

На правах рукописи

Подгорная Анна Валерьевна

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ВЛАГАЛИЩА И
ПРОФИЛАКТИКА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

3.1.4. – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

**Махмутходжаев
Алишер Шавкатович**

Официальные оппоненты:

кандидат медицинских наук, доцент, доцент
кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А.
Ушаковой федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Кемеровский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

**Марочко
Татьяна Юрьевна**

доктор медицинских наук, доцент, профессор
кафедры акушерства и гинекологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

**Макаров
Константин Юрьевич**

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.068.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте <https://www.ssmu.ru/ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Мустафина Лилия Рамильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Бактериальный вагиноз (БВ) встречается у 7–65 % беременных и является значимой причиной перинатальных осложнений, среди которых невынашивание, преждевременные роды, внутриутробные инфекции, гнойно-септические осложнения (Хасиева А.Б., 2015; Baldwin E.A. et al., 2015; Kairys N. et al., 2018; Sabour S. et al., 2018; Yu F., 2018). В случаях рецидивирующего течения БВ в период беременности риск осложнений гестации значительно увеличивается (Березовская Е.С. и др., 2013; Barbieri, R.L., 2013; Bilardi J.E. et al., 2013; Miller M., 2014).

В настоящее время точные механизмы развития рецидивов БВ, а также вопросы, связанные с ведением беременных с рецидивирующим течением заболевания не решены.

К методам профилактики рецидивов БВ относятся использование препаратов кислот, пре- и пробиотиков, а так же средств, оказывающие иммуномодулирующее действие (Балан В.Е. и др., 2017; Муртазина З.А. и др., 2017; Gaspar C. et al., 2018; Nakimi S. et al., 2018; McMillan A. et al., 2018).

Несмотря на важную роль неспецифической защиты в поддержании биоценоза влагалища, исследований с использованием препаратов интерферона во время беременности для профилактики рецидивов бактериального вагиноза проводилось недостаточно (Назаренко Л.Г. и др., 2013). Изучение процессов, лежащих в основе рецидивирования бактериального вагиноза у беременных, и разработка на основе полученных знаний методов профилактического лечения является актуальной задачей.

Степень разработанности проблемы. В результате большого количества исследований, в которых изучали роль бактериального вагиноза во время беременности, выявлено увеличение частоты осложнений, таких как преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, послеродовой эндометрит, неонатальный сепсис, респираторный дистресс-синдром новорожденных (Dingens A.S. et al., 2016; Vaqui A.H. et al., 2018; Hu

С.У. et al., 2018). При этом изменения в биоценозе влагалища, способные играть патогенетическую роль в развитии осложнений беременности, находятся в процессе изучения. В работах зарубежных и российских авторов показано, что развитие БВ сопровождается увеличением относительного количества анаэробов на фоне снижения концентрации лактобацилл, активацией цитокинового звена и снижением активности антимикробного компонента неспецифической защиты влагалища (Хасиева А.Б., 2015; Nelson D.V. et al., 2015; Salinas A.M. et al., 2018; Sierra L.J. et al., 2018). На основании этих исследований были предложены методы профилактического лечения БВ во время беременности (Назаренко Л.Г. и др. 2013; Хаютин Л.В. и др., 2016; Карапетян Т.Э. и др., 2017).

В то же время большинство работ по изучению изменений биоценоза влагалища у беременных с БВ проводились во время рецидива заболевания. Исследований отдельных компонентов неспецифической защиты влагалища в межрецидивный период выполнено недостаточно, что ограничивает возможности в создании новых методов профилактики и лечения.

Разработка методов профилактического лечения беременных с рецидивирующим БВ в период ремиссии позволит уменьшить частоту возникновения рецидивов заболевания и, тем самым, снизить риск осложнений беременности.

Цель исследования. Выявить особенности неспецифической защиты влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом для профилактики рецидивов заболевания и улучшения акушерских исходов.

Задачи исследования.

1. Сравнить особенности бактериального, цитокинового и антимикробного звеньев неспецифической защиты влагалища у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом и здоровых беременных.

2. Изучить особенности бактериального, цитокинового и антимикробного звеньев неспецифической защиты влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом на фоне профилактического

лечения с использованием препарата рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b.

3. Оценить влияние профилактического лечения с использованием препарата рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b на частоту рецидивов бактериального вагиноза.

4. Изучить влияние профилактического лечения с использованием препарата рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b на течение и исходы беременности у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом.

