

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Подгорная Анна Валерьевна

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ВЛАГАЛИЩА И ПРОФИЛАКТИКА
БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Махмутходжаев А.Ш.

Томск 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Бактериальный вагиноз у беременных	11
1.1.1 Особенности течения беременности и родов на фоне бактериального вагиноза.....	12
1.1.2 Рецидивирующий бактериальный вагиноз у беременных.....	13
1.2 Факторы неспецифической защиты женского репродуктивного тракта.....	14
1.2.1 Анатомический компонент неспецифической защиты женского репродуктивного тракта.....	15
1.2.2 Микробный компонент неспецифической защиты женского репродуктивного тракта.....	15
1.2.3 Иммунный компонент неспецифической защиты женского репродуктивного тракта.....	20
1.2.4 Взаимодействие отдельных звеньев неспецифической защиты репродуктивного тракта у женщин.....	26
1.3 Особенности неспецифической защиты влагалища во время беременности и ее роль в развитии бактериального вагиноза	29
1.3.1 Влияние беременности на компоненты неспецифической защиты влагалища.....	29
1.3.2 Влияние бактериального вагиноза на неспецифическую защиту влагалища.....	32
1.3.3 Особенности неспецифической защиты влагалища у беременных с бактериальным вагинозом.....	36
1.4 Причины рецидивирующего течения бактериального вагиноза.....	39
1.5 Современные подходы в профилактике акушерских осложнений, вызванных рецидивирующим течением бактериального вагиноза	45

2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
2.1 Объект исследования.....	59
2.2 Дизайн исследования.....	60
2.3 Методы исследования.....	62
2.3.1 Клинические методы обследования.....	62
2.3.1.1 Обследование женщин во II и III триместрах беременности.....	62
2.3.1.2 Оценка течения родов, послеродового периода и состояния новорожденного.....	63
2.3.2 Методы исследования состояния биоценоза и неспецифической защиты влагалища.....	64
2.3.2.1 Определение pH влагалищного содержимого.....	64
2.3.2.2 Методика определения летучих аминов в содержимом влагалища.....	65
2.3.2.3 Микроскопия мазков из заднего свода влагалища и шейки матки.....	65
2.3.2.4 Определение бактериального состава микрофлоры влагалища.....	65
2.3.2.5 Определение содержания цитокинов и антимикробного пептида в содержимом влагалища.....	68
2.3.3 Статистические методы исследования.....	69
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	71
3.1 Общая характеристика беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и пациенток с нормальным течением гестации.....	71
3.2 Клиническая характеристика беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и пациенток с нормальным течением гестации.....	75
3.3 Неспецифическая защита влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и при нормальном	

течении гестации.....	78
3.3.1 Неспецифическая защита влагалища у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (13–20 недель).....	78
3.3.1.1 Характеристика биоценоза влагалища.....	78
3.3.1.2 Характеристика микрофлоры влагалища по результатам ПЦР...	80
3.3.1.3 Содержание цитокинов и антимикробного пептида во влагалище.....	85
3.3.2 Неспецифическая защита влагалища у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (16–23 недели).....	90
3.3.2.1 Результаты клинического обследования беременных.....	91
3.3.2.2 Характеристика биоценоза влагалища.....	91
3.3.2.3 Характеристика микрофлоры влагалища по результатам ПЦР...	92
3.3.2.4 Содержание цитокинов и антимикробного пептида во влагалище.....	95
3.3.3 Неспецифическая защита влагалища у беременных исследуемых групп в третьем триместре гестации (33–34 едели).....	98
3.3.3.1 Результаты клинического обследования беременных.....	98
3.3.3.2 Характеристика биоценоза влагалища.....	99
3.3.3.3 Характеристика микрофлоры влагалища.....	102
3.3.3.4 Содержание цитокинов и антимикробного пептида во влагалище.....	110
3.4 Течение и исходы беременности у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом и у здоровых женщин.....	116
3.4.1 Результаты сравнительного анализа течения беременности у женщин исследуемых групп.....	117
3.4.2 Характеристика беременных исследуемых групп по результатам биохимического, ультразвукового и кардиотокографического исследований.....	120
3.4.3 Течение родов и послеродового периода у женщин исследуемых	

