

## About the authors:

Yulia E. Dobrokhotova, MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. Tel: +7 (495)722-6399. E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru 1, Ostrovityanov st., Build. 9, Moscow, 117997, Russia.  
Ekaterina I. Borovkova, MD, Associate Professor, Professor of Therapeutic Faculty, Obstetrics and Gynecology Department N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. Tel: +7(903)785-5793. E-mail: Katyanikitina@mail.ru. 1, Ostrovityanov st., Build. 9, Moscow, 117997, Russia.  
Snezhana E. Hertek, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7 (923)383-50-07. E-mail: cnejano4ka@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2172-0803.  
1, Ostrovityanov st., Build. 9, Moscow, 117997, Russia.  
Valeria I. Koroleva, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-0502-3802. 1, Ostrovityanov st., Build. 9, Moscow 117997, Russia.

© Коллектив авторов, 2020

И.Б. МАНУХИН<sup>1</sup>, В.Е. БАЛАН<sup>5</sup>, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА<sup>2</sup>, В.А. КРУТОВА<sup>3</sup>, Ф.Р. КУТУЕВА<sup>4</sup>,  
И.В. САХАУТДИНОВА<sup>6</sup>, Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ<sup>7</sup>, Н.М. ФЕДУЛОВА<sup>8</sup>, Л.В. ЧЕРНЫШОВА<sup>9</sup>

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА: ОПЫТ ОДНОВРЕМЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКА И ПРОБИОТИКА

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

<sup>4</sup>Женская консультация № 22, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Россия

<sup>6</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>7</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>8</sup>ООО «Аврора Меди», Санкт-Петербург, Россия

<sup>9</sup>ЗАО «Наследники», Москва, Россия

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности терапии бактериального вагиноза (БВ) препаратами «Лактожиналь», капсулы вагинальные, и клиндамицин, крем вагинальный 2%.

**Материалы и методы.** 1-я группа получала клиндамицин и «Лактожиналь» 7 дней, затем только «Лактожиналь» 7 дней; 2-я группа – клиндамицин и «Лактожиналь» 7 дней; 3-я группа – клиндамицин 7 дней, затем «Лактожиналь» 7 дней. После терапии пациентки находились под наблюдением в течение 15–24 дней.

**Результаты.** Достижение клинического излечения через 2 недели после терапии у пациенток группы 1 составило 88,9%, группы 2 – 86,4%, группы 3 – 87,0%; лабораторного излечения по критериям Амсея: в группе 1 – 95,6%, группе 2 – 93,2%, группе 3 – 93,5%; по критериям Nugent: в группе 1 – 95,6%, группе 2 – 90,9%, группе 3 – 93,5%; по ПЦР: в группе 1 – 77,8%, группе 2 – 61,4%, группе 3 – 69,6%. По суммарной оценке клинической и лабораторной эффективности общее терапевтическое излечение составило: 66,7% в группе 1, 59,1% в группе 2, 63,0% в группе 3. Была доказана не меньшая эффективность терапии исследуемой группы 1 по отношению к контрольной группе 3.

**Заключение.** Исследование показало сопоставимую эффективность схемы совместного с антибиотиком и последовательного применения препарата «Лактожиналь». Совместное применение препарата «Лактожиналь» с антибактериальной терапией для восстановления нормальной микрофлоры влагалища при терапии БВ может увеличить приверженность к лечению и, следовательно, достижение общего эффекта от него.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, «Лактожиналь», вагинальные выделения.

**Вклад авторов.** Манухин И.Б.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Балан В.Е.: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание рукописи статьи; Доброхотова Ю.Э.: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, написание рукописи статьи; Крутова В.А., Кутуева Ф.Р.: получение данных исследования, анализ полученных данных, написание рукописи статьи; Сахаутдинова И.В.: получение данных исследования, обзор публикаций по статье, анализ полученных данных, написание рукописи статьи; Тапильская Н.И.: разработка дизайна исследования, получение данных исследования, анализ полученных данных, написание рукописи статьи; Федуллова Н.М., Чернышова Л.В.: получение данных исследования, анализ полученных данных, написание рукописи статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы получали вознаграждение от компании-спонсора исследования.

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке компании-спонсора ООО «Безен Хелскеа РУС».

Для цитирования: Манухин И.Б., Балан В.Е., Доброхотова Ю.Э., Крутова В.А., Кутуева Ф.Р., Сахаутдинова И.В., Тапильская Н.И., Федуллова Н.М., Чернышова Л.В. Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика. Акушерство и гинекология. 2020; 6: 105-114  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.6.105-114>

© A group of authors

I.B. MANUKHIN<sup>1</sup>, V.E. BALAN<sup>5</sup>, YU.E. DOBROKHOTOVA<sup>2</sup>, V.A. KRUTOVA<sup>3</sup>,  
F.R. KUTUEVA<sup>4</sup>, I.V. SAKHAUTDINOVA<sup>6</sup>, N.I. TAPILSKAYA<sup>7</sup>, N.M. FEDULOVA<sup>8</sup>, L.V. CHERNYSHOVA<sup>9</sup>NEW POSSIBILITIES OF THERAPY BACTERIAL VAGINOSIS:  
EXPERIENCE AN ANTIBIOTIC USED CONCURRENTLY  
WITH A PREBIOTIC IN BACTERIAL VAGINOSIS<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia<sup>3</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia<sup>4</sup>Women's Health Clinic Twenty-Two, Saint Petersburg, Russia<sup>5</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia<sup>6</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia<sup>7</sup>D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia<sup>8</sup>ООО "Aurora Medi", Saint Petersburg, Russia<sup>9</sup>ZAO "Nasledniki" (Heirs), Moscow, Russia**Objective.** To evaluate the efficiency and safety of therapy for bacterial vaginosis (BV) with Lactogynal vaginal capsules and clindamycin vaginal cream 2%.**Subjects and methods.** Group 1 received clindamycin and Lactogynal for 7 days, then only Lactogynal for 7 days; Group 2 used clindamycin and Lactogynal for 7 days; Group 3 had clindamycin for 7 days, then Lactogynal for 7 days. After therapy, the patients were followed up for 15–24 days.**Results.** At 2 weeks after therapy, the clinical cure rates were 88.9% in Group 1, 86.4% in Group 2, and 87.0% in Group 3. The laboratory cure rates according to the Amsel criteria were 95.6, 93.2, and 93.5% in Groups 1, 2, and 3, respectively; those according to the Nugent criteria were 95.6, 90.9, and 93.5% in Groups 1, 2, 3. The PCR cure rates were 77.8, 61.4, and 69.6% in Groups 1, 2, and 3, respectively. The global assessment of clinical and laboratory efficiencies revealed that the total therapeutic cure rates were 66.7% in Group 1, 59.1% in Group 2, and 63.0% in Group 3. The therapy was proven to be no less effective in the study group (Group 1) than in the control group (Group 3).**Conclusion.** The trial showed that the regimen involving Lactogynal used concurrently with the antibiotic and that of sequential use of the former were comparably effective. The concurrent use of Lactogynal with antibacterial therapy to restore the normal vaginal microflora in the therapy of bacterial vaginosis can increase adherence to treatment, and, therefore, achieve its general effect.**Keywords:** bacterial vaginosis, Lactogynal, vaginal discharge.**Author contributions.** Manukhin I.B.: development of the design of the trial; obtaining data for analysis; analysis of the findings; writing the text of the manuscript; Balan V.E.: obtaining the data of analysis; review of publications on the topic; writing the text of the manuscript; Dobrokhotova Yu.E.: development of the design of the trial; analysis of the findings; review of publications on the topic; writing the text of the manuscript; Krutova V.A., Kutueva F.R.: obtaining the data of the trial; analysis of the findings; writing the text of the article; Sakhautdinova I.V.: obtaining the data of the trial; review of publications on the topic; writing the text of the article; Tapilskaya N.I.: development of the design of the trial; obtaining the data of the trial; analysis of the findings; writing the text of the article; Fedulova N.M., Chernyshova L.V.: obtaining the data of the trial; analysis of the findings; writing the manuscript of the article; editing the text; Zulumyan T.N., Ordiyants E.G.: concept and design.**Conflict of interests.** The authors received rewards from the trial sponsor.**Financing.** The trial was supported by the sponsoring Besins Healthcare Rus, LLC.

