

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ ФАГОГИН В СОСТАВЕ ТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

Н.В. Зароченцева^{1,2}, Ю.М. Белая¹

¹ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Адрес для переписки:

Белая Юлия Михайловна, belajay@yandex.ru

Ключевые слова:

неспецифический вульвовагинит, Фемофлор 16, рецидив, бактериофаги, Фагогин

Для цитирования:

Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Опыт применения геля Фагогин в составе терапии неспецифического вульвовагинита. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; (3): 48–52. DOI: 10.46393/27826392_2022_3_48

Аннотация

В России около 25 тыс. женщин ежегодно погибают от инфекционно-септических осложнений. Настоящим вызовом для современной медицины можно считать выход из-под врачебного контроля инфекций, которые ранее считались безобидными или легкоуправляемыми у большинства пациентов. Условно-патогенные микроорганизмы наряду с усилением патогенных свойств приобретают факторы устойчивости к противомикробным средствам – антибиотикам. Поэтому традиционные схемы лечения зачастую становятся неэффективными, что приводит к рецидивированию воспалительного процесса. В статье отражен опыт применения комплекса бактериофагов в лечении неспецифического вульвовагинита. Имеющиеся данные по применению фаготерапии и фагопрофилактики в акушерстве и гинекологии показывают сопоставимость лечебных эффектов при их применении с таковыми при назначении антибиотиков.

Цель исследования: оценить эффективность применения комплекса бактериофагов (гель Фагогин) в комплексном лечении неспецифического вульвовагинита.

Материал и методы. Исследование проведено на базе ГБУЗ МО МОНИИАГ. В исследовании участвовали 60 пациенток с неспецифическим вульвовагинитом. Пациенткам первой группы (n = 30) была назначена стандартная схема местной противовоспалительной терапии, пациентки второй группы (n = 30) параллельно с основной схемой лечения использовали гель с комплексом бактериофагов (Фагогин) местно на область вульвы и во влагалище 2 раза в сутки.

Результаты. Во второй группе уже через 1 месяц от начала лечения отмечена большая частота (40%) купирования воспалительного процесса по сравнению с пациентками первой группы, где нормализация лейкоцитарной реакции обнаружена только у 20% пациенток. Лактофлора через 1 месяц от начала терапии также в большей степени нормализовалась у пациенток второй группы по сравнению с первой группой (33 и 47% соответственно), а через 2 месяца у пациенток второй группы полностью удалось нормализовать биоценоз влагалища, тогда как в первой группе у 23,3% сохранялось низкое содержание лактобактерий.

EXPERIENCE OF USING PHAGOGYN GEL IN THE THERAPY OF NON-SPECIFIC VULVOVAGINITIS

N.V. Zarochentseva^{1,2}, Yu.M. Belaya¹

¹ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

² M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

For correspondence:

Julia M. Belaya, belajay@yandex.ru

Key words:

nonspecific vulvovaginitis, Femoflor 16, relapse, bacteriophages, Phagogyn

For citation:

Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M. Experience of using Phagogyn gel in the therapy of non-specific vulvovaginitis. Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections. 2022; (3): 48–52. DOI: 10.46393/27826392_2022_3_48

Summary

In Russia, about 25,000 women die each year from infectious-septic complications. Infections previously thought to be harmless or easily manageable in most patients can be considered a real challenge for modern medicine. Conditionally pathogenic microorganisms, along with increased pathogenic properties, are acquiring resistance factors to antimicrobial agents, i.e. antibiotics. Therefore, traditional treatment regimens often become ineffective, which leads to recurrence of the inflammatory process. This article presents the experience of using bacteriophage cocktail in the treatment of nonspecific vulvovaginitis. The available data on the use of phage therapy and phage prophylaxis in obstetrics and gynaecology show the comparability of their therapeutic effects with those of antibiotics.

Objective: to evaluate the efficacy of the bacteriophage cocktail (Phagogyn gel) in the complex treatment of nonspecific vulvovaginitis.

Material and methods. The study was conducted at the GBUZ MO MONIAG. A total of 60 patients with nonspecific vulvovaginitis participated in the study. The patients of the first group (n = 30) received a standard scheme of local anti-inflammatory therapy; the patients of the second group (n = 30) concomitantly with the main scheme of treatment received topical gel with a bacteriophage cocktail (Phagogyn) applied locally in the vulva and the vagina twice a day.