групп.....	121
3.4.4 Перинатальные исходы в исследуемых группах женщин.....	124
3.5 Особенности неспецифической защиты влагалища у беременных с рецидивами бактериального вагиноза во второй половине гестации...	125
3.5.1 Характеристика биоценоза и микрофлоры влагалища у беременных с рецидивами бактериального вагиноза во второй половине гестации.....	126
3.5.2 Содержание цитокинов и антимикробного пептида во влагалище беременных с рецидивами бактериального вагиноза во второй половине гестации.....	129
4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	133
ВЫВОДЫ.....	150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	152
БИБЛИОГРАФИЯ.....	153

ВВЕДЕНИЕ

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 [63; 80; 164; 200; 212]. В случаях рецидивирующего течения БВ в период беременности риск осложнений гестации значительно увеличивается [3; 102; 189; 250].

В настоящее время к причинам возникновения повторных эпизодов БВ относят образование анаэробных биопленок, антимикробную резистентность микроорганизмов к лекарственным препаратам, дефекты в функционировании иммунитета влагалища и генетическую предрасположенность [86; 100; 133; 232; 272]. Тем не менее, несмотря на важную роль перечисленных факторов, точные механизмы развития рецидивов БВ остаются неясными.

Важной составляющей нормобиоценоза влагалища является адекватная работа всех компонентов неспецифической защиты полового тракта. Изменение нормального функционирования бактериального, цитокинового или антимикробного звеньев во время беременности нарушает баланс системы, увеличивая риск рецидивов бактериального вагиноза и акушерских осложнений. Не решены вопросы, связанные с ведением беременных с рецидивирующим течением бактериального вагиноза. К методам профилактики рецидивов БВ относятся использование препаратов кислот, пре- и пробиотиков, а так же средств, оказывающие иммуномодулирующее действие [5; 6; 101; 202; 251]. Указанные методы противорецидивной терапии направлены на отдельные механизмы развития бактериального вагиноза. Они не являются универсальными, их использование не обладает высоким уровнем доказательности, препараты не всегда разрешены к использованию в период беременности.

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 [30]. 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, послеродовый эндометрит, неонатальный сепсис, респираторный дистресс-синдром новорожденных [95; 176; 210; 226]. 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 [63; 94; 114]. На основании этих исследований были предложены методы профилактического лечения БВ во время беременности [19; 30; 64].

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 β -дефенсина-2, ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, 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 НВD-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.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Бактериальный вагиноз у беременных

1.1.1 Особенности течения беременности и родов на фоне бактериального вагиноза

Бактериальный вагиноз (БВ) представляет собой полимикробный синдром нарушения микробиоты влагалища, характеризующийся снижением количества лактобактерий и их защитных свойств с одновременным чрезмерным ростом анаэробных микроорганизмов. По данным разных авторов распространенность БВ среди беременных варьирует от 7 до 65 % [46; 63; 74; 80; 210; 211]. Такой широкий диапазон частоты заболевания может быть связан с неоднородностью исследований, отсутствием единого подхода в диагностике, тактике ведения и лечении пациенток. К дополнительным факторам, оказывающим влияние на распространенность дисбиоза влагалища, относятся расовая принадлежность, социальное положение, курение, нарушение жирового обмена, сопутствующие инфекции половых путей, наличие гинекологических заболеваний, лекарственная терапия [23; 61].

Во время беременности БВ приобретает особое значение в связи с повышением риска развития акушерских осложнений, среди которых преждевременные роды (ПР), преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), преждевременное излитие околоплодных вод, внутриутробное инфицирование, послеродовые гнойно-воспалительные заболевания [74; 165; 175; 176; 200; 210; 246; 268]. Бактериальный вагиноз, осложняя течение гестационного и послеродового периодов, не только препятствует имплантации, но и повышает частоту выкидыша до 10 раз, особенно в сроках гестации до 16 недель [164; 210]. У женщин, состоящих в программе экстракорпорального оплодотворения показано увеличение частоты раннего выкидыша в 2 раза при наличии БВ у

женщин на момент переноса эмбрионов, с повышением риска невынашивания у каждой шестой пациентки [228].