For reference: Manukhin I.B., Balan V.E., Dobrokhotova Yu.E., Krutova V.A., Kutueva F.R., Sakhautdinova I.V., Tapilskaya N.I., Fedulova N.M., Chernyshova L.V. New possibilities of therapy bacterial vaginosis: experience an antibiotic used concurrently with a prebiotic in bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2020; 6: 105-114 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.6.105-114>

Бактериальный вагиноз (БВ) как пограничное состояние микробиоценоза влагалища — одно из самых распространенных инфекционных заболеваний полового тракта женщин. Его определяют как инфекционный невоспалительный синдром, сопровождающийся чрезмерно высокой концентрацией облигатных и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов во влагалище при резком снижении количества — вплоть до полного исчезновения — молочнокислых бактерий (лактобактерий) [1].

Доля БВ среди всех вульвовагинальных инфекций составляет, по данным разных авторов, от 16 до 65% (столь высокий разброс обусловлен в первую очередь этническими различиями, а также экологическими факторами). В ряде отечественных и зарубежных исследований было показано, что частота этого заболевания во многом зависит от контингента обследуемых женщин: 17–19% — в группах планирования семьи, 24–37% — среди больных венерическими заболеваниями, 61–87% — у пациенток с патологическими белями. Кроме

того, нарушение биоценоза влагалища обнаруживают у 37–42,4% беременных. Считается, что в современном мире каждая женщина хотя бы один раз в жизни имела БВ [2].

Наличие БВ сопряжено с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями в акушерско-гинекологической практике. В гинекологии БВ ассоциирован с инфекционными осложнениями после гистерэктомии и некоторых других гинекологических операций, аборт [3, 4, 5]; воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ); тазовых абсцессов при установке внутриматочных контрацептивов; перитонита [6, 7]. В подавляющем большинстве случаев БВ не угрожает жизни, но очевидно, что ухудшаются показатели качества жизни женщины, рецидивы заболевания являются причиной формирования специфических психосоматических заболеваний и трудноразрешимых внутрисемейных проблем. Все это заставляет относиться к данной патологии с повышенным вниманием.

Доказано, что БВ может быть причиной различных нарушений течения беременности (в том числе его ассоциируют с преждевременными родами), послеродовых осложнений, гистологически связан с подтвержденным хориоамнионитом, инфицированием раневой поверхности после операции кесарева сечения, послеродовым эндометритом, манифестацией других инфекций, передающихся половым путем (ИППП), как во время беременности, так и в ее отсутствие [1]. В метаанализе было продемонстрировано повышение в 1,5 раза относительного риска ВПЧ-инфекции, а следовательно, развития неоплазии шейки матки у женщин [8]. БВ часто ассоциирован с повышенной восприимчивостью к заболеваниям, передающимся половым путем, особенно к генитальному герпесу и ВИЧ [9, 10].

В связи с выраженной распространенностью БВ особую важность приобретает проблема его лечения. По причине того, что условно-патогенные микроорганизмы могут входить в состав нормальной микрофлоры влагалища, конечной целью лечения БВ является восстановление нормальных показателей микрорекосистемы влагалища, предотвращающих избыточную колонизацию этих микроорганизмов. В настоящее время в России принята двухэтапная схема терапии БВ: первый этап — антибактериальный (применяются антибиотики для подавления чрезмерной колонизации условно-патогенной микрофлоры), второй этап подразумевает применение пробиотиков (для восстановления нормобиоценоза влагалища) [2].

Обусловленные в последние годы процессами глобализации острые проблемы распространения и лечения инфекционных заболеваний были восприняты мировым сообществом как существенная угроза, для ликвидации которой были приняты положения «Политической декларации заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам» [11]. В соответствии с этими положениями проводится поиск способов сохранения эффективности имеющихся антибиотиков, в том числе путем создания условий повышения чувствитель-

ности патогенов к антимикробным веществам [12]. В последнее время отмечается тенденция к увеличению антибактериальной резистентности условно-патогенной микрофлоры, наиболее часто являющейся этиологической причиной БВ (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*). В некоторых проведенных исследованиях было выявлено формирование резистентности этих бактерий к антибиотикам первой линии для лечения БВ (метронидазол, клиндамицин) до 80% случаев [13, 14]. Это и данные о том, что дефицит нормальной микрофлоры обуславливает низкую результативность антимикробной терапии [15], стало причиной изучения влияния лактобацилл как представителей нормальной микрофлоры женского репродуктивного тракта на антибиотикорезистентность. При этом в исследованиях *in vitro* и *in vivo* был обнаружен феномен потенцирования действия антибиотиков метаболитами не только нормальной микрофлоры, но и пробиотического штамма *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus* (LCR), входящего в состав лекарственного препарата «Лактожиналь» [16, 17]. Это открывает перспективы повышения эффективности терапии инфекционных заболеваний (БВ) за счет временно-выполнения функции нормальной флоры пробиотиками на момент применения антимикробных веществ (одновременное применение антибиотика и пробиотика для лечения БВ).