Научная новизна. В результате проведенной работы получены новые данные о характере бактериального, цитокинового и антимикробного компонентов неспецифической защиты влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом. Изучены связи между микрофлорой, уровнем цитокинов и β -дефензина-2 во влагалище. Показана роль отдельных звеньев неспецифической защиты в формировании биоценоза влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом в период ремиссии.

В работе впервые изучено влияние профилактической терапии рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b на бактериальный состав, состояние антимикробной защиты влагалища и на течение бактериального вагиноза у беременных. Изучены течение и исходы беременности у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом при использовании профилактической терапии рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b в сравнении со здоровыми беременными.

Теоретическая и практическая значимость. В работе показано значение состояния бактериального, цитокинового и антимикробного звеньев неспецифической защиты влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом для рецидивов заболевания, течения и исходов беременности. Продемонстрирована важность оценки бактериального и антимикробного звеньев неспецифической защиты влагалища для выявления

пациенток группы риска по рецидивированию бактериального вагиноза и развитию осложнений беременности, ассоциированных с ним. Предложен эффективный метод лечения рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b беременных для профилактики рецидивов бактериального вагиноза и улучшения исходов беременности.

Методология и методы исследования. Для решения поставленных задач в исследование включены 120 беременных, в том числе 80 пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом, 40 (50 %) из которых получали профилактическое лечение препаратом рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b. Остальные 40 женщин с БВ наблюдались согласно стандартным процедурам обследования. Контрольную группу составили 40 здоровых беременных. В качестве методов исследования применяли общеклинические и аппаратные способы оценки течения беременности, родов и послеродового периода, лабораторные методы диагностики бактериального вагиноза, микробного состава влагалища, определения уровня антимикробного пептида (β -дефензина-2 – HBD-2), интерферона-гамма (ИНФ- γ), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10) в содержимом влагалища, статистический анализ данных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Изменения неспецифической защиты влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом в период ремиссии характеризуются преобладанием лактобактерий вида *iners* и анаэробов видов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium*, на фоне снижения локальной продукции HBD-2, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, что ассоциировано с увеличением риска развития рецидива заболевания и частоты акушерских осложнений.

2. Проведение профилактического лечения у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом препаратом рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b способствует нормализации

бактериального, цитокинового и антимикробного компонентов неспецифической защиты влагалища, что позволяет статистически значимо снизить частоту рецидивов заболевания (ОШ = 5,29; 95 % ДИ 1,26–20,53, $p = 0,03$) и акушерских осложнений.

Степень достоверности и апробация. Достоверность результатов диссертационной работы обеспечивается достаточным объемом наблюдений, использованием современных методов исследования и статистической обработкой данных.

Материалы диссертации представлены на IX международной научно-практической конференции «Topical areas of fundamental and applied research IX» (США, 2016), X международной научно-практической конференции «Fundamental and applied sciences today X» (США, 2016), Международной научной конференции перспективных разработок молодых ученых (Курск, 2016), III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2017).

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных результатов диссертаций.

Основное содержание работы

Материал и методы исследования

Проведено проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование 120 женщин, вставших на учет по беременности в женских консультациях ОГАУЗ «Родильного дома им. Н.А. Семашко» и ООО «Центра перинатального здоровья» города Томска в период с 2016 по 2018 года.

Критериями включения являлись срок гестации 13 – 20 недель, информированное согласие на участие в исследовании, наличие рецидивирующего бактериального вагиноза в фазе ремиссии, отсутствие указаний на проведение терапии препаратами интерферона и его индукторов с момента наступления данной беременности. Диагноз бактериального вагиноза устанавливался при наличии трех из четырех признаков Амсея: 1) гомогенные выделения из влагалища при отсутствии признаков воспаления; 2) рН вагинального содержимого более 4,5; 3) положительный аминный тест («рыбный» запах при смешивании влагалищного отделяемого с 10 % КОН); 4) «ключевые» клетки при микроскопии мазка из влагалища. Диагноз рецидивирующего бактериального вагиноза устанавливался при наличии не менее трех эпизодов в течение года, один из которых произошел в период настоящей беременности. Ремиссией считали отсутствие клинических и лабораторных признаков бактериального вагиноза спустя не менее две недели после лечения последнего рецидива.