В развитии перинатальных осложнений имеют значение отдельные виды анаэробных бактерий [195]. Этиологическую роль в развитии ПР могут играть виды *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Megasphaera*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* [239]. Ряд авторов обнаружили отрицательную корреляцию между уровнем лактобактерий и частотой ПР у беременных с БВ [191]. По данным В. Foxman et al. (2014) десятикратное увеличение концентрации *Lactobacillus spp.* во влагалище способствует снижению вероятности ПР на 60 % [195]. Напротив, повышение pH влагалищного содержимого более чем в 5 раз увеличивает риск ПР в 3 раза [107].

Несмотря на большое количество работ, подтверждающих связь ПР и БВ, некоторые исследователи такую ассоциацию не подтверждают [98; 239].

Бактериальный вагиноз оказывает неблагоприятное воздействие не только на течение беременности, но и способствует росту послеродовых осложнений у матери, повышая риск хориоамнионита и послеродового эндометрита в несколько раз [98; 175; 176].

Влияние БВ на новорожденных обусловлено нарушением нормального развития плода на фоне дисбиоза. Новорожденные, родившиеся у пациенток с БВ, имеют более низкую среднюю массу при рождении, чем дети от здоровых женщин [74]. Помимо этого наблюдается увеличение частоты неонатального сепсиса, дыхательной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома, необходимости вентиляции легких и лечения в отделении интенсивной терапии [90; 95].

Таким образом, бактериальный вагиноз во время беременности продолжает оставаться актуальной проблемой в практике акушера-гинеколога. Изучение особенностей биоценоза влагалища во время беременности и факторов, способствующих нарушению функционирования звеньев неспецифической защиты влагалища, является актуальной задачей. Не менее важными являются

работы по изучению механизмов, способных поддерживать нормобиоценоз влагалища, и разработка новых патогенетических методов лечения и профилактики при бактериальном вагинозе в период гестации для снижения риска осложнений беременности и родов.

1.1.2 Рецидивирующий бактериальный вагиноз у беременных

Особую проблему представляет рецидивирующий бактериальный вагиноз. Согласно имеющимся наблюдениям эффективность лечения дисбиоза влагалища в течение одной недели составляет 80 – 90 %. При этом рецидивы заболевания в течение первого месяца после лечения возникают у 16 – 32 % женщин и в последующем растет частота повторных эпизодов до 50 % и 80 % пациенток в течение 6 и 9 месяцев соответственно [11; 189; 201; 230; 250]. Долговременные результаты терапии БВ в течение 7 лет (от 4 до 9 лет) показывают излеченность только у 48 % женщин [102; 189].

Рецидивирующий БВ характеризуется тремя и более повторными эпизодами заболевания в течение 12 месяцев после лечения [145; 263]. Согласно другой точке зрения, рецидивирующий БВ диагностируют при возникновении более четырех эпизодов заболевания в год, аналогично другим инфекционным и грибковым поражениям полового тракта [61].

В то время как рецидивы БВ у женщин вне периода гестации приводят к нарушению физического, эмоционального, сексуального и социального компонентов здоровья, то во время беременности заболевание влияет как на состояние матери, так и на плод [250]. Еще в 1998 году в работе E. Gratocos et al. описано рецидивирование БВ у половины беременных спустя 4 – 8 недель после первичного эпизода [238]. В одном из недавних исследований авторы отметили рецидивирование дисбиоза у одной трети беременных через месяц после лечения [210].

Не смотря на высокую частоту рецидивов бактериального вагиноза, повторные эпизоды заболевания развиваются не у всех беременных. Остается

нерешенным вопросом является ли повторный эпизод результатом реинфекции или неполной элиминации анаэробов, в том числе из-за резистентности к применяемым лекарственным средствам. Поэтому изучение причин и факторов рецидивирования дисбиоза может служить основой для определения беременных повышенного риска, что будет способствовать разработке методов профилактики акушерских осложнений.