Все вышеизложенное заставляет задуматься о необходимости формулировки и обсуждения нового показания для применения пробиотических препаратов с целью повышения эффективности антибактериальной терапии. Пока неясно, все ли известные пробиотические штаммы подходят для применения по этому показанию. Эти штаммы должны быть как минимум устойчивы к используемым антибактериальным препаратам. При этом пробиотический штамм *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus* (LCR), входящий в состав лекарственного препарата «Лактожиналь», обладает резистентностью к антибактериальным препаратам первой линии, используемым при лечении БВ (метронидазол, клиндамицин), что было показано в исследовании *in vitro* [18].

Кроме того, одновременное назначение антибиотика и пробиотика позволит сократить общую длительность курса лечения БВ в 1,5 раза. При используемой рутинной схеме терапии БВ, принятой в России, курс лечения БВ составляет 14–21 день (7 дней антибактериальная терапия, затем 7–14 дней пробиотическая терапия) [2]. При совмещении антибактериального и пробиотического этапов (одновременном их применении) длительность общего курса терапии может сократиться. Сокращение продолжительности курса терапии, безусловно, повлияет на увеличение приверженности пациентов к проводимому лечению.

Таким образом, одновременное применение антибактериальной и пробиотической (лекарственным препаратом «Лактожиналь») терапии БВ позволит: 1) потенцировать действие антибиотиков метаболитами пробиотического штамма *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus* (LCR), что, несомненно, является

важным шагом в преодолении возрастающей антибактериальной резистентности; 2) сократить продолжительность курса лечения БВ в 1,5 раза; 3) увеличить приверженность пациентов к лечению.

Данное клиническое исследование фазы III было проведено с целью оценки эффективности и безопасности исследуемых схем терапии БВ препаратами «Лактожиналь», капсулы вагинальные («БИОС ИНДАСТРИ», Франция) и клиндамицин, крем вагинальный 2%, согласно Федеральному закону от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в последней редакции) и Руководству по экспертизе лекарственных средств (Москва, 2013).

**Материалы и методы**

В многоцентровом клиническом исследовании фазы III приняли участие 150 пациенток с БВ. Расчет размера выборки проводился с учетом необходимой мощности исследования 80% (бета-ошибка 20%), допустимой альфа-ошибки 5% и ожидаемой границы не меньшей эффективности в ±10,0% на основании данных ранее проведенного исследования [19–22].

В популяцию Intention-To-Treat (всех включенных в исследование) вошли 139 пациенток (1-я группа – 45, 2-я группа – 47, 3-я группа – 47), 11 пациенток были исключены из исследования в связи с несоответствием критериям включения/невключения на скрининге, в популяцию Per Protocol (завершивших исследование в соответствии с протоколом) вошли 135 пациенток (1-я группа – 45, 2-я группа – 44, 3-я группа – 46), 4 пациентки выбыли из исследования после 2-го визита (с 3 пациентками был потерян контакт, у 1 пациентки был выявлен критерий не включения), рис. 1.

При проведении исследования соблюдались следующие критерии включения/исключения пациентов.

**Критерии включения:**

- женщины в возрасте 18–45 лет;
- лабораторно и клинически подтвержденный диагноз БВ;
- наличие по меньшей мере 3 из 4 признаков по критериям Амсея;
- 7–10 баллов по критериям Nugent;
- количественное молекулярно-биологическое подтверждение БВ (с помощью метода ПЦР-диагностики, например, тест-системой «Фемофлор 16») – незначительное количество или полное отсутствие лактобактерий, повышенная генерация анаэробных микроорганизмов;
- наличие по меньшей мере одного симптома БВ (обильные выделения с запахом несвежей рыбы, жжение, зуд) по оценке пациентки на скрининге;
- желание и способность подписать и датировать информационный листок пациента до включения в исследование.

**Критерии исключения:**

- повышенная чувствительность к любому из компонентов исследуемого препарата «Лактожиналь» и/или препарата комбинированной терапии клиндамицин;
- менструальный период в ожидаемые сроки приема исследуемого препарата «Лактожиналь» и/или препарата комбинированной терапии клиндамицин;
- использование системных или вагинальных форм антибиотиков, противогрибковых или антитрихомонадных лекарственных препаратов в период 30 дней, предшествующих скринингу;
- использование любых системных кортикостероидов, иммунодепрессантов или иммуностимуляторов в период 3 месяцев, предшествующих скринингу;
- вульвовагинальный кандидоз, любое вагинальное или вульварное состояние, способное помешать интерпретации результатов лечения;
- сахарный диабет;



**Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании**

- любые грибковые, бактериальные или системные вирусные инфекции в течение 30 дней до визита скрининга;
- период грудного вскармливания, беременность.

