

© Коллектив авторов, 2015

Е.В. НАДЕЙ, Г.И. НЕЧАЕВА, М.И. ШУПИНА

## ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ С ПОЗИЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Омск

**Цель исследования.** Обоснование включения в комплексную терапию бактериальных вагинозов и вульвовагинитов препарата оксодигидроакридинилацетата натрия (неовир).

**Материал и методы.** Продолжительность исследования составила 6 месяцев. В исследование были включены 56 пациенток с бактериальным вагинозом и кандидозным вульвовагинитом. Основные критерии включения в исследование: наличие диагноза бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит; длительность заболевания не менее 1 года; предшествующее неэффективное лечение с учетом стандартов и клинических рекомендаций. До лечения и после окончания терапии пациенткам проводилось комплексное клиническое, лабораторное и иммунологическое обследование. В исследовании были приняты следующие критерии эффективности лечения: исчезновение клинической симптоматики, положительная динамика показателей интерферонового статуса, удлинение межрецидивного периода. Оксодигидроакридинилацетат натрия в комплексной терапии вводился по 250 мг внутримышечно (первый день 500 мг), с общим количеством 10 инъекций на курс по определенной схеме.

**Результаты.** Уже после второй инъекции оксодигидроакридинилацетата натрия отмечалось увеличение концентрации интерферонов в сыворотке крови, к концу терапии интенсификация продукции клетками крови  $INF-\alpha$  и  $INF-\gamma$ . После окончания курса терапии оксодигидроакридинилацетатом натрия отмечена положительная динамика исследуемых иммунологических, клинических параметров. У обследуемых женщин в течение 6 месяцев от начала проводимой терапии рецидивов воспалительного процесса не зарегистрировано.

**Заключение.** Применение оксодигидроакридинилацетата натрия в комплексном лечении бактериальных вагинозов и кандидозных вульвовагинитов патогенетически обосновано. Применение оксодигидроакридинилацетата натрия в комплексной терапии бактериальных вагинозов и кандидозных вульвовагинитов вызывает более стойкую и длительную ремиссию. Препарат оксодигидроакридинилацетат натрия способствует нормализации факторов иммунитета.

**Ключевые слова:** иммунология, лечение, воспаление, интерфероны, лимфоциты, бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, иммунитет, иммуномодулятор.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Надей Е.В., Нечаева Г.И., Шупина М.И. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний женских половых органов с позиции клинической иммунологии. *Акушерство и гинекология*. 2015; 10: 97-102.

E.V. NADEI, G.I. NECHAEVA, M.I. SHUPINA

## OPTIMIZATION OF COMBINATION THERAPY FOR FEMALE GENITAL INFLAMMATORY DISEASES IN THE CONTEXT OF CLINICAL IMMUNOLOGY

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk 644033, Krasny Put str. 127/1, Russia

**Objective.** To provide a rationale for the incorporation of neovir (oxodyhydroacridinylacetate sodium) into combination therapy for bacterial vaginosis and vulvovaginitis.

**Subjects and methods.** The investigation lasted 6 months. It enrolled 56 patients with bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. The main criteria for inclusion into the investigation were: diagnosed bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis; a disease duration of at least 1 year; previous ineffective treatment in accordance with standards and clinical guidelines. The patients underwent clinical, laboratory, and immunological examinations before and after therapy. The following treatment efficiency criteria were taken in the investigation: disappearance of clinical symptomatology; positive changes in the interferon status; a longer interrecurrent interval. Neovir used in the combination therapy was injected at an intramuscular dose of 250 mg (500 mg on day 1) with a total 10 injections per cycle according to a definitive regimen.

