differences.

Все пациентки предъявляли жалобы на обильные выделения из влагалища, большинство из них – на зуд и жжение. Такие симптомы, как боль во влагалище, дизурия и диспареуния встречались у небольшого количества пациенток (в среднем у 10 %).

При объективном осмотре патологические выделения из влагалища визуализировались врачом у всех пациенток, гиперемия стенок влагалища – у 76,7 % и 83,3 % пациенток групп I и II соответственно ($p = 0,75$); наблюдался сдвиг pH в щелочную сторону – 6,0 и 6,5 соответственно ($p = 0,30$).

После лечения частота жалоб статистически значимо уменьшилась, однако у 1 (3,3 %) и 4 (13,3 %) пациенток из групп I и II соответственно сохранялись жалобы на обильные выделения из влагалища ($p = 0,35$). При объективном осмотре патологические выделения из влагалища и гиперемия в группе II сохранялись у 3 (10 %) женщин.

Микроскопия мазков влагалищного секрета / Microscopy of vaginal secretion smears

Результаты микроскопии мазков влагалищного секрета пациенток обеих групп представлены в **таблице 4**.

До лечения у всех пациенток выявлялось большое количество лейкоцитов (более 20 в поле зрения) и поверхностных/промежуточных эпителиальных клеток в мазках влагалищного секрета, что свидетельствует о наличии вагинита. Количество лактобактерий было снижено у 80,0 % (у 24 из 30) пациенток группы I и у 86,7 % (у 26 из 30) пациенток группы II; у 93,3 % в обеих группах выявлялись кокковидные бактерии.

После лечения показатели микроскопии нормализовались в обеих группах, однако у 3 (10 %) пациенток группы II сохранялся лейкоцитоз и у 4 (13,3 %) – кокки.

Исследование цитокинов / Examining cytokine profile

Результаты лабораторного исследования уровней цитокинов у пациенток до и после лечения и у условно здоровых женщин (группа III) представлены в **таблице 5**.

До лечения в обеих группах пациенток обнаружено существенное повышение содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8, TNF- α и противовоспалительного цитокина IL-10 по сравнению с группой III (условно здоровых женщин). Значения провоспалительного цитокина IL-6 были повышены, но не имели статистически значимых отличий от контрольных, и по-

Таблица 4. Результаты микроскопии мазков влагалищного секрета пациенток до и после лечения.

Table 4. Microscopy of vaginal secretion smears from patients before and after treatment.

Показатель, n (%) Parameter, n (%)	Группа / Group						p ₃	p ₄
	I (n = 30)		p ₁	II (n = 30)		p ₂		
	До Before	После After		До Before	После After			
	лечения treatment			лечения treatment				
Микроскопия отделяемого из влагалища / Microscopy of vaginal smears								
Лейкоциты / Leukocytes: до 10 в поле зрения / up to 10 in the field of view	0	18 (60,0)	< 0,001	0	14 (46,7)	< 0,001	1,0	0,35
10–20 в поле зрения / 10–20 in the field of view	0	12 (40,0)		0	13 (43,3)			
21–30 в поле зрения / 21–30 in the field of view	7 (23,3)	0		6 (20,0)	3 (10,0)			
> 31 в поле зрения / > 31 in the field of view	23 (76,7)	0		24 (80,0)	0			
Поверхностные и промежуточные клетки / Superficial and intermediate cells	29 (96,7)	0	0,32	30 (100,0)	0	НП	1,0	1,0
Пара- и базальные клетки / Para- and basal cells	1 (3,3)	0		0	0			
Lactobacillus	6 (20,0)	30 (100,0)	< 0,001	4 (13,3)	29 (96,7)	< 0,001	0,73	1,0
Cocci	28 (93,3)	0	< 0,001	28 (93,3)	4 (13,3)	< 0,001	1,0	0,11
Rods	2 (6,7)	0		2 (6,7)	0			

Примечание: p₁ – значимость различий до и после лечения в группе I; p₂ – значимость различий до и после лечения в группе II; p₃ – значимость различий между группами I и II до лечения; p₄ – значимость различий между группами I и II после лечения; НП – не применимо; выделены статистически значимые различия.

Note: p₁ – significant differences before and after treatment in group I; p₂ – significant differences before and after treatment in group II; p₃ – significant differences between groups I and II before treatment; p₄ – significant differences between groups I and II after treatment; NA – not applicable; highlighted are significant differences.

Таблица 5. Результаты исследования уровней цитокинов обследованных женщин до и после лечения.

Table 5. Cytokine levels of the women examined before and after treatment.

Показатель, пг/мл Parameter, pg/ml Me (Q ₁ -Q ₃)	Группа I / Group I (n = 30)		p ₁	Группа II / Group II (n = 30)		p ₂	p ₃	p ₄	Группа III Group III (n = 10)
	До Before	После After		До Before	После After				
	лечения treatment			лечения treatment					
Микроскопия отделяемого из влагалища / Microscopy of vaginal smears									
Интерлейкин-1β Interleukin-1β	51,50 (33,76–326,75)*	15,14 (5,86–64,74)	0,002	57,91 (5,98–126,93)*	20,06 (1,29–45,57)	0,03	0,04	0,61	16,73 (5,14–22,0)
Интерлейкин-6 Interleukin-6	3,61 (0,68–4,09)	2,68 (0,17–4,00)	0,14	3,39 (0,67–3,44)	2,65 (0,21–12,70)	0,16	0,21	0,31	2,96 (0,41–4,10)
Интерлейкин-8 Interleukin-8	35,17 (13,50–115,25)**	5,49 (0,00–50,84)	0,05	33,43 (0,69–82,18)**	5,34 (0,00–297,34)	0,04	0,14	0,56	5,18 (4,12–32,87)
Интерлейкин-10 Interleukin-10	0,26 (0,00–0,65)*	0,16 (0,04–0,37)*	0,23	0,24 (0,12–0,47)*	0,16 (0,00–0,62)*	0,84	0,26	0,20	0,09 (0,16–0,06)
Фактор некроза опухоли-α Tumor necrosis factor-α	1,64 (1,09–2,10)	0,85 (0,24–1,55)	<0,001	1,28 (0,88–2,20)	0,96 (0,67–1,57)	0,15	0,47	0,27	0,92 (1,35–2,45)