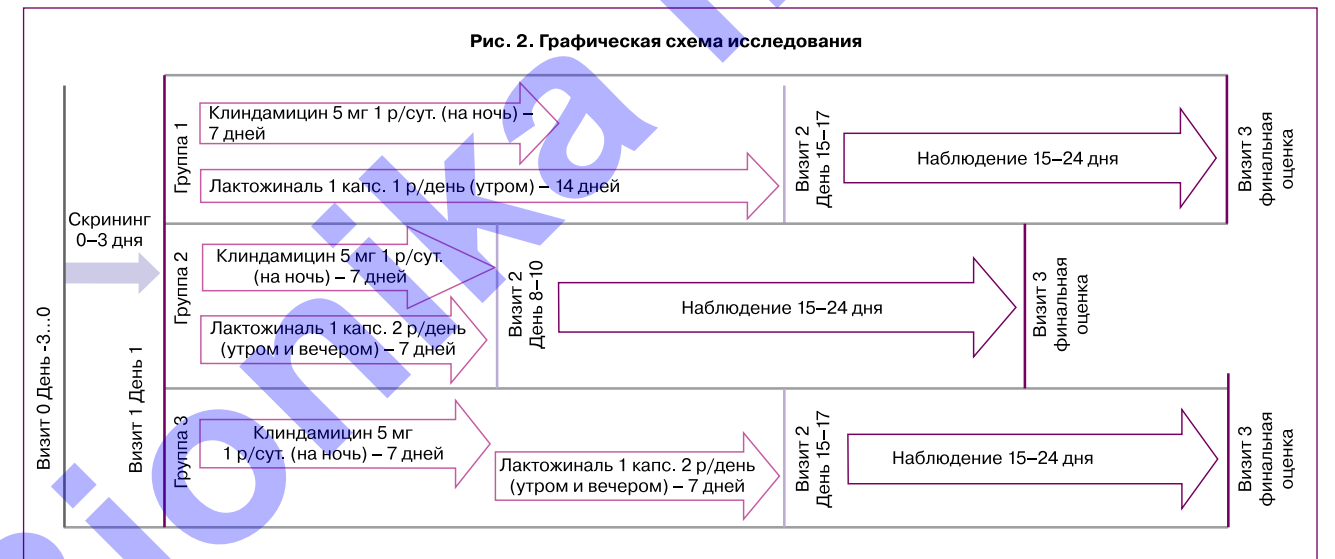
В ходе исследования было запрещено использование сопутствующей терапии: местных форм лекарственных препаратов, применяемых в области вульвы или вагины (антибиотиков, противогрибковых, антитрихомонадных или противовоспалительных препаратов); любых средств для интравагинального введения (препараты эстрогена, прогестерона, спермициды, презервативы, тампоны, противозачаточные диафрагмы, пены, пленки, кремы и т.д.); пероральных форм антибиотиков, противогрибковых или антитрихомонадных препаратов; пероральных или парентеральных форм кортикостероидов или иммунодепрессантов; других пероральных или вагинальных пробиотиков и кислот (за исключением исследуемого препарата).

Исследование состояло из 3 этапов (этап скрининга – до 3 дней, этап лечения – 7 дней (группа 2), 14 дней (группы 1 и 3), этап наблюдения – 15–24 дня) и 4 визитов пациентов (рис. 2).

Пациентки, соответствующие всем критериям включения и не соответствующие ни одному критерию исключения, были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=45) получала на 1-м этапе терапии

клиндамицин 5 г крема интравагинально 1 раз в сутки (перед сном) и «Лактожиналь» вагинально по 1 капсуле 1 раз в день (утром) в течение 7 дней, на 2-м этапе – «Лактожиналь» вагинально по 1 капсуле 1 раз в день (утром) в течение 7 дней; 2-я группа (n=47) получала клиндамицин 5 г крема интравагинально 1 раз в сутки (перед сном) и «Лактожиналь» вагинально по 1 капсуле 2 раза в день (утром и вечером) в течение 7 дней; 3-я группа (n=47, группа сравнения) получала на 1-м этапе клиндамицин 5 г крема интравагинально 1 раз в сутки (перед сном) 7 дней, на 2-м этапе – «Лактожиналь» вагинально по 1 капсуле 2 раза в день (утром и вечером) в течение 7 дней.

В ходе исследования регистрировались демографические и антропометрические данные, медицинские и акушерско-гинекологические анамнез, клинические симптомы (выделения с запахом несвежей рыбы, жжение, зуд во влагалище), признаки БВ по критериям Амсея и Nugent, исследовалась микрофлора влагалища с помощью метода ПЦР, проводилась оценка лабораторных показателей клинического и биохимического анализов крови, а также общего анализа мочи. Также были проанализированы нежелательные явления, возникающие в течение всего периода исследования.



**Рис. 2. Графическая схема исследования**

	Группа	Популяция Intention-To-Treat (ITT), 139 пациенток		Популяция Per Protocol (PP), 135 пациенток	
		ITT (n)	ITT (mean, SD)	PP (n)	PP (mean, SD)
Возраст, годы	Группа 1	31,4	(0,9)	31,6	(0,5)
	Группа 2	31,9	(0,9)		
	Группа 3	31,4	(0,9)		
Вес, кг	Группа 1	65,1	(1,8)	64,1	(1,1)
	Группа 2	66,1	(2,3)		
	Группа 3	61,3	(1,5)		
Рост, см	Группа 1	164,9	(1,1)	165,7	(0,6)
	Группа 2	166,3	(0,9)		
	Группа 3	166,0	(0,9)		
ИМТ, кг/м²	Группа 1	24,0	(0,6)	23,36	(0,39)
	Группа 2	23,87	(0,8)		
	Группа 3	22,26	(0,5)		

**Таблица. Исходные данные пациенток исследования**

Главным критерием оценки эффективности проводимой терапии являлась частота достижения общего терапевтического излечения, являющаяся суммарным показателем клинической и лабораторной эффективности исследуемой терапии и определяемая как отношение количества пациенток, у которых к визиту 3 (финальная оценка) достигалось и клиническое, и лабораторное излечение к общему числу пациенток в каждой группе.

Клиническое и лабораторное излечение считалось подтвержденным только в случае соблюдения всех нижеприведенных критериев: отсутствие симптомов БВ (выделения с запахом несвежей рыбы, жжение, зуд во влагалище); наличие менее 3 из 4 признаков по критериям Амсея; менее 7 баллов по критериям Nugent; преобладание лактобактерий ( $\geq 80\%$  *Lactobacillus spp.* от общей бактериальной массы) при количественном молекулярно-биологическом исследовании методом ПЦР (например, с помощью тест-системы «Фемофлор 16»), рис. 3.

Безопасность проводимой терапии оценивалась по параметрам жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных сокращений, температура тела), лабораторным исследованиям (клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи) и оценке нежелательных явлений в течение всего периода исследования.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23.0. Анализ категориальных данных проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. В качестве меры эффекта представ-

ляли разность относительных частот с 90% доверительными интервалами (90% ДИ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Анализ демографических и других исходных характеристик был проведен как для пациенток популяции Intention-To-Treat (ИТТ), так и для пациенток популяции Per Protocol (PP) (таблица). Межгрупповое сравнение исходных данных пациенток показало отсутствие статистически значимых различий, что говорит об однородности анализируемых групп пациенток по изучаемым признакам ( $p > 0,05$ ).

Анализ эффективности проводился на популяции PP. В анализ безопасности были включены результаты обследований всех включенных пациенток.

В группах 1, 2 и 3 было выявлено 8 (17,8%), 7 (14,9%) и 16 (34,0%) пациенток с сопутствующими заболеваниями соответственно. Все хронические заболевания находились вне стадии обострения. При сравнительном анализе частот пациенток с сопутствующими заболеваниями не было выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), что указывает на однородность групп по данному показателю.