**Results.** Serum interferon concentrations were noted to be increased just after the second injection of neovir (oxodyhydroacridinylacetate sodium) and the blood cell production of  $INF-\alpha$  and  $INF-\gamma$  was intensified by the end of the therapy. There were positive changes in the study immunological and clinical parameters after

*completion of an oxodyhydroacridinylacetate sodium therapy cycle. No recurrences of inflammation were recorded in the examinees within 6 months after initiation of the therapy.*

**Conclusion.** *The use of neovir (oxodyhydroacridinylacetate sodium) in the combination treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis is pathogenetically sound and induces a persistent and sustained remission. This medication contributes to the normalization of immunological factors.*

**Key words:** *immunology, treatment, inflammation, interferons, lymphocytes, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, immunity, immunomodulator.*

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

*For citations: Nadei E.V., Nechaeva G.I., Shupina M.I. Optimization of combination therapy for female genital inflammatory diseases in the context of clinical immunology. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2015; (10): 97-102. (in Russian)*

Воспалительные заболевания женских половых органов до настоящего времени составляют серьезную медицинскую и социальную проблему в акушерстве и гинекологии, занимая ведущее место (55–70%) в структуре гинекологической заболеваемости [1]. Значительную долю в них занимают инфекции вульвы и влагалища. Наиболее часто в клинической практике выявляются бактериальные вагинозы (БК) (22–50% случаев патологических вагинальных выделений), кандидозный вульвовагинит (КВВГ) (17–39%), трихомонадный вагинит (4–35% случаев) [2–5]. Пациентки с данными проблемами встречаются на приеме не только гинеколога, но и дерматовенеролога, проктолога, уролога, терапевта, клинического иммунолога.

В последнее десятилетие, несмотря на комплексные подходы в использовании антибактериальных препаратов, антимикотиков, противовирусных препаратов, препаратов местного использования, в корне изменился спектр микроорганизмов, доминирующих в этиологии воспалительных процессов вульвы и влагалища. Все чаще стали встречаться микробные ассоциации, обуславливающие более тяжелое течение процесса или же протекающие в виде хронической, невыраженной клинически форме.

Главными причинами развития патологического процесса во влагалище считают гормональные нарушения, изменения состояния местного и общего иммунитета (снижение количества иммуноглобулина А (IgA), циркулирующих иммунных комплексов, С3-компонента комплемента), бессистемную антибактериальную терапию, перенесенные или сопутствующие воспалительные заболевания женских половых органов. При этом снижение неспецифической резистентности у больных с нарушением микробиоценоза влагалища является одной из причин воспалительного процесса, рецидивирующего его течения, торможения регенерации и восстановления функции пораженных органов [6–9].

Не менее важной и трудоемкой задачей практикующего гинеколога является лечение дисбиотических заболеваний влагалища. В связи с широким и порой бессистемным назначением противомикробных и антимикотических препаратов, а также высокой частотой самолечения возбудители данных заболеваний в настоящее время характе-

ризуются резистентностью в отношении большого числа лекарственных средств. В настоящее время до 80% таких заболеваний проявляются в хронических формах, имеют рецидивирующий характер на фоне снижения иммунологической резистентности организма, которое позволяет даже маловирулентным возбудителям проявлять свои патогенные свойства, с торпидным к этиотропным препаратам течением процесса [6–8, 10, 11].

В настоящее время разработаны многочисленные схемы комбинированной терапии, традиционные подходы с доказательной базой ее эффективности, но не всегда специалистами учитывается значимость иммунологических процессов в патогенетическом механизме развития хронического воспалительного процесса, первоначально с позиции нарушения врожденного иммунного ответа, а в последующем с течением времени и адаптивно. Отсюда и подход к комбинированной терапии с использованием иммуномодулирующих препаратов, выбор которых многообразен для клинического использования, он должен учитывать эти аспекты. Нарушение координированной работы иммунной системы является значимым фактором в исходе того или иного заболевания.