В исследование не вошли беременные с наличием инфекций, передающихся половым путем, генитальными кондиломами, воспалительным процессом половых путей, клиническими проявлениями вульвовагинального кандидоза, заболеваниями и состояниями, которые способны оказывать значимое независимое влияние на исходы беременности, среди которых истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), бессимптомная бактериурия,

тяжелые экстрагенитальные заболевания, аномалии развития матки, привычное невынашивание, предлежание плаценты, многоплодие, гепатит В и С, ВИЧ, сифилис, а также при беременности, наступившей после вспомогательных репродуктивных технологий, преждевременные роды, пороки развития плода при предыдущих беременностях и родах.

Включенные в исследование пациентки составили три группы наблюдения. Группа 1 (n = 40) – беременные с рецидивирующим бактериальным вагинозом в стадии ремиссии, которым назначалась профилактическая терапия препаратом рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b. Группа 2 (n = 40) – беременные с рецидивирующим бактериальным вагинозом в состоянии ремиссии без профилактического лечения. Группа 3 (n = 40) – здоровые беременные.

Проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, жалоб, общеклинический осмотр, акушерское обследование, гинекологический осмотр. В работе выполняли аминный тест и рН-метрию влагалищного содержимого, микроскопическое исследование отделяемого из заднего свода влагалища и с шейки матки, качественную и количественную оценку анаэробной и лактобациллярной флоры влагалища методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), определение уровней β -дефензина-2, ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в содержимом влагалища методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Все беременные проходили стандартное обследование согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 года № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Забор материала для оценки биоценоза и факторов неспецифической защиты влагалища осуществлялся трижды у беременных с рецидивирующим БВ (в 13 – 20, 16 – 23 и 33 – 34 недели) и дважды у здоровых беременных (в сроке 13 – 20 и 33 – 34 недели). Женщины, вошедшие в группу 1, на

следующий день после рандомизации начинали лечение рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b (Генферон Лайт) в режиме по 1 суппозиторию (250 000 МЕ) интравагинально 2 раза в день в течение 10 дней. На второй визит женщины, составившие первую и вторую группы наблюдения, являлись спустя 24 дня от первого визита (16 – 23 недели гестации). Повторный курс профилактического лечения препаратом рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b начинали пациентки первой группы по указанной выше схеме в сроке 30 недель.

Изучение биоценоза влагалища осуществляли посредством ПЦР с помощью тестов «Фемофлор-16» (производитель ООО «НПО ДНК-Технология», РУФСР 2009/04663, патент № 2362808 от 13.02.08). Для определения HBD-2 во влагалищном содержимом использовали наборы ELISA фирмы «БиоХимМак» для твердофазного ИФА. Определение концентрации цитокинов производили способом ИФА с применением тест систем ООО «Цитокин» (Россия). Все используемые в работе методы выполнялись строго в соответствии с протоколом исследования.

Статистические методы исследования. Анализ полученных данных проводился с помощью лицензионной программы Statistica 10,0 (StatSoft, USA). Для характеристики и сравнения количественных переменных применялось среднее со стандартным отклонением – $M (SD)$, медиана и интерквартильный интервал ($Me [Q25 - Q75]$), Т-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, дисперсионный анализ ANOVA, парный Т-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона, Фридмана. Сравнение качественных переменных осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона, Мак-Немара, Кохрана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В настоящей работе обследовано 120 беременных в сроке гестации 13 – 20 недель ($14,8 \pm 2,1$ недель). Средний возраст женщин на момент включения в исследование составил $26,2 \pm 4,5$ года (от 19 до 35 лет). Статистически значимо пациентки исследуемых групп по возрасту не различались.

Группы были сопоставимы по количеству перво- и повторнобеременных, частоте аборт, выкидышей и операции кесарева сечения в анамнезе. При анализе гинекологического анамнеза статистически значимых различий по частоте заболеваний между беременными трех групп получено не было. До наступления настоящей беременности у женщин в первой и второй группах имели место от 3 до 7 эпизодов бактериального вагиноза в течение года, предшествующего настоящей беременности. В отличие от пациенток указанных групп, среди беременных третьей группы были отмечены единичные случаи бактериального вагиноза в анамнезе ($n = 3$). Анализ факторов риска бактериального вагиноза (количество половых партнеров в течение последнего года, частота применения локальных спермицидов и антибактериальных пероральных препаратов, спринцевание влагалища, курение) не выявил статистически значимых различий между женщинами трех групп ($p = 0,67$).

Неспецифическая защита влагалища у беременных во втором триместре гестации (13 – 20 недель)

Изучение биоценоза влагалища до начала профилактического лечения показало присутствие одного или двух критериев бактериального вагиноза у 35 (88 %, $p < 0,001$) беременных в каждой из первых двух групп в отличие от здоровых женщин, у которых наблюдались только единичные случаи изолированного повышения рН, наличия ключевых клеток и положительного аминного теста.