Примечание: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$ – значимость различий по сравнению с группой III; p_1 – значимость различий до и после лечения в группе I; p_2 – значимость различий до и после лечения в группе II; p_3 – значимость различий между группами I и II до лечения; p_4 – значимость различий между группами I и II после лечения; выделены статистически значимые различия.

Note: p_1 – significant differences before and after treatment in group I; p_2 – significant differences before and after treatment in group II; p_3 – significant differences between groups I and II before treatment; p_4 – significant differences between groups I and II after treatment; highlighted are significant differences.

сле лечения они находились в референсных пределах.

В процессе лечения значения IL-1β и IL-8 продемонстрировали статистически значимую динамику, характеризующуюся снижением от повышенных до контрольных в обеих группах; уровень TNF-α статистически значимо снизился только в группе I, в группе II динамика была также положительной, но без статистически значимой разницы. Изначально повышенные значения IL-10 снизились в обеих группах незначительно, и оставались статистически значимо выше контрольных после лечения.

Исследование NETs / NETs examining

В группах I и II обнаружена статистически значимая разница между количеством выбросивших NETs нейтрофильных клеток (нейтрофилов в стадии нетоза) до и после лечения: 1,75 против 0,24 оптических единиц ($p = 0,001$) и 1,07 против 0,45 оптических единиц ($p = 0,01$) соответственно (рис. 2). В группе I после лечения количество выбросивших NETs нейтрофильных клеток значимо не отличалось от контрольной группы – 0,24 против 0,28 оптических единиц ($p = 0,48$), тогда как в группе II их количество оставалось выше – 0,45 против 0,28 оптических единиц ($p = 0,04$). Более существенной оказалась разница в показателях до и после лечения в группе I по сравнению с группой II, составившая –1,51 и –0,62 оптических единиц ($p = 0,05$) соответственно. Наиболее показательная динамика выбросивших NETs нейтрофильных клеток была выявлена при разведении 1/7 (рис. 3).

Таким образом, в группах I и II после лечения количество выбросивших NETs нейтрофильных клеток статистически значимо уменьшилось, однако только в I группе были достигнуты контрольные значения изучаемых показателей.

Учитывая большой разброс показателей уровня внеклеточной ДНК, характерного для острой фазы заболевания (перед лечением), нами были выделены подгруппы по содержанию ДНК с начальными низкими, референсными, высокими и очень высокими значениями с целью проследить их динамику в ответ на проведенное лечение с использованием азоксимера бромида. Результаты продемонстрировали его модулирующее действие на функциональную активность нейтрофилов, которое характеризовалось повышением изначально низких значений ДНК нейтрофилов в стадии нетоза в отделяемом влагалища и, наоборот, снижением изначально повышенных (рис. 4).

Подобной динамики не наблюдалось среди пациентов, получавших только антибактериальную терапию (рис. 5).

Таким образом, после лечения АВ с применением азоксимера бромида количество выбросивших NETs нейтрофильных клеток статистически значимо уменьшилось, достигнув контрольных значений, и динамика снижения была значительнее (более чем в 2 раза) по сравнению с группой пациенток, получавших только антибактериальную терапию. Причем показано, что азоксимера бромид оказывает модулирующее действие на уровень NETs.