Вопрос о тактике ведения пациентов с заболеванием вульвы и влагалища инфекционно-воспалительного генеза в плане назначения иммуномодулирующих препаратов остается дискуссионным, поскольку нет четких рекомендаций по выбору препарата, использование иммуномодуляторов врачами не-иммунологами происходит зачастую без предварительного иммунологического обследования. Некоторые специалисты полагают, что тактика должна быть выжидательной, в связи с чем назначение препаратов местного воздействия на слизистую генитальной сферы с целью иммунокоррекции происходит в конце курса терапии, без контроля иммунологических показателей, что зачастую не дает возможности убедительно отследить терапевтический эффект.

Разумеется, использовать иммуноотропные препараты необходимо лишь в тех случаях, когда изменения иммунной системы носят патогенетически значимый характер. Это в первую очередь происходит при хронической рецидивирующей инфекционной, онкологической, аутоиммунной, лимфопролиферативной и аллергопатологии [11].

Кроме того, иммунокорректирующая терапия должна быть индивидуальна, с учетом данных анамнеза, клиники, показателей иммунного статуса, носить поэтапный характер в зависимости от этапа иммунокоррекции (базисный, закрепляющий, поддерживающий, профилактический).

В связи с этим целью исследования стало изучение эффективности индуктора интерферона оксидигидроакридинилацетата натрия на динамику клинических проявлений и иммунологических показателей в комплексной терапии бактериальных вагинозов (БВ) и кандидозных вульвовагинитов (КВВ).

### Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе клиники Омского государственного медицинского университета в период с февраля по август 2015 г. В исследовании участвовали 56 женщин в возрасте от 25 до 39 лет (средний возраст –  $32,42 \pm 6,98$  года), направленных на консультацию к иммунологу врачами гинекологами лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) города Омска.

Критерии включения: наличие клинико-лабораторных признаков БВ и КВВ; длительность заболевания с момента постановки диагноза не менее 1 года; предшествующее неэффективное лечение с учетом стандартов и клинических рекомендаций; возраст 25–40 лет.

Критерии исключения: беременность; наличие тяжелой коморбидной патологии, сопровождающейся декомпенсацией функций внутренних органов и систем; наличие аллергических заболеваний и заболеваний, протекающих с аутоиммунным компонентом; прием любых иммуномодулирующих препаратов менее чем за 3 месяца до включения в исследование; курсы стероидных гормонов. На этапе включения в исследование все пациентки подписали информированное согласие.

Базовый гинекологический осмотр и дополнительные обследования (общеклинический анализ крови, обследование содержимого влагалища и цервикального канала на вирусные, бактериальные, протозойные агенты методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); бактериоскопическое исследование влагалищной флоры; цитологическое исследование мазков-отпечатков влагалища и из нижней трети цервикального канала) выполнялись врачами-гинекологами ЛПУ.

С целью оценки состояния иммунного и интерферонового статуса у всех участниц исследования было проведено определение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляции с применением моноклональных антител (CD-3, CD-4, CD-8, CD-19, CD16 и др.) (цитофлюориметр, FACSCalibur (США)), основных классов иммуноглобулинов (метод ИФА, реактивы ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

В итоге в группу исследования вошли 56 пациенток с клиническими проявлениями воспалительного процесса генитальной сферы в виде бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита.

В процессе исследования всем женщинам проведена терапия бактериального вагиноза, канди-

дозного вульвовагинита в соответствии с принятыми стандартами (Приказ МЗРФ от 24.12.2012 г. № 1502н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при воспалительных заболеваниях половых органов»). Системная терапия дополнялась местными физическими и лекарственными воздействиями на слизистую. Выбор метода и препаратов определялся широтой спектра действия и возможностью быстрого достижения противовоспалительного эффекта.

Комплексная терапия была дополнена индуктором интерферона оксидигидроакридинилацетатом натрия (неовир, ЗАО «Фармсинтез», Россия) [12–14].