Анализ качественного и количественного состава бактериальной флоры влагалища показал снижение ОБМ, сокращение числа лактобактерий и увеличение доли бактерий видов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, *Sneathia*,

Leptotrihia, *Fusobacterium* у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом в сравнении со здоровыми беременными (таблица 1).

Таблица 1 – Общая бактериальная масса, содержание лактобактерий и анаэробных микроорганизмов во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (13 – 20 недель)

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
Общая бактериальная масса, Lg10	7,00 ± 0,56	7,02 ± 0,37	7,61 ± 0,25	<0,001
<i>Lactobacillus</i> spp., Lg10	6,68 ± 0,52	6,72 ± 0,32	7,56 ± 0,24	
<i>L. crispatus</i> , Lg10	5,83 ± 1,28	5,49 ± 1,23	7,49 ± 0,23	
<i>L. iners</i> , Lg10	6,23 ± 0,85	6,35 ± 0,80	4,30 ± 0,87	
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veilonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp., LgN – LgОБМ [#]	- 0,77 ± 0,44	- 0,72 ± 0,34	- 3,63 ± 0,67	
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrihia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp., LgN – LgОБМ [#]	- 0,86 ± 0,24	- 0,82 ± 0,39	- 3,64 ± 0,73	
Примечания				
1 (здесь и в таблицах 2, 3) p – статистическая значимость различий при сравнении между группами пациенток с БВ и здоровыми беременными (группа 3).				
2 (здесь и в таблице 4) [#] LgN – LgОБМ – относительное число отдельных видов бактерий, получаемое путем вычисления разницы десятичных логарифмов между значениями группы микроорганизмов и общей бактериальной массы.				

Оценка содержания исследуемых цитокинов и антимикробного пептида во влагалище выявила более высокие концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, НВD-2 у здоровых беременных в сравнении с женщинами с рецидивирующим бактериальным вагинозом (таблица 2).

Таблица 2 – Содержание цитокинов и антимикробного пептида во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (13 – 20 недель), Me [25 % – 75 %][#]

Показатели, пг/мл	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	---

ИЛ-1 β	18,1 [0 – 58,1]	17,8 [0 – 66,7]	104,5 [46,8 – 136,5]	<0,001
ИЛ-6	0 [0 – 12,9]	2,2 [0 – 6,8]	19,6 [0 – 31,1]	0,02
ИЛ-10	14,0 [0 – 41,8]	6,9 [0 – 25,2]	35,9 [0 – 63,2]	0,02
HBD-2	441,5 [0 – 758,0]	0 [0 – 692,0]	1409,5 [312,0 – 1709,5]	<0,001
Примечание (здесь и в таблице 3, 5) – # – Me – медиана, 25 % – нижний квартиль, 75 % – верхний квартиль.				

Анализ относительного содержания лактобацилл во влагалище показал, что в отличие от здоровых беременных у 32 (80 %) женщин в группе 1 и у 33 (83 %) пациенток в группе 2 присутствовал умеренный дисбиоз ($p < 0,001$). При этом у беременных с БВ состояние нормоценоза характеризовалось преобладанием *L. crispatus* ($p = 0,04$) и повышенным содержанием ИЛ-1 β ($p < 0,001$), ИНФ- γ ($p = 0,04$), ИЛ-6 ($p < 0,001$), HBD-2 ($p < 0,001$). В то время как при дисбиозе наблюдалось высокое содержание *L. iners* в комбинации с анаэробами ($p = 0,04$).

Таким образом, у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом в период ремиссии, несмотря на отсутствие жалоб, сохраняется потенциальный риск для рецидива заболевания, что демонстрируется снижением концентрации лактобактерий, ростом количества отдельных видов анаэробных микроорганизмов и развитием умеренного дисбиоза. Данные процессы, возможно, связаны с особенностями функционирования различных звеньев неспецифической защиты влагалища, что проявляется недостаточной продукцией про- и противовоспалительных цитокинов и HBD-2.

Неспецифическая защита влагалища у беременных после профилактического лечения (16 – 23 недели и 33 – 34 недели)

На следующем этапе нашего исследования проводился анализ лабораторных характеристик микроценоза влагалища, бактериального, цитокинового и антимикробного компонентов неспецифической защиты влагалища после профилактического лечения интерфероном альфа-2b.

