



Рис. 4. Распределение пациенток по показателю «нормальное содержание лактобактерий» в подгруппе БВ

Fig. 4. Distribution of women by normal lactobacillus count in the subgroup of bacterial vaginosis

во влагалищном отделяемом пациентки были стратифицированы по нозологическим формам. Доля пациенток с уровнем лактобактерий 10^5 КОЕ/мл и выше в динамике от дня скрининга до визита 6 у пациенток с БВ в группе ОП увеличилась на 47,8% (95% ДИ 28,8–66,8, $p < 0,05$), в группе ПС — на 23,9% (95% ДИ 4,49–43,3, $p < 0,05$) (рис. 4). Различия между группами на финальном визите 6 были статистически значимы ($p = 0,05$) при одинаковом исходном уровне ($p = 0,65$).

Для пациенток с КВВ и сочетанным вагинитом динамику установить не удалось ввиду небольшого количества наблюдений с указанными нозологиями.

Таким образом, результатами проведенного исследования доказано, что препарат Экорутель форте суппозитории вагинальные (750 мг метронидазола, 200 мг миконазола и 500 мг лактулозы) превосходит по эффективности препарат сравнения суппозитории вагинальные (750 мг метронидазола и 200 мг миконазола) при лечении БВ и/или КВВ у взрослых женщин.

Оценка безопасности. В популяции безопасности в группе ОП (Экорутель форте) НЯ зарегистрированы у 48,2% (52/108) пациенток, в группе ПС (Нео-Пенотран форте) — у 53,6% (60/112) ($p = 0,42$), большинство из них были легкой степени. Серьезные НЯ не наблюдались.

Определенную связь с лечением установили для одного НЯ в группе ОП и для двух НЯ в группе ПС ($p = 1,0$), вероятную — для 6 и 20 НЯ соответственно ($p = 0,007$), возможную — для 32 и 43 НЯ соответственно ($p = 0,25$), сомнительную — для 84 и 68 НЯ соответственно ($p = 0,007$), т. е. в группе ОП у меньшего числа пациенток по сравнению с группой ПС развившиеся НЯ были связаны с применяемым лечением. Установлена статистически значимая разница между группами по такому НЯ, как реакции в месте введения суппозитория — 8,3% (9/108) против 17,9% (20/112), разница 9,5% (95% ДИ 0,5–18,5, $p = 0,04$), что позволяет сделать вывод о более комфортном применении препарата Экорутель форте.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка микробиологической эффективности в группах продемонстрировала преимущество препарата Экорутель форте на 14–18-й день, а через 30–35 дней от начала лечения большая его эффективность установлена как по микробиологическому выздоровлению, так и по общему показателю выздоровления. Такой результат, вероят-

но, можно объяснить присутствием в препарате Экорутель форте пребиотика лактулозы — средства, способствующего росту собственных лактобактерий. Действительно, доля пациенток с нормальным уровнем лактобактерий (10^5 КОЕ/мл и выше) к финальному контрольному визиту у пациенток с БВ в группе ОП увеличилась на 47,8%, в группе ПС — на 23,9% ($p = 0,05$) при отсутствии статистической значимости на исходном уровне ($p = 0,65$).

Лактулоза — пребиотик, который усиливает рост полезных бактерий, таких как бифидобактерии и лактобактерии, способствует подавлению роста потенциально патогенных бактерий (*Clostridium* spp. и *Escherichia coli*), что обеспечивает более благоприятный баланс микрофлоры. Ранее проведенные исследования показали, что лактобактерии используют лактулозу в качестве питательного субстрата, что приводит к увеличению количества собственных лактобактерий (генетически «родных»), при этом было показано, что вагинальные лактобактерии подавляют рост и образование гиф *C. albicans in vitro* и *in vivo* [10]. S.L. Collins et al. [11] продемонстрировали, что лактулоза наиболее активно и избирательно стимулирует рост лактобактерий, в том числе *L. crispatus*, при этом *C. albicans* и анаэробные бактерии не метаболизируют лактулозу, она для них не является питательным субстратом. Восстановление *Lactobacillus* spp. до уровня выше 90% в структуре представителей микробиоты *in vitro* происходит в течение 48 ч [11].

Таким образом, нами продемонстрировано положительное влияние комбинированного препарата, содержащего лактулозу, на восстановление пула лактобактерий у пациенток с БВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Экорутель форте суппозитории вагинальные, содержащий 750 мг метронидазола, 200 мг миконазола и 500 мг лактулозы, превосходит препарат-компаратор Нео-Пенотран® форте суппозитории вагинальные, содержащий 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола, по микробиологической эффективности на 14–18-й день от начала лечения, по микробиологическому и общему показателю излеченности на 30–35-й день при лечении БВ и/или КВВ у взрослых женщин и способствует восстановлению количества лактобактерий у пациенток с БВ.

Литература / References

- Peebles K., Vellozo J., Balkus J.E. et al. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 2019;46(5):304–311. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000972.
- Janulaitiene M., Paliulyte V., Grinceviciene S. et al. Prevalence and distribution of Gardnerella vaginalis subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):394. DOI: 10.1186/s12879-017-2501-y.
- Pramanick R., Mayadeo N., Warke H. et al. Vaginal microbiota of asymptomatic bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: Are they different from normal microbiota? *Microb Pathog.* 2019;134:103599. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103599.
- Faught B.M., Reyes S. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(9):1218–1226. DOI: 10.1089/jwh.2018.7383.
- Foxman B., Muraglia R., Dietz J.P. et al. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):340–345. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318273e8cf.