Results. The patients of the second group showed a higher rate (40%) of resolution of the inflammatory process already after 1 month of treatment compared to the patients of the first group, where the normalization of the leucocytic reaction was detected in only 20% of the patients. The lactoflora after 1 month from the start of the treatment was also normalized to a greater extent in the patients of the second group than in the first (33% and 47% respectively); after 2 months, the patients of the second group completely normalized the vaginal biocenosis, whereas 23.3% of the first group still had a low lactobacillus level.

Инфекционная патология женских половых органов является наиболее актуальной проблемой акушерства, гинекологии и перинатологии, ведь именно с ней связаны воспалительные заболевания гениталий, привычное невынашивание беременности, бесплодие, хронические тазовые боли, внутриутробная инфекция плода и новорожденного [1, 2]. Нарушение состава нормальной микрофлоры, сопровождающееся повышением колонизации слизистых оболочек условно-патогенными микроорганизмами, возникает на фоне различных экзогенных и эндогенных изменений: иммунодефицитных состояний, гормональных нарушений, инфекционных и неинфекционных заболеваний, сахарного диабета, эндокринопатии, инородных тел, пороков развития, применения спермицидных препаратов, антибиотиков. Основным фактором, способствующим развитию вульвовагинита, считается нерациональное, частое или длительное применение системных антибактериальных препаратов, приводящее к разрушению физиологической биопленки и снижению количества лактобацилл во влагалище. Кроме того, развитию вульвовагинита могут способствовать:

- частое использование местных антисептиков, применение местных контрацептивов;
- длительное применение гормональных препаратов;
- поведенческие и гигиенические привычки (ношение синтетического белья, непрерывное использование гигиенических прокладок, сидячий образ жизни, использование щелочных средств при гигиене наружных половых путей);
- несбалансированное питание, неблагоприятная окружающая среда, нарушение режима питания и труда;
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта;
- иммунодефицитные состояния (хронический стресс, авитаминоз, ВИЧ и др.);
- тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет, аутоиммунные, онкологические заболевания и т.п.).

Этиологическая структура воспалительных заболеваний половых органов женщины крайне разнообразна. Спектр возбудителей включает в себя десятки видов всех классов микроорганизмов – бактерии, вирусы, простейшие и грибы [3]. С одной стороны, воспалительный процесс может сопровождаться более тяжелым

Бактериофаги – вирусы, избирательно поражающие бактерии: каждый вид бактериофагов активен только в отношении определенного вида бактерий и нейтрален в отношении других видов.

В клинической практике используются бактериофаги, которые уничтожают патогенные бактерии, не нарушая нормофлору человека и не взаимодействуя с его органами и системами.

Это позволяет применять их у всех категорий пациентов (включая новорожденных, беременных и кормящих женщин)

и длительным течением, частыми рецидивами, развитием восходящей инфекции, а с другой – способен протекать бессимптомно вплоть до развития осложнений, что создает определенные трудности при постановке диагноза и выборе терапии. В клинической картине смешанных инфекций доминирующую роль играют условно-патогенные микроорганизмы и анаэробы-бактероиды. Специалисту важно помнить, что рациональное и эффективное лечение воспалительных заболеваний женских половых органов представляет непростую, но чрезвычайно актуальную задачу. Трудности терапии инфекционных вульвовагинитов смешанной этиологии связаны с необходимостью проведения тщательного бактериологического исследования; сложностью выбора препарата, так как лечение должно быть комплексным и направленным на все виды возбудителей; необходимостью не только подавления патогенной флоры, но и восстановления нормальной флоры влагалища. А неправильно разработанная стратегия терапии приводит к развитию аутоиммунной патологии и хронизации воспалительных заболеваний. Особо актуальна проблема антибиотикорезистентности и частых рецидивов вульвовагинита [4].