Проводимое в работе профилактическое лечение ни в одном случае не вызвало нежелательных явлений и не вынудило женщин прекратить применение препарата.

Микробиота влагалища у пациенток после профилактического лечения характеризовалась более высокими показателями ОБМ, общего количества лактобацилл, *L. crispatus* и меньшим количеством бактерий видов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium* в сравнении с женщинами без терапии (таблица 4).

Таблица 4 – Общая бактериальная масса, содержание лактобактерий и анаэробных микроорганизмов во влагалище у беременных исследуемых групп после профилактического лечения (33 – 34 недели)

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)
Общая бактериальная масса, Lg10	7,47 ± 0,27 p<0,001	7,31 ± 0,34 p<0,001 p ¹ = 0,03	7,67 ± 0,22
<i>Lactobacillus</i> spp., Lg10	7,24 ± 0,33 p<0,001	7,03 ± 0,40 p<0,001 p ¹ = 0,01	7,66 ± 0,21
<i>L. crispatus</i> , Lg10	7,14 ± 0,69 p<0,001	6,36 ± 0,95 p<0,001 p ¹ = 0,003	7,64 ± 0,18
<i>L. iners</i> , Lg10	6,66 ± 0,94 p<0,001	6,73 ± 0,82 p<0,001 p ¹ = 0,69	4,56 ± 0,65
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veilonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp., LgN – LgОБМ	-0,87 ± 0,21 p<0,001	-0,73 ± 0,21 p<0,001 p ¹ = 0,01	-3,64 ± 0,57
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrihia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp., LgN – LgОБМ	-0,99 ± 0,35 p<0,001	-0,78 ± 0,13 p<0,001 p ¹ = 0,004	-3,59 ± 0,59
Примечания (здесь и в таблице 5)			
1 p – статистическая значимость различий при сравнении с группой 3.			
2 p ¹ – статистическая значимость различий при сравнении показателей в группах 1 и 2.			

Различий в количестве *L. iners* у пациенток, прошедших профилактическое лечение и у женщин без терапии, выявлено не было. При

этом в группе пациенток после применения препарата интерферона альфа-2b сравнение показателей до и после лечения показало увеличение частоты случаев нормоценоза и доминирования *L. crispatus*, в отличие от женщин без профилактического лечения, у которых преобладала *L. iners*.

Исследование уровня цитокинов и антимикробного пептида в третьем триместре выявило более высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-10, HBD-2 у женщин с рецидивирующим БВ, получавших профилактическое лечение, в сравнении с пациентками, у которых не использовали интерферон (таблица 5).

Таблица 5 – Содержание цитокинов и антимикробного пептида во влагалище у беременных после профилактического лечения (33 – 34 недели), Ме [25 % – 75 %]

Показатели, пг/мл	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)
ИЛ-1 β	72,7 [25,5 – 98,6] p = 0,02	29,5 [0 – 90,8] p<0,001 p ¹ = 0,05	101,6 [54,8 – 140,9]
ИЛ-6	3,2 [0 – 23,3] p = 0,04	3,2 [0 – 6,4] p<0,001 p ¹ = 0,13	19,0 [2,6 – 31,9]
ИЛ-10	16,0 [0 – 43,2] p = 0,11	10,4 [0 – 24,6] p = 0,002 p ¹ = 0,02	42,4 [0 – 57,3]
HBD-2	783,0 [255,5 – 992,0] p<0,001	200,0 [0 – 744,5] p<0,001 p ¹ <0,001	1440,0 [502,5 – 1628,5]

Таким образом, интерферонотерапия у беременных с РБВ способствует изменениям бактериального состава влагалища. При этом наблюдается переход бактериального сообщества с доминированием *L. iners* в сообщество с преобладанием *L. crispatus*, характерное для здоровых беременных, что приводит к восстановлению нормоценоза влагалища. Увеличение концентрации *L. iners* на фоне высокого содержания отдельных видов анаэробов приводит к сохранению у многих беременных с РБВ умеренного дисбиоза влагалища, смещению рН влагалищного содержимого в щелочную

сторону и повышению риска рецидивов заболевания. Перечисленные особенности бактериального состава, могут являться следствием генетической предрасположенности к определенным условиям биоценоза, пригодным для жизнедеятельности *L. iners* и анаэробов, что создает условия для рецидивирования бактериального вагиноза. На основании полученных данных можно предположить, что усиление синтеза как про-, так и противовоспалительных цитокинов на фоне интерферонотерапии нормализует функцию неспецифической защиты влагалища, в том числе путем стимуляции продукции антимикробного пептида и влияния на микроценоз влагалища.