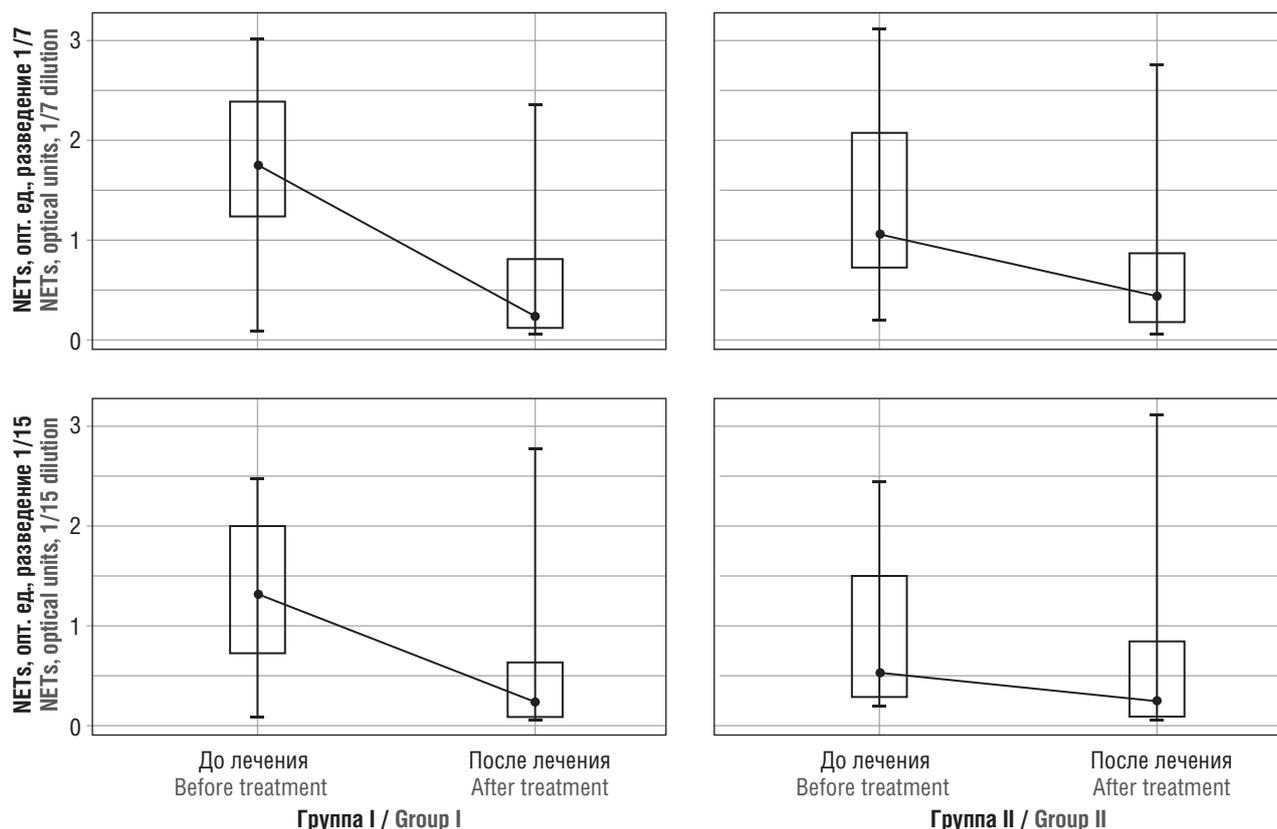


Рисунок 2. Динамика количества выбросивших NETs нейтрофильных клеток под влиянием терапии, Me (Q_1-Q_3).

Figure 2. Dynamic changes in quantity of NET-releasing neutrophils caused by therapy, Me (Q_1-Q_3).

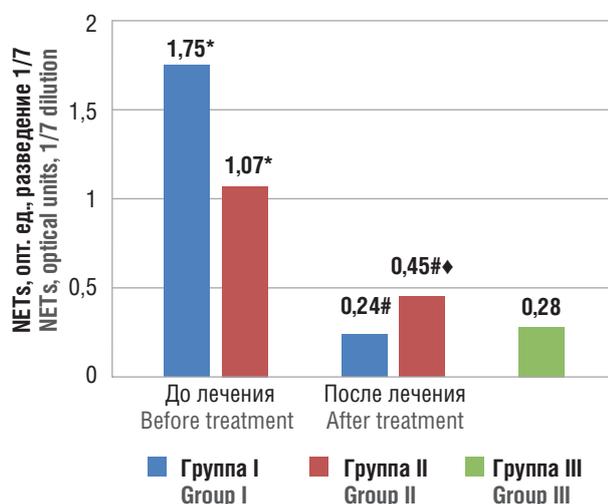


Рисунок 3. Динамика количества выбросивших NETs нейтрофильных клеток под влиянием терапии.

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой III (условно здоровых женщин) до лечения; # $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с исходом (до лечения) в группах I и II; ♦ $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой I после лечения.

Figure 3. Dynamic changes in NET-released neutrophil count caused by therapy applied.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared to group III (apparently healthy women) before treatment; # $p < 0.05$ – significant differences compared to the outcome (before treatment) in groups I and II; ♦ $p < 0.05$ – significant differences compared with group I after treatment.

Оценка исходов лечения / Assessing treatment outcomes

Клиническое выздоровление на основании субъективных и объективных критериев установлено у 100 % (30/30) и 86,7 % (26/30) пациенток групп I и II соответственно; микробиологическое выздоровление на основании отсутствия микроскопических признаков вагинита (отсутствие лейкоцитоза и кокковидных бактерий, наличие лактобактерий) установлено у 100 % (30/30) и 86,7 % (26/30) пациенток соответственно ($p = 0,44$). Отсутствие эффекта по обоим критериям отмечено у 13,3 % пациенток группы II.

Через 3 и 6 мес после окончания лечения была оценена частота рецидивов, при этом не все пациентки были доступны для контакта. Таким образом, у 30 пациенток в группе I рецидив наблюдался в 1 (3,3 %) случае, из 28 в группе II – в 4 (14,3 %) соответственно. Через 6 мес показатель частоты рецидивов заболевания оценен у 28 пациенток в группе I – 14,3 % (4/28) и у 25 пациенток в группе II – 20,0 % (5/25) соответственно.

Показана ассоциация уровня цитокина TNF- α с рецидивом заболевания, подтверждающаяся моделью логит-регрессии. На рисунке 6 представлена модель для ассоциации TNF- α , показывающая, что с вероятностью 50 % возможен рецидив после проведенного