В последнее время стало понятно, что без использования современных достижений фундаментальной и клинической микробиологии решить проблему инфекционной патологии практически невозможно. Успехи в области молекулярной и биохимической вирусологии связаны с раскрытием стратегии вирусного генома, выявлением особенностей биосинтеза облигатных для бактерий паразитов – бактериофагов. Бактериофаги (с древнегреч. «пожиратели бактерий») – вирусы, избирательно поражающие бактерии: каждый вид бактериофагов активен только в отношении определенного вида бактерий и нейтрален в отношении других видов. В клинической практике используются бактериофаги, которые уничтожают патогенные бактерии, не нарушая нормофлору человека и не взаимодействуя с его органами и системами. Это позволяет применять их у всех категорий пациентов (включая новорожденных, беременных и кормящих женщин) как эффективное и без-

опасное антибактериальное средство профилактики и терапии, а также в комбинации с антибиотиками [5]. Особую актуальность имеет профилактическое применение бактериофагов в тех случаях, когда клинические признаки бактериального инфицирования отсутствуют, но существует риск их появления. В результате применения бактериофагов уничтожаются патогенные бактерии, поддерживается нормальный баланс микрофлоры. Кроме литического действия, бактериофаги стимулируют факторы специфической и неспецифической иммунной защиты: активируют фагоцитоз, активность нейтрофилов, повышают уровень Т-лимфоцитов, что предупреждает хронизацию воспалительного процесса и его рецидивирование. Основное преимущество бактериофагов перед антибиотиками заключается в высокой скорости и высокой специфичности их действия: бактериальный вирус обладает тропностью только к «своему» определенному виду бактерий, не затрагивая при этом представителей нормальной микрофлоры и не угнетая физиологический микробиоценоз. Один из таких примеров – препарат отечественного производства Фагогин, который содержит комплекс из 67 видов бактериофагов из коллекции ООО НПЦ «Микромир», подавляющих рост актуальных штаммов патогенных бактерий: *Bacillus cereus*, *Cutibacterium acnes* (по старой номенклатуре *Propionibacterium acnes*), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus succinus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium* (по старой номенклатуре *Streptococcus* группы D), *Enterobacter kobai*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter freundii*. Опыт эффективного применения геля Фагогин в акушерско-гинекологической практике отражен в нескольких отечественных исследованиях [6–8].

Цель исследования – оценить эффективность применения комплекса бактериофагов (гель Фагогин) в комплексном лечении неспецифического вульвовагинита.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. Обследованы 60 пациенток в возрасте 18–45 лет с жалобами на рецидивирующие патологические выделения из половых путей и установленным диагнозом «неспецифический вульвовагинит». На первом визите изучены жалобы пациенток, гинекологический анамнез, проведен забор мазков для микроскопического исследования содержимого шейки матки и влагалища, а также ПЦР для видовой идентификации микроорганизмов (Фемофлор 16). На втором визите по результатам обследования пациенткам назначена терапия. Пациентки первой группы получали местное лечение комплексным противовоспалительным препаратом во влагалище в течение 7 дней с последующей дотацией суппозиториями с лактобактериями в течение 14 дней.

Препарат российского производства Фагогин содержит комплекс из 67 видов бактериофагов, подавляющих рост актуальных штаммов патогенных бактерий. Опыт эффективного применения геля Фагогин в акушерско-гинекологической практике отражен в нескольких отечественных исследованиях

Пациентки второй группы параллельно с лечением и далее в течение месяца использовали гель Фагогин во влагалище и на кожу вульвы после гигиенических процедур 2 раза в день. На третьем визите через 14 дней проводилась оценка клинической картины согласно жалобам пациенток и при необходимости коррекция терапии. На четвертом и пятом визитах через 1 и 2 месяца соответственно проведены контроль мазков и оценка клинической картины.

Эффективность лечения оценивалась по субъективным и объективным критериям. Субъективные критерии включали жалобы на выделения из половых путей, резкий запах выделений, дискомфорт, жжение. К объективным критериям относились клинические признаки воспаления слизистой вульвы, влагалища, влагалищной порции шейки матки (гиперемия, отечность, ранимость сосудов при взятии мазков, патологические выделения), лабораторные показатели при микроскопии мазка (повышенный уровень лейкоцитов в поле зрения (более 20)), достижение нормоценоза по результатам ПЦР в реальном времени, а также частота рецидивов через 1 и 2 месяца от начала лечения.