Оксидигидроакридинилацетат натрия включали в комплексную терапию с момента обострения заболевания в виде внутримышечных инъекций. Первая инъекция производилась внутримышечно в дозе 500 мг накануне этиотропной терапии. Вторая, соответственно, в дозе 250 мг, через 24 часа после первой и совпадала с назначением антимикробной и антимикотической терапией. Далее оксидигидроакридинилацетат натрия вводился трижды в дозе 250 мг с интервалом между введениями 48 часов. Противорецидивное лечение в виде еженедельных инъекций по 250 мг проводилось дважды, затем трижды по 250 мг с интервалом в 2 недели. Непосредственно перед инъекцией допускалось разведение препарата 2 мл 1% раствора новокаина (с учетом переносимости препарата).

Выбор препарата был обусловлен его способностью вызывать быстрое нарастание титров эндогенных интерферонов  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , в особенности интерферона- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ). Известно, что иммуномодулирующее действие препарата обусловлено способностью активировать стволовые кроветворные клетки, устранять дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, с активацией эффекторных звеньев Т-клеточного иммунитета, оказывать стимулирующий эффект на функциональную активность макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов, усиливая их фагоцитарную активность [12].

Комплекс перечисленных механизмов действия позволяет оксидигидроакридинилацетату натрия напрямую или посредством регуляции активности иммунной системы включаться в процесс элиминации самых разнообразных инфекционных агентов, проявлять иммуномодулирующее действие. Иммуномодулирующая, противовирусная, противовоспалительная активность оксидигидроакридинилацетата натрия способствует улучшению общего состояния больных, астенизированных хроническим воспалительным процессом [15]. Кроме того, препарат обладает противовирусной активностью в отношении ДНК- и РНК-геномных вирусов. Активность препарата связана с его способностью индуцировать образование в организме высоких титров эндогенных интерферонов, особенно INF- $\alpha$ . Данные литературы свидетельствуют, что применение оксидигидроакридинилацетата натрия эффективно в лечении ряда заболеваний (урогенитальный хламидиоз, микоплазмозы, уреоплазмозы, остроконечные кондиломы, рецидивирующий герпес, хро-

ническая пиодермия, нейровирусные инфекции, вирусные гепатиты, респираторные инфекции, герпесвирусные инфекции, эпидемический паротит, клещевой боррелиоз, бактериальные менингиты и пневмонии, фурункулез, кандидозные поражения кожи и слизистых, приобретенные иммунодефициты с угнетением системы интерферонов, в терапии онкологических заболеваний и др.) [16, 17].

Клинические эффекты применения оксидигидроакридинилацетата натрия получены и в гинекологической практике, в комплексной терапии герпесвирусной инфекции, папилломавирусной инфекции, что диктует необходимость более глубокого изучения клинической эффективности оксидигидроакридинилацетата натрия в терапии воспалительных заболеваний гинекологической сферы [16].

Согласно протоколу исследования, оценка эффективности комплексной терапии с включением препарата оксидигидроакридинилацетата натрия у пациенток с БВ и КВВ проводилась в трех исследовательских точках: исходно (исследовательская точка 1), через 4 недели (исследовательская точка 2), через 24 недели (исследовательская точка 3), на основании: клинических данных (исчезновение жалоб; динамики объективных проявлений заболевания; увеличение продолжительности ремиссии не менее чем в 1,5 раза); лабораторных данных (динамики показателей интерферонового статуса; количества Т-лимфоцитов, субпопуляций CD4 и CD8, CD3, количества В-лимфоцитов (CD20), иммуноглобулинов А, М, G).

Описание и статистическая обработка полученных результатов проводилась с учетом характера распределения и типа данных. Для описания количественных признаков связанных групп использовали критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

Анализ данных показал, что давность бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита составила  $2,1 \pm 0,67$  года; частота обострений – 1 раз в 1–2 месяца.