1.2 Факторы неспецифической защиты женского репродуктивного тракта

Иммунитет в широком смысле представляет собой систему, главная функция которой заключается в защите организма от чужеродных агентов, их распознавание и уничтожение. При этом включаются различные механизмы врожденного и приобретенного иммунитета. На первом этапе активизируются факторы неспецифической защиты, которые распознают стереотипные молекулы микроорганизмов – патогенассоциированные молекулярные паттерны, характерные для систематических групп, а не отдельных бактерий [165].

В женском половом тракте выделяют анатомический, микробный и иммунный компоненты неспецифической защиты. Элементами первого звена являются волосяной покров, сомкнутая половая щель, архитектура шейки матки и тазового дна, а так же эпителиальный покров, выполняющий роль механического и химического барьера. К микробному компоненту относят кислую среду влагалища, достаточную эстрогенную насыщенность, наличие защитной биопленки из микроорганизмов, которые продуцируют перекись водорода и бактериоцины. Иммунными составляющими являются клетки иммунной системы, представленные моноцитами, макрофагами, гранулоцитами, дендритными, тучными клетками, натуральными киллерами, а так же гуморальный компонент, включающий комплемент, белки острой фазы, цитокины, интерфероны, естественные антитела и антимикробные пептиды [27; 29; 117]. При этом невозможно провести четкую границу между указанными тремя составляющими неспецифической защиты влагалища, так как некоторые

элементы выполняют одновременно несколько функций и их взаимное влияние друг на друга создает единую защитную систему.

1.2.1 Анатомический компонент неспецифической защиты женского репродуктивного тракта

Первым на пути проникновения патогенов в половые пути женщины выступает эпителий влагалища и шейки матки, представляющий собой не только физический барьер, но и источник слизи, биологически активных и антимикробных субстанций [117]. Эпителиальный покров женского полового тракта находится под влиянием гормонов яичников. Гликоген, уровень которого определяется эстрогенной насыщенностью, синтезируется в эпителии влагалища и обеспечивает лактобактерии субстратом для жизнедеятельности. Нормоэстрогенное состояние ассоциировано с достаточной продукцией лактобациллами перекиси водорода и молочной кислоты, поддержанием нормальной кислотности влагалища и нормоценоза. Дополнительными свойствами эпителиальных клеток репродуктивного тракта являются секреция антимикробных пептидов, участие в транспортировке IgA, обработке и представлении антигена, а так же активации продукции цитокинов и хемокинов.

1.2.2 Микробный компонент неспецифической защиты женского репродуктивного тракта

Большим открытием в мире микробиологии стало крупное исследование Human Microbiome Project, которое охарактеризовало бактериальный состав различных систем организма человека, в том числе и полового тракта. В результате данной работы показано, что микробиота женского репродуктивного тракта составляет около 9 % от общей бактериальной нагрузки. На настоящий момент одним из наиболее изученных участков полового тракта является влагалище, микробиоценоз которого представлен более 250 видами аэробных и анаэробных микроорганизмов и 20 видами лактобактерий [53; 193]. Учитывая

широкое разнообразие и индивидуальные особенности бактериального состава влагалища были выделены различные варианты бактериальных сообществ (community state types, CST). Впервые J. Ravel et al. (2011) выделили пять бактериальных групп, присутствующих во влагалище у здоровых женщин репродуктивного возраста и обеспечивающие разное значение pH. В первых четырех группах преобладают различные виды лактобацилл, среди которых *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*. При этом формируется кислая среда с pH от 3 до 5. Наиболее низкие значения pH характерны для *Lactobacillus crispatus* (pH $4,0 \pm 0,3$) и *L. iners* (pH $4,4 \pm 0,6$), с повышением значения pH при преобладании *L. jensenii* (pH $4,7 \pm 0,4$) и *L. gasseri* (pH $5,0 \pm 0,7$). В пятой группе доминируют факультативные или облигатные анаэробы с относительно высокой pH во влагалище $5,3 \pm 0,6$, такие как *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Finegoldia* и *Mobiluncus* [266].