Результаты сравнительного анализа течения беременности у женщин исследуемых групп

В процессе наблюдения за течением беременности по ультразвуковым, доплерометрическим, кардиотокографическим данным статистически значимой разницы между пациентками с рецидивирующим бактериальным вагинозом и здоровыми беременными не было получено.

В нашем исследовании вне зависимости от срока гестации, угроза преждевременных родов встречалась в 2 раза чаще у беременных с РБВ (n=19), не получавших профилактическое лечение в сравнении с пациентками после интерферонотерапии (n=10) и в 5 раз чаще в сравнении со здоровыми женщинами (n=4) (ОШ = 8,14; 95 % ДИ 2,44 – 27,17, $p < 0,001$ при сравнении со здоровыми женщинами, ОШ = 2,71; 95 % ДИ 1,05 – 7,00, $p = 0,04$ при сравнении с пациентками после профилактического лечения). У беременных с РБВ, не получавших терапию, излитие околоплодных вод наблюдалось в 5 раз чаще в сравнении с пациентками после интерферонотерапии (n=9 и 2 соответственно) и в 8 раз чаще в сравнении со здоровыми женщинами (n=1) (ОШ = 11,32; 95 % ДИ 1,36 – 94,25, $p = 0,07$ при сравнении со здоровыми женщинами, ОШ = 5,52; 95 % ДИ 1,11 – 27,43, $p = 0,02$ при сравнении с

пациентками после профилактического лечения). Укорочение шейки матки зафиксировано в 2,5 раза чаще в сравнении с пациентками после интерферонотерапии (n=15 и 6 соответственно) и в 5 раз чаще в сравнении со здоровыми женщинами (n=3) (ОШ = 7,4; 95 % ДИ 1,94 – 28,25, p = 0,01 при сравнении со здоровыми женщинами, ОШ = 3,40; 95 % ДИ 1,16 – 10,00, p = 0,02 при сравнении с пациентками после профилактического лечения).

Поздние преждевременные роды произошли в 3 раза чаще у пациенток без интерферонотерапии (n=12), в сравнении с женщинами, прошедшими профилактическое лечение (n=4), и в 4 раза чаще, чем у здоровых беременных (n=3) (ОШ = 5,29; 95 % ДИ 1,36 – 20,53, p = 0,01 при сравнении со здоровыми женщинами, ОШ = 3,86; 95 % ДИ 1,12 – 13,26, p = 0,03 при сравнении с пациентками после профилактического лечения). Преждевременный разрыв плодных оболочек встречался в 2,5 раза чаще у пациенток без интерферонотерапии (n=13), в сравнении с женщинами, прошедшими профилактическое лечение (n=5), и в 3 раза чаще, чем у здоровых беременных (n=4) (ОШ = 4,33; 95 % ДИ 1,27 – 14,78, p = 0,01 при сравнении со здоровыми женщинами, ОШ = 3,37; 95 % ДИ 1,07 – 10,61, p = 0,03 при сравнении с пациентками после профилактического лечения). Травмы мягких родовых путей у пациенток без противорецидивной терапии (n=27) встречались практически в 2 раза чаще, чем у рожениц с РБВ после профилактического лечения (n=16) и в 4,5 раза чаще в сравнении со здоровыми женщинами (n=6) (ОШ = 11,77; 95 % ДИ 3,95 – 35,05, p < 0,001 при сравнении со здоровыми женщинами, ОШ = 3,16; 95 % ДИ 1,25 – 7,78, p = 0,01 при сравнении с пациентками после профилактического лечения). В послеродовом периоде эндометрит развился у четверти беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом без профилактического лечения (n=10), что было в 3 раза чаще, чем у пациенток с терапией (n=3) и в 5 раз чаще, чем у здоровых родильниц (n=2) (ОШ = 6,33; 95 % ДИ 1,29 – 31,12, p = 0,01 при сравнении со здоровыми женщинами, ОШ = 4,11; 95 % ДИ 1,04 – 16,30, p = 0,03 при сравнении с пациентками после профилактического лечения).

Не смотря на перечисленные эффекты бактериального вагиноза и интерферонотерапии на течение беременности и родов, в нашей работе не найдено отрицательного влияния заболевания на состояние новорожденных.