По данным исследования микрофлоры вульвы, влагалища чаще диагностировался стафилококк (14,6%; 21,2% соответственно), грибы кандиды (28,1%; 27,6% соответственно), вирус простого герпеса 2-го серотипа (17,4%; 11,5% соответственно), серотипы вируса папилломы человека высокого онкогенного риска (11,6%; 10,8% соответственно). Причем во всех анатомических зонах отмечена высокая частота сочетаний различных инфекционных агентов, что, вероятно, свидетельствует о нарушениях в биоценозе генитального тракта с развитием хронического воспаления в тканях (табл. 1). Вследствие длительного воздействия токсических экзогенных или эндогенных веществ, а также за счет увеличенной бактериальной и вирусной нагрузки на иммунную систему наблюдается рецидивирование локального инфекционно-воспалительного процесса.

**Таблица 1. Частота инфекционных ассоциаций влагалища, поверхности вульвы у пациенток ( $n=56$ ) с бактериальным вагинозом и кандидозным вульвовагинитом (%)**

Анатомическая зона	Число инфекционных ассоциаций			
	не обнаружено	2	3	более 3
Влагалище	28,5	12,5	21,4	37,6
Вульва	16,1	28,6	26,8	28,6

Анализ параметров иммунного статуса, полученных исходно (на этапе включения в исследование) выявил, несмотря на, казалось бы, локальный характер воспалительного процесса, недостаточность иммунологического контроля на системном уровне (табл. 2).

Клиническая эффективность проводимой терапии с применением оксидигидроакридинилацетата натрия выражалась в исчезновении выделений из половых путей в 17,0% случаев на 3-и сутки от начала терапии, в 69,0% – через 5 дней от начала лечения, в 100,0% случаев – через 10 дней контрольного наблюдения. Уменьшение субъективных симптомов (зуда и жжения в области вульвы, дизурических расстройств) у 59,0% пациенток наблюдалось к третьим суткам терапии. К пятым суткам доля пациенток с уменьшением субъективных проявлений возросла до 89,0%. Полное исчезновение симптомов наблюдалось к 10-му дню терапии (100,0%).

Очевидно, что исходно у всех (100,0%) участниц исследования имели место изменения интерферонового статуса (табл. 2). Причем значимых изменений со стороны сывороточного и спонтанного интерферона обнаружено не было. В то время как выявлена недостаточность резервных возможностей интерфероногенеза: существенно снижена (в 4–8 раз ниже нормы) способность клеток крови к выработке INF- $\alpha$ , и в 8–16 раз – INF- $\gamma$ . Анализ параметров интерферонового статуса на фоне терапии оксидигидроакридинилацетатом натрия, показал существенную динамику уже к концу 4-й недели терапии, которая в значительной мере сохраняется на протяжении всего срока наблюдения. Иными словами, к концу курса терапии оксидигидроакридинилацетатом натрия нарушение функционирования системы интерферонов стабилизировалось, существенно возросла (в 6 и 12 раз соответственно) способность клеток к продукции INF- $\alpha$  и INF- $\gamma$ .

В ходе исследования дополнительно проводилось контрольное изучение показателей интерферонового статуса после второй и пятой инъекции оксидигидроакридинилацетата натрия. Уже после второй инъекции препарата отмечался рост концентрации сывороточного интерферона. Причем несмотря на то что значения параметров укладывались в референтный интервал нормы (0–8 ЕД/мл), имело место значимое увеличение продукции клетками крови INF- $\alpha$  (в 2 раза) и INF- $\gamma$  (в 1,5 раза).