Для статистической обработки данных использовалась компьютерная программа IBM SPSS Statistics v. 26. Описательная статистика используемых для характеристики групп наблюдения качественных переменных представлена абсолютными значениями и процентными показателями. Для межгрупповых сравнений использовался критерий χ^2 Пирсона. Уровнем статистической значимости для отвержения нулевых гипотез считали $p < 0,05$.

Результаты

При сборе анамнеза все пациентки отметили от 2 до 6 рецидивов патологических выделений в год, которые проявлялись через 2–4 месяца после окончания лечения. Большинство пациенток (81,7%) в прошлом получали противовоспалительную терапию без определения возбудителя и второго этапа терапии – дотации зубиотиков.

Все пациентки обеих групп жаловались на обильные патологические выделения из половых путей, зуд, дискомфорт в области вульвы, а также резкий запах выделений. При получении первых результатов исследования воспалительный тип мазка диагностирован у (56,7%) пациенток первой группы и 15 (50%) пациенток второй группы. Ключевые клетки обнаружены у 14 (46,7%) женщин первой группы и 16 (53,3%) пациенток второй группы. Гонококки и трихомонады не были обнаружены ни у одной пациентки в обеих группах (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика микроскопии мазков в начале исследования в группах сравнения

Показатель	1-я группа (n = 30)			2-я группа (n = 30)	
	p	абс.	%	абс.	%
Повышенное количество лейкоцитов (более 30 в поле зрения)	0,796	17	56,7	15	50
Ключевые клетки	0,606	14	46,7	16	53,3
Gonorrhea	–	0	–	0	–
Trichomonas vaginalis	–	0	–	0	–

По результатам ПЦР-диагностики мазков (Фемофлор 16) установлено, что у большинства пациенток (96,7% в первой группе и 90% во второй группе) дисбиотические нарушения носили смешанный характер, концентрация условно-патогенных микроорганизмов превышала допустимую. Выраженный дисбиоз обнаружен у 60% пациенток первой группы и 46,7% женщин второй группы, умеренный дисбиоз установлен у 40% исследуемых первой группы и 53,3% пациенток второй группы. Нормальное количество *Lactobacillus* spp. было у 30% пациенток первой группы и 36,7% женщин второй группы.

Через 14 дней, на третьем визите, снижение выраженности симптомов (уменьшилось количество выделений, купирован дискомфорт и зуд вульвы) отметили 80% пациенток первой группы и 93% обследованных второй группы. Рекомендованная ранее терапия была продолжена.

Через месяц от начала лечения (четвертый визит) проведена оценка клинического течения заболевания и результатов лабораторного обследования (микроскопия мазка и ПЦР в реальном времени – Фемофлор 16). По результатам микроскопического исследования воспалительный тип мазка диагностирован у 36,7% (n = 11) пациенток первой группы и 10% (n = 3) пациенток второй группы. Ключевые клетки обнаружены у 16,7% (n = 5) женщин первой группы и 6,7% (n = 2) пациенток второй группы. Гонококки и трихомонады не были обнаружены ни у одной пациентки в обеих группах (табл. 2).

Через 2 месяца от начала лечения (пятый визит) проведена окончательная оценка клинического течения заболевания и результатов лабораторного обследования (микроскопия мазка и ПЦР в реальном времени – Фемофлор 16). По результатам микроскопического исследования, воспалительный тип мазка остался у 5 (16,7%) пациенток первой группы и не определялся у пациенток второй группы. Ключевые клетки не были обнаружены ни у одной пациентки в обеих группах (табл. 3).

Доля пациенток с нормальным содержанием *Lactobacillus* spp. в первой группе через 1 месяц составила 63,3% (n = 19), а через 2 месяца – 76,7% (n = 23). Им было рекомендовано продолжить применение препаратов с лактобактериями еще 14 дней. Во второй группе через 1 месяц нормальное количество *Lactobacillus* spp. обнаружено у 80% пациенток (n = 24), а через 2 месяца – у 100% (n = 30) пациенток (рис. 1).