#### Оценка главного критерия эффективности (суммарный показатель и лабораторного, и клинического излечения)

К визиту 3 (финальная оценка) частота достижения общего терапевтического излечения (первичная

конечная точка) у 30/45 пациенток группы 1 составила 66,7%, у 26/44 пациенток группы 2 – 59,1%, у 29/46 пациенток группы 3 – 63,0%. В результате сравнительного анализа частоты достижения общего терапевтического излечения к визиту 3 у пациенток групп 1, 2 и 3 значимых отличий не установлено (группы 1–3  $p=0,717$ , группы 2–3  $p=0,701$ , группы 1–2  $p=0,459$ ). Нижняя граница 90% ДИ разности частоты достижения основного показателя эффективности (общее терапевтическое излечение) между 1 и 3 группами не превысила величину границы не меньшей эффективности, установленную протоколом равной 10% на момент оценки терапии (90% ДИ -9,19% -16,44%). То есть не меньшая эффективность терапии исследуемой группы 1 по отношению к контрольной группе 3 может считаться доказанной. Нижняя граница 90% ДИ разности частоты достижения основного показателя эффективности (общее терапевтическое излечение) между 2 (59,1%) и 3 (63,0%) группами (90% ДИ -17,12% - 9,2%) составила 17,12% и превысила величину границы не меньшей эффективности, установленную протоколом равной 10% на момент оценки терапии. То есть не меньшая эффективность терапии исследуемой группы 2 по отношению к контрольной группе 3 не доказала своей эффективности.

#### Оценка вторичных критериев эффективности

К визиту 2 (завершение терапии) частота достижения клинического излечения у 30/45 пациенток группы 1 составила 66,7%, у 22/44 пациенток группы 2 – 50,0%, у 30/46 пациенток группы 3 – 65,2% (рис. 4). В результате сравнительного анализа частоты достижения клинического излечения к визиту 2 у пациенток групп 1, 2 и 3 значимых отличий не установлено (группы 1–3  $p=0,884$ , группы 2–3  $p=0,144$ , группы 1–2  $p=0,111$ ). К визиту 3 (финальная оценка) частота достижения клинического излечения у 40/45 пациенток группы 1 составила 88,9%, у 38/44 пациенток группы 2 – 86,4%, у 40/46 пациенток группы 3 – 87,0%. В результате сравнительного анализа частоты достижения клинического излечения к визиту 3 у пациенток групп 1, 2 и 3 значимых отличий не установлено (группы 1–3  $p=0,777$ , группы 2–3  $p=0,934$ , группы 1–2  $p=0,717$ ).

К визиту 2 (завершение терапии) частота достижения лабораторного излечения по критериям Амсея (наличие менее 3 из 4 признаков) у 40/45 пациенток группы 1 составила 88,9%, у 40/44 пациенток группы 2 – 90,9%, у 44/46 пациенток группы 3 – 95,7%. В результате сравнительного анализа частоты достижения лабораторного излечения по критериям Амсея (наличие менее 3 из 4 признаков) к визиту 2 у пациенток групп 1, 2 и 3 значимых отличий не установлено (группы 1–3  $p=0,226$ , группы 2–3  $p=0,367$ , группы 1–2  $p=0,752$ ). К визиту 3 (финальная оценка) частота достижения лабораторного излечения по критериям Амсея (наличие менее 3 из 4 признаков) у 43/45 пациенток группы 1 составила 95,6%, у 41/44 пациенток группы 2 – 93,2%, у 43/46 пациенток группы 3 – 93,5%. В результате сравнительного анализа частоты достижения лабораторного излечения по критериям

Амсея (наличие менее 3 из 4 признаков) к визиту 3 у пациенток групп 1, 2 и 3 значимых отличий не установлено (группы 1–3  $p=0,664$ , группы 2–3  $p=0,955$ , группы 1–2  $p=0,627$ ).

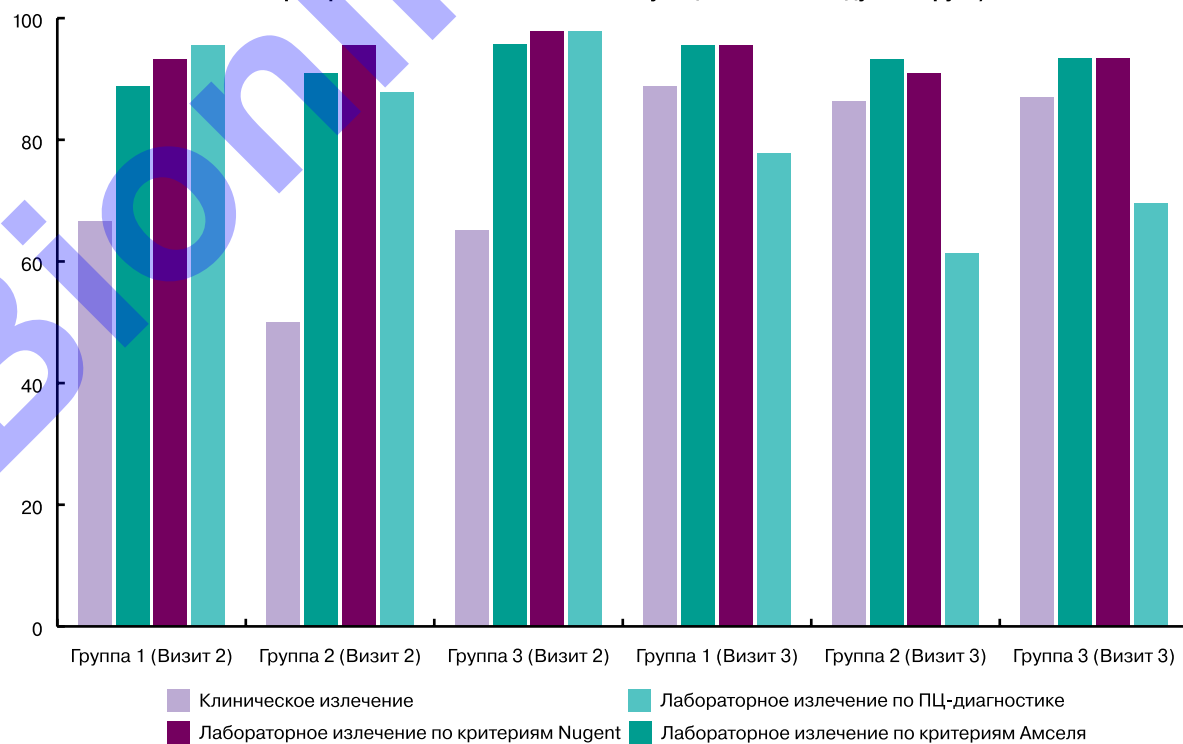
К визиту 2 (завершение терапии) частота достижения лабораторного излечения по критериям Nugent (менее 7 баллов) у 42/45 пациенток группы 1 составила 93,3%, у 42/44 пациенток группы 2 – 95,5%, у 45/46 пациенток группы 3 – 97,8%. В результате сравнительного анализа частоты достижения лабораторного излечения по критериям Nugent (менее 7 баллов) к визиту 2 у пациенток групп 1, 2 и 3 значимых отличий не установлено (группы 1–3  $p=0,296$ , группы 2–3  $p=0,531$ , группы 1–2  $p=0,664$ ). К визиту 3 (финальная оценка) частота достижения лабораторного излечения по критериям Nugent (менее 7 баллов) у 43/45 пациенток группы 1 составила 95,6%, у 40/44 пациенток группы 2 – 90,9%, у 43/46 пациенток группы 3 – 93,5%. В результате сравнительного анализа частоты достижения лабораторного излечения по критериям Nugent (менее 7 баллов) к визиту 3 у пациенток групп 1, 2 и 3 значимых отличий не установлено (группы 1–3  $p=0,664$ , группы 2–3  $p=0,649$ , группы 1–2  $p=0,382$ ).