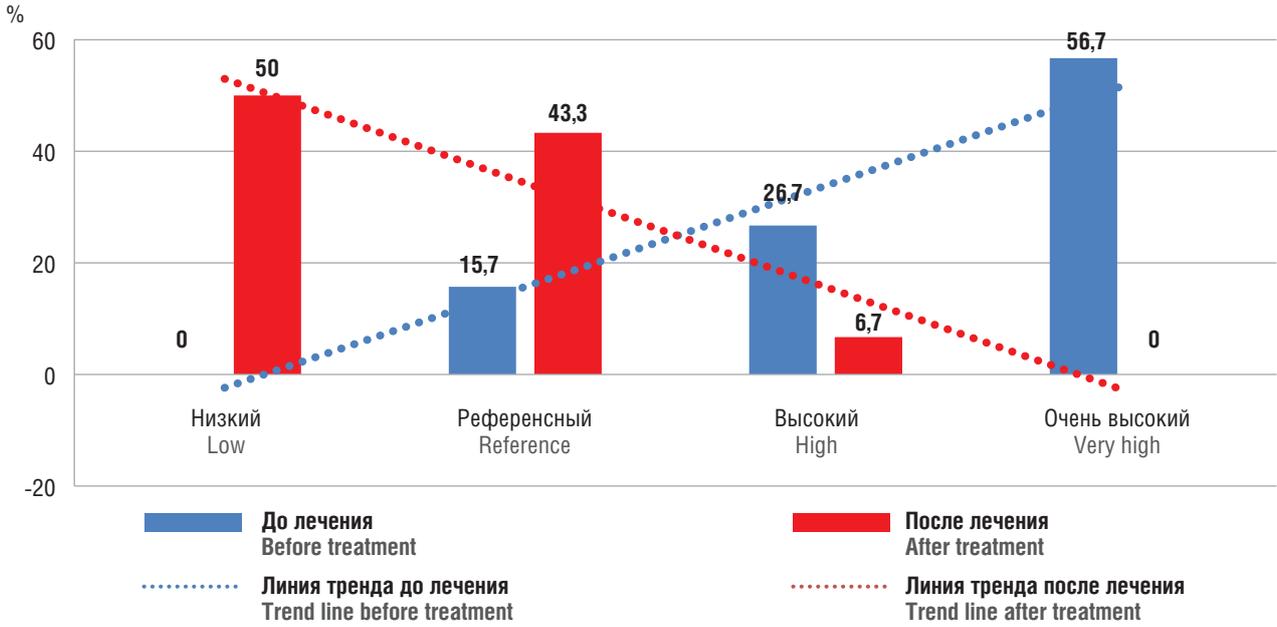


Рисунок 4. Динамика числа пациенток с различным уровнем содержания ДНК нейтрофилов в стадии нетоза под влиянием азоксимера бромида.

Примечание: линия тренда до лечения (синий) демонстрирует преобладание пациенток с высокими и очень высокими значениями ДНК нейтрофилов в отделяемом влагалища пациенток; линия тренда после лечения (красный) демонстрирует преобладание пациенток с низкими и референсными значениями ДНК.

Figure 4. Dynamics in number of patients with diverse DNA level in azoxymer bromide-induced NETosis neutrophils.

Note: the trend line before treatment (blue) shows predominance of patients with high and very high DNA level in NETosis neutrophils from the vaginal smears; the trend line after treatment (red) shows the predominance of patients with low and reference DNA level.

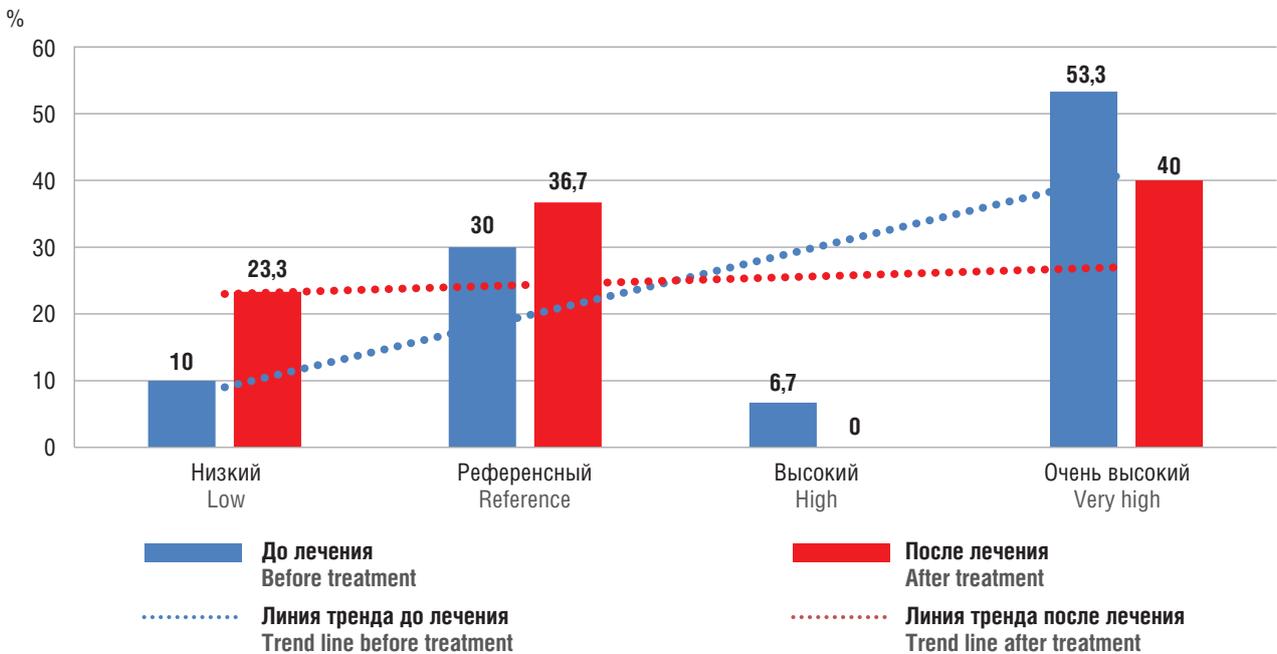


Рисунок 5. Динамика числа пациенток с различным уровнем содержания ДНК нейтрофилов в стадии нетоза под влиянием лечения только антибактериальным препаратом.