Таблица 2. Характеристика микроскопии мазков до начала лечения и через месяц в группах сравнения

Показатель	1-я группа (n = 30), %			2-я группа (n = 30), % + Фагогин	
	p	До лечения	Через 1 месяц от начала лечения	До лечения	Через 1 месяц от начала лечения
Повышенное количество лейкоцитов	0,095	56,7	36,7	50	10
Ключевые клетки	0,228	46,7	16,7	53,3	6,7
Gonorrhea	–	–	–	–	–
Trichomonas vaginalis	–	–	–	–	–

Таблица 3. Характеристика микроскопии мазков в начале исследования, через 1 и 2 месяца от начала лечения в группах сравнения (изменения между группами имеют статистически значимый характер, разница p более 0,005)

Показатель	1-я группа (n = 30), %			2-я группа (n = 30), % + Фагогин		
	До лечения	Через 1 месяц от начала лечения	Через 2 месяца от начала лечения	До лечения	Через 1 месяц от начала лечения	Через 2 месяца от начала лечения
Повышенное количество лейкоцитов	56,7	36,7	16,7	50	10	0
Ключевые клетки	46,7	16,7	0	53,3	6,7	0
Gonorrhea	0	0	0	0	0	0
Trichomonas vaginalis	0	0	0	0	0	0



Рис. 1. Доля пациенток с нормальным содержанием *Lactobacillus* spp. в начале исследования и через 1 и 2 месяца после лечения (изменения между группами имеют статистически значимый характер, разница p более 0,005)



Рис. 2. Доля пациенток с нормальным содержанием условных патогенов в начале исследования и через 1 и 2 месяца после лечения (изменения между группами имеют статистически значимый характер, разница p более 0,005)

Мониторинг состояния влагалищной среды на фоне терапии показало, что снижение уровня бактериальной массы условных патогенов произошло уже через 1 месяц именно у пациенток второй группы: значительно снизилось количество микробных агентов, уровень которых ранее превышал референсные значения, по сравнению с пациентками первой группы. Через 2 месяца эта тенденция сохранилась и у 100% пациенток второй группы выявлен абсолютный нормоценоз по сравнению с 83,3% пациенток первой группы (рис. 2).

Клинически на четвертом визите 100% пациенток второй группы отметили значимое улучшение самочувствия, отсутствие дискомфорта при половом акте. При осмотре в зеркалах признаков воспаления не обнаружено.

Закключение

Полученные результаты убеждают нас в необходимости комплексного подхода к пациенткам с патологическими выделениями из половых путей. Опыт показал, что применение бактериофагов в гинекологической практике позволяет добиться лучшего результата в лечении неспецифического вульвовагинита, сокращает сроки выздоровления, более эффективно нормализует состав микробиоты влагалища по сравнению с классической схемой терапии. Учитывая, что бактериофаги являются одними из самых мощных антимикробных агентов, существующих в природе, совершенствование фаготерапии позволяет обеспечить новый подход к лечению с целью преодолеть последствия антибиотикорезистентности бактерий и вернуть под врачебный контроль заболевания, вызванные бактериальными патогенами.

Литература

1. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1200 с.
2. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 704 с.
3. Европейское руководство по ведению больных с патологическими выделениями из влагалища, совместно с ВОЗ, 2011.
4. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Geneva, 2014.
5. Принципы использования бактериофагов для борьбы с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Методические рекомендации. М., 2014.
6. Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Чурганова А.А. Альтернатива антибиотикотерапии в акушерстве и гинекологии. РМЖ. Акушерство и гинекология. 2015; (1): 14–18.
7. Додова Е.Г., Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Постантибиотиковая эра: бактериофаги как лечебная стратегия. Медицинский совет. 2015; (11): 49–53.
8. Степанова Н.Р., Геворкян М.А. Бактериофаги: аспекты применения в акушерстве и гинекологии. Медицинский совет. 2015; (9): 10–14.



микромир



СГР № KZ.16.01.79.001.E.003055.10.13 от 30.10.2013 г., ТР ТС 009/2011

Гель с бактериофагами
для нормализации микрофлоры
интимной области

Фагогин

Способствует подавлению роста патогенных бактерий и нормализации микрофлоры интимной области.

Способствует предотвращению развития бактериальных инфекций и воспалительных заболеваний органов интимной зоны, при травмах, инфекциях мочеполовых путей, бактериальных осложнениях в урологии, акушерстве и гинекологии.

Является эффективным в комплексной терапии: вагинита, бактериального вагиноза, цервицита, неспецифического экзо- и эндоцервицита, посткоитального цистита, при хирургических вмешательствах, в послеоперационном и послеродовом периоде.