К визиту 2 (завершение терапии) частота достижения лабораторного излечения по ПЦР-диагностике (преобладание лактобактерий при количественном молекулярно-биологическом исследовании) у 43/45 пациенток группы 1 составила 95,5%, у 39/44 пациенток группы 2 – 87,8%, у 45/46 пациенток группы 3 – 97,8%. В результате сравнительного анализа частоты достижения лабораторного излечения по ПЦР-диагностике (преобладание лактобактерий при количественном молекулярно-биологическом исследовании) к визиту 2 у пациенток групп 1, 2 и 3 значимых отличий не установлено (группы 1–3  $p=0,531$ , группы 2–3  $p=0,066$ , группы 1–2  $p=0,200$ ). К визиту 3 (финальная оценка) частота достижения лабораторного излечения по ПЦР-диагностике (преобладание лактобактерий при количественном молекулярно-биологическом исследовании) у 35/45 пациенток группы 1 составила 77,8%, у 27/44 пациенток группы 2 – 61,4%, у 32/46 пациенток группы 3 – 69,6%. В результате сравнительного анализа частоты достижения лабораторного излечения по ПЦР-диагностике (преобладание лактобактерий при количественном молекулярно-биологическом исследовании) к визиту 3 у пациенток групп 1, 2 и 3 значимых отличий не установлено (группы 1–3  $p=0,374$ , группы 2–3  $p=0,413$ , группы 1–2  $p=0,092$ ).

#### Оценка безопасности

Оценку безопасности проводили для всех 150 пациенток, включенных в исследование. За весь период исследования было зарегистрировано 63 нежелательных явления (НЯ) у 29,33% (44/150) пациенток. Из наиболее частых случаев НЯ были зафиксированы боли внизу живота (9), головная боль (8) и повышение температуры тела (5). В наименьшей степени были отмечены жжение во влагалище (2), зуд в области половых губ (2), зуд и выделения из влагалища (3). Случаев серьезных НЯ в ходе исследования не зафиксировано. У пациен-

Рис. 3. Оценка вторичных критериев эффективности исследуемой терапии (частота в % достижения лабораторного и клинического излечения у пациентов 3 исследуемых групп)



ток всей популяции отмечалось 92,1% (58/63) НЯ легкой степени тяжести и 7,9% (5/63) НЯ средней степени тяжести. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом/препаратом сравнения отсутствовала в 63,5% (40/63) случаев, оценивалась как сомнительная – в 11,1% (7/63) случаев, как возможная – в 23,8% (15/63) случаев, как вероятная – в 1,6% (1/63) случаев. К завершению исследования «выздоровление/прекращение НЯ» отмечалось в 95,2% (60/63) случаях, исход был неизвестен в 4,8% (3/63) случаях. В результате сравнительного анализа наличия НЯ, степени выраженности, причинно-следственной связи НЯ с терапией исследуемым препаратом и частоты исходов НЯ у пациентов в группах 1, 2 и 3 с зарегистрированными НЯ не было выявлено межгрупповых различий ( $p>0,05$ ). В ходе анализа данных не обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки витальных функций, биохимического и клинического анализа крови, клинического анализа мочи. Выявленные отклонения от нормальных значений лабораторных показателей были расценены врачами-исследователями как клинически незначимые.

Таким образом, оценка лабораторных показателей эффективности терапии во всех 3 группах сразу после окончания лечения показала численно высокие результаты и была сопоставима во всех 3 терапевтических группах, что является объективным критерием оценки эффективности терапии. Субъективная оценка частоты клинического излечения (полное отсутствие клинических симптомов) сразу после окончания терапии показала численно менее высокий результат, поскольку симптомы БВ, такие как выделения из влагалища, не являются специфическими [2].

Частота достижения лабораторного излечения по данным ПЦР-диагностики сразу после окончания терапии была достаточно высокой, что объясняется не только активным размножением собственных лактобактерий, но и наличием действующих *Lactobacillus casei rhamnosus* препарата «Лактожиналь» среди общей бактериальной массы. Через 2 недели после окончания терапии процент женщин с наличием более 80% лактобактерий среди общей бактериальной массы несколько снизился, это может быть объяснено тем, что микробиота влагалища без доминирования *Lactobacillus* встречается у 20–30% здоровых женщин [23], т.е. наличие в микробиоте влагалища менее 80% лактобактерий может являться физиологической нормой. При этом наиболее распространенным лабораторным методом диагностики являются критерии Амсея, в которых оцениваются характер и запах выделений, рН влагалищного содержимого, наличие ключевых клеток в мазке. По данному показателю эффективность лабораторного излечения была сравнимо высокой во всех трех группах как сразу после лечения, так и через 2 недели после окончания терапии.