Примечание: линия тренда до лечения (синий) демонстрирует преобладание пациенток с очень высокими значениями ДНК нейтрофилов в стадии нетоза в отделяемом влагалища пациенток; линия тренда после лечения (красный) демонстрирует отсутствие выраженной динамики значений ДНК.

Figure 5. Dynamics in number of patients with diverse NETosis neutrophils DNA level caused by a single treatment with antibacterial drug.

Note: the trend line before treatment (blue) shows predominance of patients with very high level of NETosis neutrophils DNA from vaginal discharge; the trend line after treatment (red) demonstrates the absence of marked dynamics in DNA magnitude.

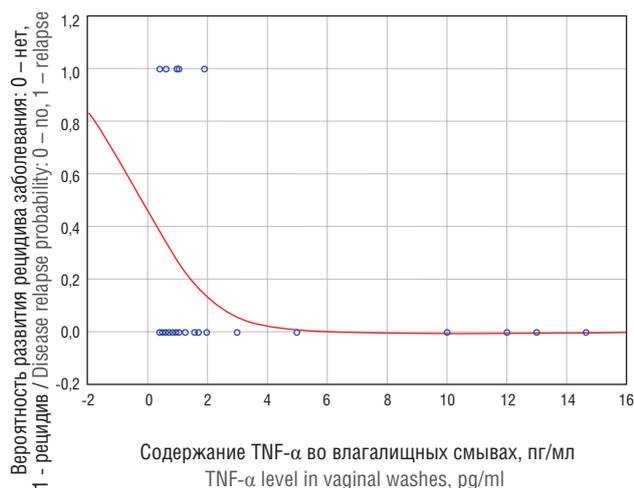


Рисунок 6. Ассоциация уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в отделяемом влагалища и вероятности развития рецидива заболевания в течение 3 мес после лечения.

Figure 6. Association between tumor necrosis factor alpha (TNF- α) level in vaginal discharge and disease relapse probability within 3 months after treatment.

лечения при уровне TNF- α $\leq 0,1$ пг/мл, что ниже уровня референсного значения в 10 раз ($\chi^2 = 3,7$; $p = 0,05$; чувствительность – 67 %, специфичность – 79 %).

Уровень TNF- α в концентрации $\leq 0,1$ пг/мл наблюдался в группе I в 3 раза реже, чем в группе II – у 6 (20 %) пациенток против 18 (60 %) соответственно ($p = 0,004$), в контроле – у 10 % (у 1 из 10) пациенток ($p_{1-3} = 0,81$; $p_{2-3} = 0,02$). Риск рецидивов в группе I по сравнению с группой II составил по отношению шансов 0,2 (95 % ДИ = 0,02–1,89). Таким образом, применение азоксимера бромида имеет тенденцию к снижению шансов рецидива в 5 раз.

Оценка безопасности, комплаентности и приемлемости лечения / Assessing safety, compliance and acceptability of treatment

Нежелательные явления (побочные эффекты) в процессе лечения в виде ощущения жжения во влагалище испытывали 16,7 % (5 из 30) пациенток в группе I и 30,0 % (9 из 30) в группе II ($p = 0,36$). Серьезные нежелательные реакции (осложнения) в процессе лечения не были отмечены ни у одной пациентки в обеих группах. Соблюдение схемы лечения выполнялось всеми пациентками: комплаентность составила 100 % в обеих группах. Пациенток, отказавшихся от лечения, не было: приемлемость составила 100 %.

Обсуждение / Discussion

В последние годы исследователи большое значение в запуске иммунного ответа при различного рода инфекциях придают цитокинам, которые представляют собой регуляторные белки, действующие паракрин-

ным или аутокринным образом при пиколярных концентрациях. Показано, что по сравнению с женщинами с нормальной флорой у пациенток с АВ повышены уровни IL-1 β , IL-6 и IL-8 [8, 14–16]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, совпадают с вышеприведенными сведениями, что свидетельствует об активации иммунитета и воспалительной реакции в ответ на инфекцию – наиболее значимым повышением отличались значения IL-1 β (в 3,7 раз), IL-8 (в 6,4 раз) и противовоспалительного цитокина IL-10 (в 2,8 раз).

IL-1 β является продуктом инфламмосомы NLRP3 и основным медиатором клеточного иммунного ответа, активность которого нацелена на CD8+ Т-клетки и обеспечивает мощный Т-клеточный ответ. Однако чрезмерная активация инфламмосом и IL-1 β вызывает нежелательные эффекты, включая нейтрофилию и высвобождение белков острой фазы [14]. Цитотоксичность, опосредованная CD8+ Т-клетками, в конечном итоге может приводить к развитию хронического воспаления, что было показано в экспериментальных исследованиях [17]. Применение ингибиторов IL-1 β приводит к блокаде «цитокинного каскада» и улучшению исходов заболевания, что продемонстрировано в исследовании у пациентов с COVID-19 [18]. Увеличение значений IL-1 β у пациенток с АВ свидетельствует о вовлечении в иммунный ответ большого количества нейтрофилов и макрофагов на локальном уровне для элиминации инфекционных агентов. После лечения в обеих сравниваемых группах (получавших и не получавших азоксимера бромид) произошла нормализация концентрации IL-1 β в отделяемом из влагалища до контрольных значений без статистически значимых различий между ними, что соответствовало микробиологическому излечению в 100 и 86,7 % наблюдений соответственно ($p = 0,24$).