Группа авторов P. Gajer et al. (2012) дополнили классификацию J. Ravel et al. (2011), разделив последнее бактериальное сообщество на подгруппу с *Anaerococcus*, *Corynebacterium*, *Finegoldia*, *Streptococcus* и подгруппу с *Atopobium*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Peptoniphilus* и некоторыми другими [248]. В 2017 году российские ученые предложили систематизацию на основе кластеров. Кластер 1 характеризуется доминированием лактобацилл, кластер 2 преобладанием аэробных микроорганизмов (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* и *Staphylococcus*), кластер 3 представлен факультативно-анаэробными бактериями (*G. vaginalis*, *A. vaginae*), в кластере 4 доминируют облигатно-анаэробные бактерии (*Sneathia*, *Leptotrichia*, *Fusobacterium*, *Megasphaera*, *Veillonella*, *Dialister*, *Lachnobacterium*, *Clostridium*) [2].

Среди факторов, определяющих существование у женщин того или иного типа вагинального сообщества, выделяют внутренние и внешние. К внутренним факторам относятся вещества, необходимые для нормальной жизнедеятельности

лактобацилл. К внешним причисляют особенности иммунной системы, реагирующей на изменение микроценоза путем активации врожденного и приобретенного компонентов [138]

Не смотря на многообразие бактериальных видов, населяющих половой тракт, микробиота влагалища у большинства здоровых женщин на 95 – 97 % представлена одним или двумя видами лактобактерий [118]. Наиболее часто встречаются *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* и *L. jensenii*, относящиеся к группе *Lactobacillus acidophilus* [186]. Каждый вид характеризуется собственными пробиотическими свойствами благодаря способности продуцировать антимикробные вещества, такие как молочная, уксусная или пироглутаминовая кислоты, бактериоцины, эндобиотики, перекись водорода [104; 179]. Поддержание нормоценоза обеспечивается не только благодаря продукции лактобациллами противомикробных веществ, но и за счет конкуренции с условно-патогенными и патогенными микроорганизмами за связывание с эпителиальными рецепторами, ввиду разрушения бактериальных пленок, а так же вследствие иммуномодулирующего влияния [111].

Наличие ассоциации между доминированием лактобактерий в бактериальном сообществе и низким показателем pH подтверждает роль лактобактерий в формировании кислой среды [198]. Ранее большое значение в создании pH влагалища отводилось перекиси водорода (H_2O_2), которую синтезирует *L. crispatus*. Затем было показано, что *L. jensenii* и *L. vaginalis* также являются перекись-продуцирующими видами [111]. В более поздних исследованиях, с появлением новых данных о молочной кислоте, было пересмотрено значение перекиси водорода для поддержания кислой среды и нормобиоценоза влагалища [245; 253]. В условиях недостатка кислорода, необходимого для нормальной жизнедеятельности лактобактерий, продукция H_2O_2 осуществляется в небольших количествах. Одновременно с этим, H_2O_2 инактивируется антиоксидантами цервико-вагинальной жидкости, что не позволяет перекиси водорода оказывать достаточное микробицидное действие на

анаэробы. В случае аэрации и повышения синтеза H_2O_2 происходит гибель лактобактерий, но не других групп микроорганизмов. Поэтому наиболее важным продуктом метаболизма лактобактерий является молочная кислота, которая предотвращает избыточное размножение анаэробных микроорганизмов, не влияя на жизнедеятельность лактобацилл [198].

Молочная кислота является продуктом синтеза преимущественно лактобактерий. Около 15 % молочной кислоты вырабатывается эпителием влагалища. Известно о существовании L- и D-изомеров молочной кислоты во влагалище, из которых D-форма синтезируется только лактобактериями, преимущественно *L.crispatus* и *L. jensenii* и обладает защитным эффектом. L-изомер может вырабатываться эпителиальными клетками и *L.iners*. Данный изомер индуцирует синтез матричных металлопротеиназ, расщепляющих компоненты цервикальной слизи, что может способствовать распространению инфекции из влагалища в верхние отделы полового тракта [161]. На основе этих знаний российскими учеными предложена тест система «D-лакта», определяющая количество D-лактата, снижение которого во влагалище свидетельствует о наличии воспалительного или дисбиотического процесса [54].

Согласно исследованиям последних лет среди четырех основных видов лактобактерий во влагалище, наибольшая концентрация молочной кислоты наблюдается в процессе жизнедеятельности *L. gasseri*, *L. crispatus* и *L. jensenii*, в отличие от *L. iners* [111].