**Таблица 2. Динамика иммунологических показателей пациенток с бактериальным вагинозом и кандидозным вульвовагинитом на фоне терапии оксодигидроакридинаацетатом натрия (исходно, через 4 и 24 недели исследования)**

Показатель	Референтный интервал	Исходные данные	Через 4 недели	Через 24 недели	p**
		n=56	n=56	n=56	
Лимфоциты, %	19,0–37,0	55,04±8,36	43,35±8,58	39,01±9,25	<0,05
Нейтрофилы, %	47,0–72,0	50,02±13,14	53,76±11,35	56,22±11,54	>0,05
CD3, %	65–85	74,32±9,06	75,48±10,14	71,27±9,13	>0,05
CD4, %	36–64	43,63±7,75	47,16±8,05	51,14±7,87	<0,05
CD8, %	15–40	25,81±3,16	29,42±2,79	27,74±2,55	>0,05
CD20, %	3–15	6,24±1,22	7,75±1,44	7,28±1,37	>0,05
Ig A, мг/дл	70–400	219,45±50,21	353,33±46,11	349,19±47,36	<0,05
Ig M, мг/дл	40–230	109,07±37,04	110,19±40,55	113,14±46,50	>0,05
Ig G, мг/дл	700–1600	852,14 ±61,33	976,27±68,15	1133,57±72,15	<0,05
Фагоцитоз с оценкой завершенности, %	1,00–3,00	2,10±0,21	2,49±0,24	2,23±0,23	>0,05
Сывороточный интерферон, Ед/мл	0–8	2,26±0,24	2,84±0,20	5,27±0,22	>0,05
Спонтанный интерферон, Ед/мл	0–0	0,68±0,01	0,86±0,02	0,74±0,01	>0,05
INF-α (Ед/мл)	640–1280	95,71±11,56	462,85±68,32	622,74±54,13	<0,05
INF-γ, Ед/мл	128–256	10,42±2,33	85,71±6,87	127,46±6,98	<0,05
СРБ, мг/л	< 10	15,86±1,98	6,74±1,17	7,03±1,09	<0,05

Примечание: \* – данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано иначе; \*\* – критерий Вилкоксона для сравнения числовых данных двух и более зависимых групп; IgA – иммуноглобулин А; IgM – иммуноглобулин М; IgG – иммуноглобулин G; INF-α – интерферон-α; INF-γ – интерферон-γ; Ед/мл – единица изменения в мл, СРБ – С-реактивный белок.

При анализе иммунологических показателей выявлено также исходное снижение субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4+), главных регуляторных клеток иммунного ответа, от деятельности которых зависит его эффективность. На фоне применения препарата отмечалась незначительная динамика CD4+ к 4-й неделе лечения, в то время как к концу наблюдения динамика стала весьма очевидной, приближаясь к нижней границы референтного интервала, что указывает на иммуномодулирующее свойство препарата с активацией эффекторных звеньев Т-клеточного иммунитета.

При оценке гуморального иммунитета выявлено увеличение острофазовых белков, в частности С-реактивного белка, с четкой динамикой его снижения на фоне комплексной терапии; изменение количества общего IgA, достаточно значимых при сопоставлении 1-й и 3-й исследовательских точек, что чрезвычайно важно для стабилизации местного иммунного ответа у пациенток с БВ и КВВ.

Достаточно высокие значения относительного количества лимфоцитов (при неизменных абсолютных показателях) объясняют функциональное предназначение иммунокомпетентных клеток в борьбе с бактериальной и вирусной инфекцией (табл. 2).

Полученные результаты убедительно демонстрируют роль оксодигидроакридинаацетата натрия в стойкой нормализации интерферонового статуса и стабилизирует Т-клеточное звено иммунитета, что позволяет рекомендовать включение его в состав комплексной терапии больных с бактериальным вагинозом и кандидозным вульвовагинитом.

Безусловно, исследование имеет ряд ограничений: небольшая выборка, отсутствие конт-

рольной группы, короткий период наблюдения. Планируется продолжить исследование для получения отдаленных результатов с целью оценки межрецидивного периода в аспекте изменения иммунологических параметров.

## Заключение

На основании представленных данных можно говорить об эффективности иммунотропной терапии оксодигидроакридинаацетатом натрия в гинекологической практике в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся длительной персистенцией инфекционного агента, дисбиотическими процессами, такими как бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, плохо поддающихся лечению стандартными методами терапии.