Согласно результатам дискриминантного анализа наиболее значимые различия между пациентками с преждевременными и срочными родами вносили такие переменные, как концентрация HBD-2 ($p = 0,03$) и ИЛ-10 ($p = 0,01$) в первой половине беременности. При этом предсказанная принадлежность к группе с преждевременными родами составила 80 %. Дискриминантная функция для предсказания возникновения преждевременных родов у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом представлена в формуле (1).

$$PP = -1,60625 + 0,00142 \times HBD + 0,02344 \times \text{ИЛ10} \quad (1)$$

где PP – преждевременные роды;

HBD – концентрация HBD-2 в первой половине беременности;

ИЛ10 – концентрация ИЛ-10 в первой половине беременности.

При значении менее 6,3718 определяется высокий риск развития преждевременных родов. Чувствительность данного метода составила 75%, специфичность – 90,6%.

Таким образом, у беременных, не прошедших профилактическое лечение препаратом интерферона альфа-2b, статистически чаще встречались такие осложнения родов и послеродового периода как преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, травмы мягких родовых путей, послеродовый эндометрит. Напротив назначение противорецидивного лечения позволяет частоту возникновения перечисленных осложнений.

С целью оценки эффективности профилактического лечения среди женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом был проведен сравнительный анализ частоты повторных эпизодов заболевания в данную беременность и перечисленных выше осложнений.

Согласно нашим результатам рецидивы дисбиоза возникли у каждой пятой пациентки с РБВ и в три раза чаще у женщин без профилактического лечения (ОШ = 5,29; 95 % ДИ 1,26 – 20,53, $p = 0,03$). Микроценоз влагалища у беременных с рецидивами бактериального вагиноза характеризовался повышенными значениями рН влагалищного содержимого ($p < 0,001$), присутствием *L. iners* ($p = 0,03$) и анаэробов *Sneathia* spp., *Leptotrihia* spp., *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp. в высоких концентрациях ($p = 0,01$), на фоне относительно редкого обнаружения *L. crispatus* ($p < 0,001$), причем в небольшой концентрации в первой половине беременности. У пациенток, прошедших профилактическое лечение, не было выявлено различий в содержании *L. crispatus* ($p = 0,97$), *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp. ($p = 0,85$) между женщинами с рецидивами и без них, что подтверждает положительное влияние препарата интерферона на бактериальный состав полового тракта, выражающееся в росте концентрации лактобацилл вида *crispatus* и уменьшении количества отдельных видов анаэробов.

Согласно нашим результатам в первой половине беременности практически у всех пациенток с рецидивами бактериального вагиноза не выявлялся НВД-2 ($p < 0,001$). Различий в содержании во влагалище изученных цитокинов между пациентками с рецидивами и без них получено не было. Данные изменения, скорее всего, свидетельствуют о значительном подавлении антимикробного звена неспецифической защиты влагалища при РБВ у беременных.

На фоне перечисленных особенностей биоценоза полового тракта у беременных повторные эпизоды БВ увеличивали частоту угрожающих и преждевременных родов в 3 и 9 раз соответственно, а также травм мягких родовых путей в 2 раза ($p < 0,001$). В связи с этим пациентки с РБВ представляют группу высокого риска по развитию акушерских осложнений.

С целью выявления возможных факторов, предсказывающих возникновение рецидивов бактериального вагиноза во время беременности,

выполнен дискриминантный анализ. Среди всех иммунных показателей были выделены относительное количество бактерий *Sneathia spp.*, *Leptotrihia spp.*, *Fusobacterium spp.* ($p = 0,002$), *Megasphaera spp.*, *Veilonella spp.*, *Dialister spp.* ($p = 0,02$) и уровень HBD-2 ($p = 0,004$) в первой половине беременности. При этом предсказанная принадлежность к группе с рецидивом составила 86 %. Дискриминантная функция для предсказания возникновения рецидивов у беременных с бактериальным вагинозом представлена в формуле (2).

$$\begin{aligned} \text{Рецидив} = & - 7,7232 + 0,0029 \times \text{HBD} + (-9,7778 \times \text{Sn}) + \\ & + (-14,1178 \times \text{Meg}), \end{aligned} \quad (2)$$

где HBD – концентрация HBD-2 в первой половине гестации;

Sn – относительное количество *Sneathia spp.*, *Leptotrihia spp.*, *Fusobacterium spp.* в первой половине гестации;

Meg – относительное количество *Megasphaera spp.*, *Veilonella spp.*, *Dialister spp.* в первой половине гестации.