Ряд исследований, посвященных анализу лактобациллярного состава полового тракта у здоровых женщин, выявили, что наиболее часто встречаются сообщества с преобладанием *L. crispatus* и *L. iners* [123]. Так у половины женщин преобладают *crispatus*, у одной трети доминирует *iners*, и только у 6 % - *gasseri* и *jensenii* [161]. По другим данным, нормоценоз влагалища характеризуется преобладанием *L. iners*, с доминированием *L. crispatus* только в одной трети случаев [12]. Такие особенности бактериального состава полового тракта описаны у женщин кавказской национальности и у афроамериканок [108]. У здоровых

женщин предложено выделять два типа сообщества микроорганизмов во влагалище, в которых преобладает либо *Lactobacillus crispatus* либо *Lactobacillus iners* [192]. Несмотря на широкую распространенность обоих штаммов лактобактерий, они имеют принципиальные отличия в условиях обитания и индивидуальных характеристиках. *Lactobacillus iners* является H_2O_2 -непродуцирующим видом, использует глицерин разрушенных клеточных мембран в качестве пищевого субстрата и синтезирует холестеринзависимый цитолизин (инеролизин) [115]. Цитолизин способствует разрушению клеточной стенки эпителия для последующей переработки продуктов гликогена и поддержания жизнедеятельности вида [138]. Перечисленные особенности *L. iners* могут объяснить наличие высокого риска БВ при преобладании данного вида лактобактерий [186].

Сравнение лактобациллярных видов показало, что размер генома *L. iners* практически в два раза меньше, чем у *L. crispatus*, что определяет ограниченное количество кодируемых белков и меньшую метаболическую активность. Такая особенность, с одной стороны, определяет зависимость нормальной жизнедеятельности *L. iners* от питательных веществ во влагалищном содержимом и цервикальной слизи, поэтому за счет невозможности культивирования на стандартных селективных питательных средах открытие этого вида пришлось на более позднее время. С другой стороны такой геном *L.iners* помогает выжить в условиях недостатка ресурсов, что возможно объясняет частое присутствие *L.iners* во влагалище при дисбиозе [138; 265].

Относительно большой размер генома *L. crispatus* позволяет виду увеличить спектр метаболической активности для функционирования в разнообразных условиях окружающей среды. В частности у *L. crispatus* обнаружен ген, ответственный за транспорт железа, что, возможно, играет важную роль в конкуренции с другими бактериями [138].

Таким образом, различие геномов *L. crispatus* и *L.iners* определяет особенности их метаболической активности, условий существования и способности поддерживать нормоценоз влагалища.

В то же время состояние здоровья полового тракта не всегда ассоциировано с доминированием лактобактерий. Преобладание нелактобациллярной флоры встречается у 20 – 30 % женщин и не всегда сопровождается дисбиотическими процессами во влагалище [100; 118; 248; 266]. Это объясняется динамическими изменениями микробиоценоза полового тракта под действием окружающей среды, физиологических и гормональных влияний, а так же этнической принадлежностью [144; 167; 193].

Воздействие внешних и внутренних факторов на организм женщины приводит к изменениям условий жизнедеятельности бактерий, что ведет к смене одного типа бактериального сообщества на другой. При этом чаще наблюдается смена сообществ с доминированием штаммов *Lactobacillus crispatus* и *iners*. По мнению P. Gajer et al. (2012) временные изменения вагинальной микробиоты не являются проявлением дисбактериоза [248].

Таким образом, наличие разнообразных бактериальных составов у здоровых женщин и большое количество факторов, оказывающих на них влияние, делает сложным определение понятия «нормобиоценоза» влагалища. Актуальным является изучение изменчивости микробиоценоза влагалища под влиянием беременности.

1.2.3 Иммунный компонент неспецифической защиты женского репродуктивного тракта

Важное звено врожденной защиты женского полового тракта представлено многообразием клеток иммунной системы, каждая из которых выполняет определенную функцию. Макрофаги обеспечивают фагоцитоз и деструкцию патогенов, синтез активных форм кислорода и азота, параллельно с антигенпрезентацией и синтезом цитокинов, главным образом, ИЛ-1 и ИЛ-6.