В данном исследовании не проводилась оценка эффективности антибактериальной терапии без использования пробиотика, однако существуют научные данные, показывающие меньшую в 2 раза

эффективность антибактериальной терапии препаратом клиндамицин по критериям Nugent (снижение не менее чем на 5 баллов) по сравнению с группой, получавшей «Лактожиналь» на 2-м этапе терапии, сразу после окончания курса антибиотиком [24]. На основании этих данных, а также исследований *in vitro* и *in vivo* можно предположить, что «Лактожиналь» улучшает эффективность терапии за счет восстановления колонизационной резистентности, антагонистического действия к возбудителям БВ и выработки метаболитов, по сравнению с одноэтапной антибактериальной терапией [16, 17].

### Заключение

Проведенное многоцентровое клиническое исследование применения препарата «Лактожиналь», капсулы вагинальные («БИОС ИНДАСТРИ», Франция), у пациенток с БВ в сочетании с курсом антибактериальной терапии препаратом клиндамицин, крем вагинальный 2%, продемонстрировало сопоставимую эффективность двух схем применения препарата «Лактожиналь» для восстановления нормальной микрофлоры влагалища: совместного применения с первого дня антибактериальной терапии в течение 14 дней и последовательного сразу после окончания приема антибиотика. Согласно ранее действовавшей инструкции по медицинскому применению препарата «Лактожиналь», было возможно только последовательное применение препарата после курса антибактериальной терапии, в результате чего длительность общего курса терапии могла достигать 21 дня (7 дней антибиотик и 14 дней пробиотическая терапия по 1 капсуле в день). После проведенного исследования в инструкцию была внесена новая схема терапии, которая позволяет совмещение обоих этапов лечения общим курсом 14 дней (7 дней антибиотик совместно с препаратом «Лактожиналь» + 7 дней «Лактожиналь» после окончания антибиотикотерапии). Это может способствовать сокращению продолжительности общего курса лечения в 1,5 раза (14 дней против 21 дня). Совместное применение «Лактожиналя» с антибактериальной терапией клиндамицином и сокращение курса, в свою очередь, может увеличить приверженность к лечению и, следовательно, общий эффект от него. Полученные в результате этого исследования данные позволили зарегистрировать новую схему применения лекарственного препарата «Лактожиналь».

### Литература/References

1. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2014. 250 с. [The cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practitioners. edited by S.I. Rogovskaya, E.V. Lipova. Moscow: publishing house of the journal StatusPraesens, 2014. 250 p. (in Russian)].
2. Федеральные клинические рекомендации РОАГ «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями

- из половых путей женщин», 2019. [Federal clinical recommendations of the ROAG "Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women", 2019. (in Russian)].
3. Larsson P.G., PlatzChristensen J.J., Thejls H. et al. Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with etronidazole: a double-blind, randomized study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166 (1 Pt. 1): 100-103.
  4. Persson E., Bergstrom M., Larsson P.G. et al. Infections after hysterectomy. A prospective nationwide Swedish study. The study group on infectious diseases in obstetrics and gynecology within the Swedish Society of obstetrics and gynecology. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1996; 75: 757-761.
  5. Charonis G., Larsson P.G. Use of pH/whiff test or QuickVue Advanced pH and Amine test for the diagnosis of bacterial vaginosis and prevention of postabortion pelvic inflammatory disease. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2006; 85: 837-843.
  6. Национальное руководство по гинекологии. Под ред. В.И. Кулакова и др. М.: ГЭОТАРМедиа, 2009. 1088 с. [National manual of obstetrics. Edited by V. I. Kulakov and others. M.: GEOTAR-Media, 2009. 1088 p. (in Russian)].
  7. Birnbaumer D.M., Anderegg C. Sexually transmitted diseases. J.A. Marx et al. (Eds.). *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier, 2009.
  8. Atashili J., Poole C., Ndumbe P.M. et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a metaanalysis of published studies. *AIDS.* 2008; 22: 1493-1501.
  9. Chohan V.H., Baeten J., Benki S. et al. A prospective study of risk factors for herpes simplex virus Type 2 Acquisition among highrisk HIV1 Sero negative Kenyan Women. *Sex Transm. Infect.* 2009; 85: 489-492.
  10. van de Wijgert J.H., Morrison C.S., Cornelisse P.G. et al. Bacterial vaginosis and vaginal yeast, but not vaginal cleansing, increase HIV1 acquisition in African women. *J. Acquir. Immune. Defc. Syndr.* 2008; 48: 203-210.
  11. UN General Assembly Resolution A/RES/71/3, 5 October 2016, A/RES/71/3 (2016). Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance.
  12. Mishra R.K., Segal E., Lipovsky A., Natan M., Banin E., Gedanken A. New life for an old antibiotic. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2015; 7(13): 7324-33.
  13. David A. Eschenbach. Bacterial Vaginosis: Resistance, Recurrence, and/or Reinfection? *Clinical Infectious Diseases.* 2007; 44 (2): 220-221.
  14. Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A. et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1124.
  15. Macklaim J.M., Clemente J.C., Knight R., Gloor G.B., Reid G. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015; 26: 277-99.
  16. Сгибнев А.В., Кремлева Е.А. Метаболиты нормальной микрофлоры влагалища повышают активность антибиотиков. *Акушерство и гинекология.* 2017; (3): 108-14. [Sgibnev A.V., Kremleva E.A. Metabolites of the normal vaginal microflora increase the activity of antibiotics. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2017; (3): 108-14. (in Russian)].

17. Sgibnev A., Kremleva E. Influence of hydrogen peroxide, lactic acid, and surfactants from vaginal lactobacilli on the antibiotic sensitivity of opportunistic bacteria. *Probiotics and antimicrobial proteins.* 2017; 9(2): 131-41.
18. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Исследование *in vitro* роста, размножения, антибиотикорезистентности, конкурентных взаимоотношений штамма *Lactobacillus casei rhamnosus*. *Акушерство и гинекология.* 2014; 7: 79-83. [Savicheva A.M., Rybina E.V. In vitro study of growth, reproduction, antibiotic resistance, and competitive relationships of the *Lactobacillus casei rhamnosus* strain. *Obstetrics and gynecology.* 2014; 7: 79-83 (in Russian)].
19. Подзолкова Н.В., Созаева Л.Г., Иваньчева И.Д., Пономарева И.В. Возможности одноэтапной терапии больных с бактериальным вагинозом (результаты многоцентрового открытого проспективного пилотного исследования). *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015; 3: 70-75. [Podzolkova N.V., Sosayeva L.G., Ivanycheva I.D., Ponomareva I.V. Possibilities of one-stage therapy of patients with bacterial vaginosis (results of a multicenter open prospective pilot study). *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist.* 2015; 3: 70-75. (in Russian)].
20. Ляшенко А.А., Свищева М.С. Методология расчета объема выборки в сравнительных контролируемых клинических исследованиях с «меньшей эффективностью»: сравнение двух пропорций в параллельных группах. *Качественная клиническая практика.* 2014; 3: 24-28. [Lyashenko A.A., Svishcheva M.S. Methodology for calculating the sample size in comparative controlled clinical trials with "no less effectiveness": comparison of two proportions in parallel groups. *Qualitative clinical practice.* 2014; 3: 24-28. (in Russian)].
21. Committee for proprietary medicinal products (CPMP) (2004). Points to consider on the choice of non-inferiority margin.
22. Dunnett C.W., Gent M. Significance testing to establish equivalence between treatments, with special reference to data in the form of 2X2 tables. *Biometrics.* 197; 33(4): 593-602.
23. Borgdorff H., Armstrong S.D., Tytgat H.L. et al. Unique insights in the cervicovaginal *Lactobacillus iners* and *L. crispatus* Proteomes and their associations with microbiota dysbiosis. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0150767. DOI: 10.1371/journal.pone.0150767.
24. Petricevic L., Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG.* 2008; 115: 1369-1374.