IL-8 представляет собой хемокин, продуцируемый макрофагами и другими типами клеток, в том числе эпителиальными, и известен как хемотаксический фактор, выполняющий 2 основные функции – он индуцирует хемотаксис нейтрофилов, заставляя их мигрировать к месту инфекции, а также стимулирует фагоцитоз. Другой ключевой функцией передачи сигналов клетки, стимулируемой IL-8, является инициация окислительного всплеска. Этот процесс позволяет накапливать протеолитические ферменты и активные формы кислорода (АФК), которые необходимы для разрушения базальной мембраны нейтрофилов и выброса NETs. Высвобождение АФК и повреждающих ферментов в большом количестве приводит к цитотоксическому эффекту и цитолизу эпителиальных клеток [19]. Таким образом, IL-8 является важным медиатором в ответе врожденной иммунной системы на острое воспаление, что подтверждается настоящим исследованием, показавшим мощный выброс этого интерлейкина при АВ, более чем в 6 раз превышающий контрольные показатели, но в то же время след-

ствие этого оказывающий нежелательное повреждающее действие на ткани, сопровождающееся гибелью поверхностных слоев эпителиальных клеток влагалища, которые в большом количестве определялись при микроскопии мазков влагалищного отделяемого у 96,7 и 100 % пациенток соответствующих групп.

С другой стороны, индукция противовоспалительного цитокина IL-10 сдерживает этот процесс, предупреждая повреждение ДНК, белков и липидов неинфицированных клеток и тканей, поэтому он известен также как фактор ингибирования синтеза цитокинов человека. Исследования, проведенные в 1996–1998 гг., показали, что IL-10 преимущественно ингибирует липополисахарид (ЛПС) и бактериальные продукты, образование которых опосредовано индукцией провоспалительных цитокинов [20].

В литературе отмечается, что при АВ по сравнению с женщинами с нормальной флорой и БВ, уровни IL-1 β , IL-6 и IL-8 в вагинальном секрете значительно повышены ($p < 0,001$) [8], что совпадает с результатами нашего исследования. Однако в настоящем исследовании было показано, что степень повышения IL-8 и IL-10 не сопоставима (в 6,4 и 2,8 раз соответственно), и высокие концентрации IL-8 не могут быть уравновешены сравнительно низкими уровнями IL-10. В то время как нормализация уровней цитокина IL-8 после лечения произошла в обеих группах и не отличалась от контрольных значений, концентрации IL-10 продолжали оставаться к окончанию лечения на уровнях выше контрольных в 1,8 раз, что свидетельствует о последствии этого цитокина для полного завершения воспалительной реакции.

Модуляция иммунного ответа, опосредованного цитокинами при воспалительных процессах, вызывает нормализацию их деятельности и клиническое выздоровление. Так, исследование, проведенное в 20 регионах Российской Федерации у 8975 женщин с воспалительными заболеваниями генитального тракта, у которых применяли иммуномодулятор азоксимера бромид в составе комплексной терапии, показало статистически значимо более высокий результат при вагинитах и цервицитах по сравнению со стандартной терапией [21].

Нейтрофилы составляют 10–20 % иммунных клеток здоровых женщин, присутствующих в половых путях. Фенотипически и функционально они отличаются от нейтрофилов, циркулирующих в крови, и являются первыми клетками иммунной защиты, которые быстро рекрутируются в места повреждения и потенциального проникновения инфекционных агентов. Кроме прямого уничтожения патогенов (фагоцитоз, дегрануляция), высвобождения медиаторов воспаления и ремоделирования тканей, функции нейтрофилов включают рекрутирование иммунных клеток и выброс NETs. Исследованиями *in vitro* и *in vivo* было показано, что NETs высвобождаются в процес-

се инактивации широкого спектра бактерий и грибов. Острый нетоз, направленный против инфекционных агентов, выступает в качестве эффективного механизма защиты тканей за счет высокой концентрации противомикробных агентов и снижения токсичности протеазы; напротив, аберрантный хронический нетоз вносит вклад в развитие инфекционного процесса [22]. Так, показано, что патологическая флора может использовать генетический материал нейтрофилов из NETs для строительства бактериальной пленки; таким образом, большое количество нейтрофильных сетей, наоборот, может привести к хронизации инфекционного процесса [23]. Кроме того, известно, что многие возбудители могут избегать воздействия NETs [24]. Учитывая представленные факты, а также то, что компоненты ловушек могут оказывать разрушающее воздействие на собственные клетки организма, роль NETs может стать больше отрицательной, чем положительной, что возможно косвенно подтверждается тем, что в группе II не у 100 % пациенток были достигнуты цели лечения.

Исследованные нами уровни нейтрофильных клеток в стадии нетоза в острой фазе воспаления (до лечения) показали их повышение относительно контрольных значений в среднем в 2–3 раза, что характеризует активацию врожденного иммунитета, направленного на элиминацию патогенов. После завершения терапии произошло их снижение в обеих группах, однако под влиянием полиоксидония этот процесс был более выраженным, и при этом у 13,3 % пациенток группы II сохранялись жалобы на обильные выделения из влагалища и наблюдалась персистенция возбудителей во влагалищном отделяемом, что потребовало проведения повторного курса терапии.

Кроме того, в настоящем исследовании было продемонстрировано модулирующее действие полиоксидония на функциональную активность нейтрофилов, которое характеризуется повышением изначально низких значений ДНК нейтрофилов в стадии нетоза в отделяемом влагалища и, наоборот, снижением изначально повышенных.

Частота рецидивов заболевания в течение 3 мес после окончания лечения наблюдалась в группе I в одном (3,3 %) и в группе II – в 4 (14,3 %) случаях, через 6 мес – в 14,3 % (4 из 28) и в 20,0 % (5 из 25) соответственно.