Основной функцией нейтрофильных гранулоцитов является хемотаксис в очаг воспаления и секреция факторов агрессии, таких как миелопероксидаза, лизоцим, лактоферрин, щелочная фосфатаза. Дополнительно они участвуют в фагоцитозе, продуцируют активные формы кислорода и образуют внеклеточные ловушки [254]. Дендритные клетки снабжены паттерн-распознающими рецепторами и относятся к одним из главных антигенпрезентирующих клеток. Они необходимы для инициации и регуляции приобретенного иммунитета с вовлечением Т- и В-лимфоцитов и определения преимущественного пути развития иммунной реакции по клеточному или гуморальному направлению.

Естественные киллеры защищают организм от патологически измененных собственных клеток, находясь под активизирующим влиянием ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-12. Тучные клетки благодаря биологически активным веществам их гранул, отвечают за развернутую клиническую картину воспаления. Главными эффекторными клетками на уровне слизистых оболочек являются CD4⁺ Т-лимфоциты. Натуральные киллеры экспрессируют поверхностные рецепторы CD16 для IgG и CD8 для Т-клеток и ответственны за антителозависимую клеточную цитотоксичность [27].

Цитокины представляют собой полипептидные молекулы, присутствующие на каждом из уровней защиты репродуктивного тракта. Их роль заключается в обеспечении межклеточных и межсистемных связей организма, регуляции взаимодействия систем врожденного и приобретенного иммунитета [17]. Выполняя функцию посредников, цитокины воздействуют на клетки, которые их выделяют, оказывая аутокринное действие, либо на соседние клетки, проявляя паракринное действие, либо на отдаленные клетки, демонстрируя эндокринные свойства. За счет такого многообразия эффектов цитокины стимулируют хемотаксис, участвуют в клеточной пролиферации и дифференцировке, процессах ангиогенеза и воспаления.

К цитокинам относят следующие группы активных веществ: интерлейкины (ИЛ) с порядковыми номерами от 1 до 33, интерфероны (ИНФ),

колониестимулирующие факторы (КСФ), хемокины, факторы роста нелимфоидных клеток, факторы некроза опухолей (ФНО), факторы роста гемопоэтических клеток. Несмотря на многообразие цитокинов, они обладают такими общими свойствами, как плейотропизм, синергизм и взаимозаменяемость с формированием каскадной сети реакций. Дополнительными характеристиками являются отсутствие антигенной специфичности действия и индуцибельный характер синтеза. В связи с этим было предложено выделить цитокины в самостоятельную систему регуляции организма, составными элементами которой являются клетки-продуценты, собственно цитокины и их антагонисты, а также клетки-мишени и их рецепторы [17].

Цитокины делят на про- и противовоспалительные групп в зависимости от функции. Основными представителями первой группы являются ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ . Интерлейкины 1 β и 6 относятся к цитокинам «первого поколения» и являются многофункциональными. Их уровень возрастает при любой антигенной стимуляции. Интерлейкин-1 синтезируется главным образом моноцитами, макрофагами и индуцирует продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8, из которых ИЛ-6 является продуктом секреции моноцитов, а ИЛ-8, относящийся к семейству хемокинов, продуцируется помимо моноцитов Т-лимфоцитами, фибробластами. При появлении антигена ИЛ-8 активирует хемотаксис и дегрануляцию нейтрофилов [27]. Помимо ИЛ-1, выработку ИЛ-6 индуцируют ФНО- α , тромбоцитарный фактор роста и ИНФ- γ . Интерфероны одновременно с мощным противовирусным ответом, способны ингибировать пролиферацию клеток, влиять на дифференцировку и миграцию иммунных клеток [117]. Интерферон- γ , в отличие от α - и β -интерферонов, не обладает прямой противовирусной активностью, а выполняет функцию специализированного иммунорегулятора [27].

К основным противовоспалительным цитокинам относятся ИЛ-4 и ИЛ-10. Тучные клетки и базофилы продуцируют ИЛ-4 с превращением Т-лимфоцитов в Т-helper 2 типа (Th2) и развитием приобретенного иммунитета. ИЛ-10

синтезируется моноцитами и Th2-лимфоцитами и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов Th-1 ответа [27].