Поступила 09.06.2020

Принята 18.06.2020

Received 09.06.2020

Accepted 18.06.2020

#### Сведения об авторах:

Манухин Игорь Борисович, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Тел.: +7(499)178-28-31. E-mail: katemanu@mail.ru.

127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

Балан Вера Ефимовна., д.м.н., профессор, руководитель поликлинического отделения, ГБУ здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». Тел.: +7(495)624-50-66. E-mail: balanmed@gmail.com.

101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А.

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(495)722-63-99. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 9.

Крутова Виктория Александровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Тел.: +7(861)275-60-70. E-mail: vik\_krutova@yandex.ru.

350072, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Кутуева Флора Рафхатовна, к.м.н., заслуженный врач РФ, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». Тел.: +7(812)296-31-08. E-mail: flora-kutueva@mail.ru.

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Сахаутдинова Индира Венеровна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Тел.: +7(347)272-41-73. E-mail: indira2127@yandex.ru.

450002, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Тукаева, д. 23.

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста, ФГБОУ ВО «Санкт-

Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ. Тел.: +7(812)328-98-22. E-mail: tapnatalia@yandex.ru.  
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
Федулова Наталья Михайловна, акушер-гинеколог, ООО «Аврора Меди». Тел.: +7(812)333-00-22. E-mail: fedulovaru1@rambler.ru.  
196084, Россия, Санкт-Петербург, ул. Киевская, д. 5, корп. 3.  
Чернышова Людмила Владимировна, акушер-гинеколог, зам. гл. врача, ЗАО «Наследники». Тел.: +7(495)730-17-00. E-mail: 7251336@mail.ru.  
119192, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 7.

## About the authors:

Igor B. Manukhin, MD, Professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology, Therapeutical Faculty A.I. Evdokimov MGMSU. Tel.: +7(499)178-28-31.  
E-mail: katemanu@mail.ru. 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia.  
Vera E. Balan, MD, Professor, Head of the Polyclinic Department, Moscow regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. Tel.: +7(495)624-50-66.  
E-mail: balanmed@gmail.com. 22A Pokrovka str., Moscow, 101000, Russia.  
Yulia E. Dobrokhotova, N.I. Pirogov RNRMU HPE SEI, Therapeutical Faculty, Obstetrics and Gynecology Department. Tel: +7(495)722-63-99. E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru.  
1/9 Ostrovitianov str., Moscow, 117997, Russia.  
Viktoria A. Krutova, MD, Professor of the Department of obstetrics, gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Tel: +7(861)275-60-70. Email: vik\_krutova@yandex.ru. 4 Sedina str., Krasnodar, 350072, Russia.  
Flora R. Kutueva, PhD, Honored Doctor of the Russian Federation, assistant of the Department of obstetrics and gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. Tel: +7(812)296-31-08. E-mail: flora-kutueva@mail.ru. 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia.  
Indira V. Sakhautdinova, MD, Professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology No. 1 FGBOU HE "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Tel: +7(347)272-41-73. E-mail: indira2127@yandex.ru. 23 Tukaeva str., Ufa, 450002, Republic of Bashkortostan.  
Natalia I. Tapilskaya, MD, Professor of the Department of obstetrics and gynecology with the course of gynecology for children, Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. Tel: +7(812)328-98-22. E-mail: tapnatalia@yandex.ru. 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia.  
Natalia M. Fedulova, obstetrician-gynecologist at Aurora Medi LLC., Tel: +7(812)333-00-22. E-mail: fedulovaru1@rambler.ru.  
5-3 Kievskaya str., Saint Petersburg, 196084, Russia.  
Lyudmila V. Chernyshova, obstetrician-gynecologist, Deputy chief physician of JSC "Inheritors". Tel: +7(495)730-17-00. E-mail: 7251336@mail.ru.  
7 Michurinsky prospekt, Moscow, 119192, Russia.



## Трибиотик\* для нормализации вагинальной микрофлоры<sup>1</sup>

- Помогает снизить риск рецидивов БВ и ВВК<sup>2,3</sup>
- Является антагонистом возбудителей БВ и ВВК<sup>4,5</sup>
- Способствует восстановлению местного иммунитета и pH<sup>1,4</sup>

Теперь  
с первого дня  
противомикробной  
терапии БВ\*\*

Узнайте больше на [www.lactozinal.ru](http://www.lactozinal.ru)



Сделано во Франции

\* Трибиотик – сочетание свойств пребиотика (лактоза), пробиотика (*L. casei rhamnosus*), постбиотика (секретуемые *L. casei rhamnosus* вещества).  
\*\* Восстановление нормальной микрофлоры влагалища при терапии бактериального вагиноза с первого дня антибактериальной терапии

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лактожиналь® (изм. от 20.04.2020); 2. Манухин И. Б. Акушерство и гинекология № 12/2018. С. 104–112; 3. Провоторова Т. В. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; №4. С. 87–94; 4. Савичева А. М., Рыбина Е. В. Акушерство и гинекология. 2014; №7; С. 79-83; 5. Coudeyras S. et al. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2008. Vol. 2008, Article ID 549640, 5 pages.

ООО «Безен Хелскеа РУС». Россия, 123557, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13. Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. [www.безен.рф](http://www.безен.рф)

НАСТОЯЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ НАУЧНОЙ И ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама



Innovating for Well-being