Продемонстрирована ассоциация уровня цитокина TNF- α после проведенного лечения с рецидивом заболевания, подтверждающаяся моделью логит-регрессии, показывающей, что с вероятностью 50 % возможен рецидив после проведенного лечения при уровне TNF- $\alpha \leq 0,1$ пг/мл, что меньше уровня референсного значения в 10 раз ($\chi^2 = 3,7$; $p = 0,05$; чувствительность – 67 %, специфичность – 79 %). Пациентки, применявшие азоксимера бромид, имели сниженные в 5 раз шансы рецидива.

Фактор некроза опухоли альфа – внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами; влияет на продукцию IL-1 β , IL-6, IL-8, интерферона- γ , активирует лейкоциты и является одним из важных факторов защиты от внутриклеточных бактерий и вирусов [16]. Низкие значения TNF- α в острой фазе и сохранение таковых после проведенного лечения свидетельствуют о недостаточном иммунном ответе на инфекционные агенты и незавершенности процесса элиминации возбудителей, что и создает предпосылки для развития рецидивов.

Заключение / Conclusion

Лечение с использованием комбинированного противомикробного лекарственного препарата широкого

спектра действия в сочетании с локальным иммуномодулирующим средством, содержащим азоксимера бромид (полиоксидоний, суппозитории 12 мг вагинально, курсом 10 введений) и модулирующего активность цитокинов и нейтрофильных ловушек, является эффективной стратегией терапии острого аэробного вагинита.

Оценка локального иммунного статуса при аэробном вагините свидетельствует об участии провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8 и TNF- α , что способствует стимуляции врожденного клеточного иммунного ответа и вовлечению нейтрофилов и макрофагов для элиминации инфекции, и противовоспалительного цитокина IL-10, направленного против чрезмерного воспалительного ответа тканей и их защите от цитотоксического действия NETs и бактериальных продуктов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 12.11.2021. В доработанном виде: 25.11.2021.	Received: 12.11.2021. Revision received: 25.11.2021.
Принята к печати: 15.12.2021. Опубликована: 30.12.2021.	Accepted: 15.12.2021. Published: 30.12.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Дикке Г.Б. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ статистических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Остроменский В.В. – организация исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи; Кучерявая Ю.Г. – работа с пациентами, получение клинических результатов, формирование базы данных для статистического анализа, редактирование текста рукописи.	Dikke G.B. – study design, data obtaining for analysis, statistical data analysis, review of publications, text writing; Ostromenskii V.V. – study organization, review of publications, text editing; Kucheryavaya Yu.G. – work with patients, obtaining clinical data creating a database for statistical analysis, 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 сообщают о наличии конфликта интересов и получении гонорара за проведение работ по исследованию, а также гарантируют, что статья является оригинальной работой авторов.	Authors declare conflicts of interest and receive royalties for research work, and warrant that the article is the original work of the authors.
Финансирование	Funding
Исследование выполнено при спонсорской поддержке НПО Петровакс Фарм. Россия, 123100 Москва, Федерация Восток, Пресненская наб., д. 12, 38 этаж.	The study was carried out with the sponsorship of Petrovax Pharm. Russia, 123100 Moscow, Federation East, Presnenskaya nab., 12, 38th floor.
Ограничения	Restrictions
Небольшой объем выборки.	Small sample size.
Благодарности	Acknowledgements
Авторы приносят благодарность Шиловой Н.В. за помощь в статистической обработке результатов исследования.	The authors are grateful to N.V. Shilova for help in statistical processing of study data.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (таблицы) будут доступны спустя 9 мес и до 3 лет после публикации статьи по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик galadikke@yandex.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Individual participant data underlying the results presented in this article after de-identification (tables) will be available after 9 months and up to 3 years after publication of the article at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for meta-analysis of individual participant's data. Proposals should be sent 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:

- Donders G.G., Bellen G., Grinceviciene S. et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol.* 2017;168(9–10):845–58. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.004>.
- Kaambo E., Africa C., Chambuso R., Passmore J.S. Vaginal microbiomes associated with aerobic vaginitis and bacterial vaginosis. *Front Public Health.* 2018;6:78. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00078>.
- Jahic M., Mulavdic M., Nurkic J. et al. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis. *Med Arch.* 2013;67(6):428–30. <https://doi.org/10.5455/medarh.2013.67.428-30>.
- Plisko O., Zodzika J., Jermakova I. et al. Aerobic vaginitis – underestimated risk factor for cervical intraepithelial neoplasia. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):97. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010097>.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258–72. <https://doi.org/10.1177/0956462418785451>.
- Mendling W., Weissenbacher E.R., Gerber S. et al. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(3):469–84. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3914-8>.
- Блинов Д.В. Вагинальные инфекции – от диагностики к рациональной комплексной терапии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2011;5(4):44–7.
- Marconi C., Donders 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>.
- Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):159–75. <https://doi.org/10.1038/nri3399>.
- Cortjens B., van Woensel J.B., Bem R.A. Neutrophil extracellular traps in respiratory disease: guided anti-microbial traps or toxic webs? *Paediatr Respir Rev.* 2017;21:54–61. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.03.007>.
- Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps in the second decade. *J Innate Immun.* 2018;10(5–6):414–21. <https://doi.org/10.1159/000489829>.
- Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пашенков М.В. Влияние азоксимера бромиды на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *РМЖ.* 2019;(1):42–6.
- Wang J., Zhou Y., Ren B. et al. The role of neutrophil extracellular traps in periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:639144. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.639144>.
- Van Den Eeckhout B., Van Hoecke L., Burg E. et al. Specific targeting of IL-1 β activity to CD8+ T cells allows for safe use as a vaccine adjuvant. *NPJ Vaccines.* 2020;5(1):64. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00211-5>.
- 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>.
- 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>.
- Novais F.O., Carvalho A.M., Clark M.L. et al. CD8+ T cell cytotoxicity mediates pathology in the skin by inflammasome activation and IL-1 β production. *PLoS Pathog.* 2017;13(2):e1006196. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006196>.
- Cavalli G., Larcher A., Tomelleri A. et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(4):e253–e261. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00012-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00012-6).
- Dixit N., Simon S.I. Chemokines, selectins and intracellular calcium flux: temporal and spatial cues for leukocyte arrest. *Front Immunol.* 2012;3:188. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00188>.
- Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):170–81. <https://doi.org/10.1038/nri2711>.
- Щукина Н.А., Виницкий А.А. Роль иммунокорректирующей терапии в комплексной терапии пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий. *Гинекология.* 2020;1:55–7.
- Barr F.D., Ochsenbauer C., Wira C.R., Rodriguez-Garcia M. Neutrophil extracellular traps prevent HIV infection in the female genital tract. *Mucosal Immunol.* 2018;11(5):1420–8. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0045-0>.
- Thornton R.B., Wiertsema S.P., Kirkham L.-A.S. et al. Neutrophil extracellular traps and bacterial biofilms in middle ear effusion of children with recurrent acute otitis media – a potential treatment target. *PLoS One.* 2013;8(2):e53837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053837>.
- Storisteanu D.M.L., Pockock J.M., Cowburn A.S. et al. Evasion of neutrophil extracellular traps by respiratory pathogens. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;56(4):423–31. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0193PS>.