6. Будилова О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н. и др. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(2):24–32. DOI: 10.17816/JOWD66224-32.
- Budilovskaya O.V., Shipitsyna E.V., Gerasimova E.N. et al. Species diversity of vaginal lactobacilli in norm and in dysbiotic states. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(2):24–32 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD66224-32.
7. Van de Wijgert J.H., Borgdorff H., Verhelst R. et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One*. 2014;9(8):e105998. DOI: 10.1371/journal.pone.0105998.
8. Рябцева С.А., Храмов А.Г., Будкевич Р.О. и др. Физиологические эффекты, механизмы действия и применение лактулозы. *Вопросы питания*. 2020;89(2):5–20. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10012.
- Ryabtseva S.A., Khramtsov A.G., Budkevich R.O. et al. Physiological effects, mechanisms of action and application of lactulose. *Vopr Pitan*. 2020;89(2):5–20 (in Russ.). DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10012.
9. Martins N., Ferreira I.C., Barros L. et al. Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. *Mycopathologia*. 2014;177(5–6):223–240. DOI: 10.1007/s11046-014-9749-1.
10. Jang S.J., Lee K., Kwon B. et al. Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2019;9(1):8121. DOI: 10.1038/s41598-019-44579-4.
11. Collins S.L., McMillan A., Seney S. et al. Promising Prebiotic Candidate Established by Evaluation of Lactitol, Lactulose, Raffinose, and Oligofructose for Maintenance of a Lactobacillus-Dominated Vaginal Microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2018;84(5):e02200-17. DOI: 10.1128/AEM.02200-17.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дикке Галина Борисовна — д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «Академия медицинско-го образования им. Ф.И. Иноземцева»; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, литера М; ORCID iD 0000-0001-9524-8962.

Кузьмин Владимир Николаевич — д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0003-4022-9814.

Ярош Елена Евстафьевна — врач акушер-гинеколог, заведующая женской консультацией УЗ «2-я центральная районная поликлиника Фрунзенского района г. Минска»; 220018, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Якубовского, д. 33.

Дегилева Ирина Николаевна — врач акушер-гинеколог, заведующая женской консультацией УЗ «1-я городская клиническая больница г. Минска»; 220013, Республика Беларусь, г. Минск, пр-т Независимости, д. 64.

Лучко Светлана Владимировна — врач акушер-гинеколог, заведующая женской консультацией УЗ «4-я городская поликлиника г. Минска»; 220020, Республика Беларусь, г. Минск, пр-т Победителей, д. 93.

Мавричева Лариса Александровна — заместитель главного врача по медицинской части УЗ «Городская гинекологическая больница г. Минска»; 220007, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Сенническая, д. 53.

Мосько Татьяна Васильевна — врач акушер-гинеколог кабинета патологии шейки матки женской консультации УЗ «Клинический родильный дом Минской области»; 220114, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Ф. Скорины, д. 16.

Контактная информация: Дикке Галина Борисовна, e-mail: galadikke@yandex.ru.

Источник финансирования: исследование проведено при поддержке ООО «АВВА-рус», Россия (протокол исследования Metronidazole-Miconazole-supp-III-04/19-AVVA — CSR). Сотрудники компании не участвовали в разработке и проведении исследования; сборе, анализе и интерпретации данных, а также в подготовке, рассмотрении или утверждении рукописи.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 23.01.2024.

Поступила после рецензирования 15.02.2024.

Принята в печать 11.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Galina B. Dikke — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Reproductive Medicine, F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education; 22, letter M, Moskovskiy av., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9524-8962.

Vladimir N. Kuz'min — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4022-9814.

Elena E. Yarosh — obstetrician & gynecologist, Head of the Women's Clinic of the 2nd Central District Polyclinics of the Frunzenskiy District of Minsk; 33, Yakubovskiy str., Minsk, 220018, Republic of Belarus.

Irina N. Degileva — obstetrician & gynecologist, Head of the Women's Clinic of the 1st City Clinical Hospital; 64, Nezavisimosti av., Minsk, 220013, Republic of Belarus.

Svetlana V. Luchko — obstetrician & gynecologist, Head of the Women's Clinic of the 4th City Polyclinics; 93, Pobeditiley av., Minsk, 220020, Republic of Belarus.

Larisa A. Mavrichева — Deputy Head Doctor of Medical Work, City Gynecological Hospital; 53, Sennitskaya str., Minsk, 220007, Republic of Belarus.

Tatyana V. Mos'ko — obstetrician & gynecologist of the Cabinet of Cervical Disorders of the Women's Clinic of the Clinical Maternity Hospital of Minsk Region; 16, F. Skorina str., 220114, Republic of Belarus.

Contact information: Galina B. Dikke, e-mail: galadikke@yandex.ru.

Financial Disclosure: the study was supported by AVVA-Rus LLC, Russia (study protocol Metronidazole-Miconazole-supp-III-04/19-AVVA — CSR). It should be noted that company personnel were not involved in any aspect of the study, including the design and conduct of the study, the collection, analysis, and interpretation of data, or the preparation, review, or approval of the manuscript.

There is no conflict of interest.

Received 23.01.2024.

Revised 15.02.2024.

Accepted 11.03.2024.