## Литература/References

1. *Левин А.Э., Самутин Ф.Л.* Неовир в монотерапии хронического рецидивирующего генитального герпеса. Заболевание, передаваемое половым путем. 1998; 1: 18-21. [Levin A.E., Samutin F.L. Neovir monotherapy in chronic recurrent genital herpes. Zabolevaniya, peredavaemye polovym putem. 1998; 1: 18-21. (in Russian)]
2. *Анкирская А.С.* Неспецифический вагинит. Гинеколог. 2005; 4: 15-8. [Ankirkaya A.S. Non-specific vaginitis. Ginekolog. 2005; 4: 15-8. (in Russian)]
3. *Кира Б.Ф.* Бактериальный вагиноз. СПб.: Нева-Люкс; 2001. 363с. [Kira B.F. Bacterial vaginosis. St. Petersburg: Neva-Lyuks; 2001. 363p. (in Russian)]
4. *Роговская С.И., Бебнева Т.Н.* Доброкачественные заболевания шейки матки. В кн.: Роговская С.И., Липова Е.В., ред. Шейка матки, влага-

- лише, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей. М.: StatusPraesens; 2014. [Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Dobrokachestvennyye zabolovaniya sheyki matki. In: Rogovskaya S.I., Lipova E.V., ed. The cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. A guide for practitioners. Moscow: StatusPraesens; 2014. (in Russian)]
5. *Тютюнник В.Л.* Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза. Фарматека. 2005; 2: 20-4. [Tutyunnik V.L. Pathogenesis, diagnosis and treatment of bacterial vaginosis. Farmateka. 2005; 2: 20-4. (in Russian)]
  6. *Радзинский В.Е.* Бактериальный вагиноз. В кн.: Роговская С.И., Липова Е.В., ред. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей. М.: StatusPraesens; 2014. [Radzinskiy V.E. Bakteriálny vaginoz. In: Rogovskaya S.I., Lipova E.V., ed. The cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. A guide for practitioners. Moscow: StatusPraesens; 2014. (in Russian)]
  7. *Сизякина Л.П., Андреева И.И.* Справочник по клинической иммунологии. Ростов н/Д: Феникс; 2005. 448с. [Sizyakina L.P., Andreeva I.I. Handbook of Clinical Immunology. Rostov-on-Don: Feniks; 2005. 448p. (in Russian)]
  8. *Тихомиров А.Л.* Бактериальный вагиноз. Всегда ли и только антибиотики? Consilium medicum. 2011; 13(6): 45-9. [Tihomirov A.L. Bacterial vaginosis. Is it always and only antibiotics? Consilium medicum. 2011; 13(6): 45-9. (in Russian)]
  9. *Хайне Х.В.* Взгляд на иммунитет с позиций медицинской биологии. Биологическая медицина. 2001; 2: 4-14. [Hayne H.V. A look at the immune system from the standpoint of medical biology. Biologicheskaya meditsina. 2001; 2: 4-14. (in Russian)]
  10. *Сафронова М.М., Гренкова Ю.М.* Нарушение влагалищного биоценоза: современные методы коррекции. Клиническая дерматология и венерология. 2009; 6: 102-6. [Safronova M.M., Grenkova Yu.M. Violation of vaginal biocenosis: modern methods of correction. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2009; 6: 102-6. (in Russian)]
  11. *Спиридонова Н.В., Махлина Е.А., Буданова М.В., Мелкадзе Е.В.* Дифференцированный подход к терапии пациенток с бактериальным вагинозом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010; 9(2): 32-5. [Spiridonova N.V., Mahlina E.A., Budanova M.V., Melkadze E.V. The differentiated approach to the treatment of patients with bacterial vaginosis. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2010; 9(2): 32-5. (in Russian)]
  12. *Мирошник О.А.*, ред. Иммуномодуляторы в России. Справочник. т.1. 3-е изд. Омск: Омская областная типография. 2015. 588с. [Miroshnik O.A., red. Immunomodulators in Russia. Directory. v.1. 3rd ed. Omsk Omsk regional printing house. 2015. 588p. (in Russian)]
  13. *Сепиашвили Р.И.* Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. Аллергология и иммунология. 2002; 3(3): 325-31. [Sepiashvili R.I. Classification and basic principles on the use of immunomodulatory drugs in clinical practice. Allergologiya i immunologiya. 2002; 3(3): 325-31. (in Russian)]
  14. *Хайтов Р.М., Пинегин Б.В.* Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М.; 2005. 27с. [Haitov R.M., Pinegin B.V. Modern immunomodulators. Classification. Mechanism of action. Moscow; 2005. 27p. (in Russian)]
  15. *Запольский М.Э., Фролова А.И., Квитко Л.П., Борисова К.А., Бойко В.И., Соломаха В.В.* Рецидивирующий генитальный герпес. Роль герпетической инфекции в развитии простатита. Здоровье мужчины. 2013; 4: 125-8. [Zapolskiy M.E., Frolova A.I., Kvitko L.P., Borisova K.A., Boyko V.I., Solomaha V.V. Recurrent genital herpes. The role of herpes infections in the development of prostatitis. Zdorove mužchiny. 2013; 4: 125-8. (in Russian)]
  16. *Бахидзе Е.В.* Комплексное лечение интраэпителиальных неоплазий шейки матки с применением препарата «Неовир». Фарматека. 2013; 8: 62-5. [Bahidze E.V. Comprehensive treatment of cervical intraepithelial neoplasia with the use of the drug „Neovir.” Farmateka. 2013; 8: 62-5. (in Russian)]
  17. *Борисенко К.К.*, ред. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем. Методические материалы. М.; 1998. 188с. [Borisenko K.K., ed. Diagnosis, treatment and prevention of diseases, sexually transmitted diseases. Methodical materials. Moscow; 1998. 188p. (in Russian)]