References:

- Donders G.G., Bellen G., Grinceviciene S. et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol.* 2017;168(9–10):845–58. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.004>.
- Kaambo E., Africa C., Chambuso R., Passmore J.S. Vaginal microbiomes associated with aerobic vaginitis and bacterial vaginosis. *Front Public Health.* 2018;6:78. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00078>.
- Jahic M., Mulavdic M., Nurkic J. et al. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis. *Med Arch.* 2013;67(6):428–30. <https://doi.org/10.5455/medarh.2013.67.428-30>.
- Plisko O., Zodzika J., Jermakova I. et al. Aerobic vaginitis – underestimated risk factor for cervical intraepithelial neoplasia. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):97. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010097>.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258–72. <https://doi.org/10.1177/0956462418785451>.
- Mendling W., Weissenbacher E.R., Gerber S. et al. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(3):469–84. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3914-8>.
- Blinov D.V. Vaginal infections – from diagnostics to rational complex therapy. [Vaginal'nye infekcii – ot diagnostiki k racional'noj kompleksnoj terapii]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2011;5(4):44–7. (In Russ.).
- Marconi C., Donders 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>.
- Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):159–75. <https://doi.org/10.1038/nri3399>.
- Cortjens B., van Woensel J.B., Bem R.A. Neutrophil extracellular traps in respiratory disease: guided anti-microbial traps or toxic webs? *Paediatr Respir Rev.* 2017;21:54–61. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.03.007>.
- Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps in the second decade. *J Innate Immun.* 2018;10(5–6):414–21. <https://doi.org/10.1159/000489829>.
- Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пашенков М.В. Азоксимер бромиде эффект на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *РМЖ.* 2019;(1):42–6. (In Russ.).
- Wang J., Zhou Y., Ren B. et al. The role of neutrophil extracellular traps in periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:639144. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.639144>.

14. Van Den Eeckhout B., Van Hoecke L., Burg E. et al. Specific targeting of IL-1 β activity to CD8+ T cells allows for safe use as a vaccine adjuvant. *NPJ Vaccines*. 2020;5(1):64. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00211-5>.
15. 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 immunogo otveta slizistoj vlagalishcha]. *Molekulyarnaya medicina*. 2020;18(3):56–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-03-07>.
16. 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>.
17. Novais F.O., Carvalho A.M., Clark M.L. et al. CD8+ T cell cytotoxicity mediates pathology in the skin by inflammasome activation and IL-1 β production. *PLoS Pathog*. 2017;13(2):e1006196. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006196>.
18. Cavalli G., Larcher A., Tomelleri A. et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(4):e253–e261. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00012-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00012-6).
19. Dixit N., Simon S.I. Chemokines, selectins and intracellular calcium flux: temporal and spatial cues for leukocyte arrest. *Front Immunol*. 2012;3:188. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00188>.
20. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):170–81. <https://doi.org/10.1038/nri2711>.
21. Shchukina N.A., Vinitskiy A.A. Role of immunocorrection therapy in comprehensive treatment of patients with inflammatory diseases of female genital organs. [Rol' immunokorrigiruyushchej terapii v kompleksnoj terapii pacientok s vospalitel'nymi zabolevaniyami genitalij]. *Ginekologiya*. 2020;1:55–7. (In Russ.).
22. Barr F.D., Ochsenbauer C., Wira C.R., Rodriguez-Garcia M. Neutrophil extracellular traps prevent HIV infection in the female genital tract. *Mucosal Immunol*. 2018;11(5):1420–8. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0045-0>.
23. Thornton R.B., Wiertsema S.P., Kirkham L.-A.S. et al. Neutrophil extracellular traps and bacterial biofilms in middle ear effusion of children with recurrent acute otitis media – a potential treatment target. *PLoS One*. 2013;8(2):e53837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053837>.
24. Storisteanu D.M.L., Pocock J.M., Cowburn A.S. et al. Evasion of neutrophil extracellular traps by respiratory pathogens. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;56(4):423–31. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0193PS>.

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>.

Остроменский Владимир Владимирович – к.м.н., доцент, 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>.

Кучерявая Юлия Германовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-3300>.

About the authors:

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

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

Yulia G. Kucheryavaya – MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-3300>.