При значении менее 9,7093 определяется высокая вероятность развития рецидива заболевания. Чувствительность для данного метода составила 86,7%, специфичность – 85%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение биоценоза влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом позволило получить новые знания о возможных предрасполагающих факторах возникновения заболевания и развития акушерских осложнений. При этом назначение профилактического лечения, включающего рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, приводит к изменению бактериального, цитокинового и антимикробного иммунных компонентов, что в результате снижает риск

рецидивов дисбиоза и осложненного течения беременности, родов и послеродового периода.

ВЫВОДЫ

1. Микробиота влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом в период ремиссии характеризуется более низкой общей бактериальной массой, уменьшением общего числа лактобактерий и *L. crispatus*, на фоне преобладания *L. iners* и высокого уровня анаэробов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium*.

2. У беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом в период ремиссии наблюдается недостаточность неспецифической защиты влагалища, которая проявляется уменьшением продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и HBD-2 в сравнении со здоровыми беременными.

3. Назначение препарата рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b с целью профилактического лечения беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом приводит к увеличению содержания во влагалище *L. crispatus*, снижению количества условно-патогенных анаэробов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium*, увеличению концентрации ИЛ-1 β в 4 раза, ИЛ-10 в 2,5 раза, HBD-2 в 1,8 раз.

4. Использование рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом приводит к снижению частоты повторных эпизодов заболевания (ОШ = 5,29; 95 % ДИ 1,26 – 20,53, $p = 0,03$), угрожающих преждевременных родов (ОШ = 2,71; 95 % ДИ 1,05 – 7,00, $p = 0,04$), преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности (ОШ = 3,37; 95 % ДИ 1,07 – 10,61, $p = 0,03$), поздних преждевременных родов (ОШ = 3,86; 95 % ДИ 1,12 – 13,26, $p = 0,03$), травм мягких родовых путей (ОШ = 3,16; 95 % ДИ

1,25 – 7,78, $p = 0,01$), послеродового эндометрита (ОШ = 4,11; 95 % ДИ 1,04 – 16,30, $p = 0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременным с рецидивирующим бактериальным вагинозом рекомендуется оценивать рН, показатели микробиоты и уровень β -дефензина-2 влагалищного содержимого в первой половине гестации.

2. С целью профилактики рецидивов бактериального вагиноза во время беременности рекомендуется назначать терапию рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b интравагинально по 250000 ЕД дважды в день в течение 10 дней двукратно в сроке 13 – 20 недель и в 30 недель.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ведение беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев, Г.А. Михеенко и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25771>.
2. Неспецифический иммунитет влагалища у беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев, Л.И. Кох и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26028>.
3. Подгорная, А.В. Бактериальное и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 66–69.
4. Подгорная, А.В. Биоценоз влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом на фоне лечения рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – N 13 (3). – С. 211–216. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.211-216.
5. Подгорная, А.В. Влияние беременности на биоценоз влагалища / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – N 11 (3). – С. 113–119. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.
6. Подгорная, А.В. Влияние интерферонотерапии на неспецифический иммунитет влагалища у беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев // Наука молодых – будущее России : сборник научных статей Международной научной конференции перспективных разработок молодых ученых (15–16 декабря 2016 года), в 3-х томах / Юго-Зап. гос. ун-т., А.А. Горохов. – Курск : ЗАО Университетская книга, 2016. – Т. 2. – С. 221–223.
7. Подгорная, А.В. Микрофлора влагалища при бактериальном вагинозе у беременных женщин / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев, Г.А. Михеенко // Современные проблемы

науки и образования. – 2015. – N 6. – С. 212. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23589>

8. Подгорная, А.В. Особенности неспецифического иммунитета влагалища у беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев // Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований : Материалы IX международной научно-практической конференции / Авторы научных статей. – North Charleston, USA : н.-и. ц. «Академический», 2016. – С. 12–14.
9. Подгорная, А.В. Профилактика рецидивов бактериального вагиноза у беременных женщин / А.В. Подгорная // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству : III Общероссийская конференция с международным участием. – Санкт-Петербург: М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017. – С. 63–64.
10. Подгорная, А.В. Профилактическое лечение беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев // Actualscience. – 2016. – Т. 2, N 7. – С. 9–10.
11. Подгорная, А.В. Роль защитных механизмов влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев // Фундаментальные и прикладные науки сегодня : Материалы X международной научно-практической конференции / Авторы научных статей. – North Charleston, USA : н.-и. ц. «Академический», 2016. – С. 40–42.