Поступила 19.06.2015

Принята в печать 26.06.2015

Received 19.06.2015

Accepted 26.06.2015

**Сведения об авторах:**

*Надей Елена Витальевна*, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО, ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России.

Адрес: 644033, Россия, г. Омск, ул. Красный Путь, д. 127/1. Телефон: 8 (3812) 49-20-85, 8 (913) 606-20-85.

E-mail: osma-genpract@yandex.ru, osma-genpract@yandex.ru, elenanadei@gmail.com

*Нечаева Галина Ивановна*, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ПДО, ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России.

Адрес: 644033, Россия, г. Омск, ул. Красный Путь, д. 127/1. Телефон: 8 (3812) 49-20-85. E-mail: osma-genpract@yandex.ru

*Шупина Марина Ивановна*, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО, ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России.

Адрес: 644033, Россия, г. Омск, ул. Красный Путь, д. 127/1. Телефон: 8 (3812) 49-20-85. E-mail: osma-genpract@yandex.ru

**About the authors:**

*Nadey Elena V.*, assistant professor of department of internal diseases and family medicine, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia.

644033, Russia, Omsk, Krasny Put str. 127/1. Tel.: +73812492085, +79136062085. E-mail: osma-genpract@yandex.ru, osma-genpract@yandex.ru, elenanadei@gmail.com

*Nechayeva Galina I.*, MD, Professor, Head of department of internal diseases and family medicine, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia.

644033, Russia, Omsk, Krasny Put str. 127/1. Tel.: +73812492085. E-mail: osma-genpract@yandex.ru

*Shupina Marina I.*, MD, assistant professor of department of internal diseases and family medicine, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia.

644033, Russia, Omsk, Krasny Put str. 127/1. Tel.: +73812492085. E-mail: osma-genpract@yandex.ru