К важным факторам неспецифической защиты влагалища относятся антимикробные пептиды (АМП), являющиеся естественными эндогенными антибиотиками и регуляторами взаимодействия систем врожденного и приобретенного иммунитета [1]. Они одними из первых реагируют на поступление чужеродного агента, в качестве которого могут выступать бактерии, вирусы, грибы [8; 55].

Антимикробные пептиды вырабатываются нейтрофилами и эпителиальными клетками и представляют собой белковые молекулы с различным набором аминокислот. На настоящий момент в организме человека найдено 1393 антимикробных, 103 противовирусных, 553 противогрибковых пептида, некоторые из которых присутствуют в женском репродуктивном тракте. Антимикробные пептиды различаются по структуре, механизму действия, функции, могут участвовать в прямой инактивации микроорганизмов, либо влиять на активность эффекторных молекул, тем самым проявлять свойства модуляторов. В литературе описаны антимикробная, липополисахарид-связывающая, цитотоксическая, ранозаживляющая активности данных веществ [31; 55].

В защите женского репродуктивного тракта наряду с такими АМП как, лизоцим, элафин, кателецидины, секреторный ингибитор лейкоцитарных протеаз, поверхностно-активные белки А и D, большое значение имеют дефенсины [1; 122; 249].

Дефенсины представляют собой полипептиды, состоящие из 29 – 47 аминокислотных остатков. Отличительным признаком молекул является амфипатический характер строения за счет разобщения в пространстве гидрофильной части, представленной положительно заряженными основными аминокислотами (аргинин, гистидин, лизин) и гидрофобной части, образованной тремя дисульфидными связями из шести остатков цистеина. Таким образом,

заряженные участки располагаются по одну сторону от незаряженных, что облегчает взаимодействие АМП с двойным липидным слоем мембран грамотрицательных бактерий и обеспечивает главный механизм действия дефенсинов [1; 31; 147]. Микробицидное действие АМП заключается во взаимодействии с инфектом, дестабилизации его мембраны с последующим проникновением внутрь клетки и киллингом бактерий. На первом этапе за счет электростатического притяжения образуется связь между положительно заряженными пептидами и отрицательно заряженными мембранами инфекционных агентов с упорядочением молекул АМП в правосторонние спирали [31]. Следующим моментом является проникновение пептида через мембрану бактерии, происходящее по одной из нескольких моделей. Порообразующая модель подразумевает образование сквозных дыр в мембранном бислое бактерий. В случае параллельного расположения белковых молекул с образованием поверхностной пленки на мембране микроорганизма, говорят о «ковровой» модели бактерицидного действия.

После разрушения внешней бактериальной мембраны антимикробные пептиды встраиваются и проникают через цитоплазматическую мембрану, вступая во взаимодействие с ДНК или РНК, и приводят к гибели бактерий.

Помимо основного микробицидного действия дефенсины так же обладают противогрибковой, противовирусной, иммуномодулирующей, хемотаксической и цитотоксической активностью [55]. Дефенсины оказывают влияние на врожденный иммунитет путем возбуждения патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP – Pathogen-associated molecular pattern) через Toll-подобные рецепторы (TLR – Toll-like receptor), и на приобретенный иммунитет, посредством увеличения выработки специфических антител, подавления классического и лектинового пути комплемента [180; 181; 185].

Благодаря способности АМП влиять на различные компоненты иммунной и нейроэндокринной систем, данные молекулы можно охарактеризовать как регуляторы взаимодействия [55].

В организме человека обнаружено два семейства дефенсинов: α - и β -дефенсины. Среди дефенсинов выделяют пептиды нейтрофилов человека и дефенсины эпителиальных клеток. Первые располагаются в гранулах нейтрофилов и в меньшей степени в натуральных киллерах, В- и Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах. При инфекционном процессе после активации клеток-продуцентов происходит высвобождение дефенсинов нейтрофилов в плазму и другие жидкости организма [2].

К дефенсинам, источником которых являются эпителиальные клетки, в том числе в женском репродуктивном тракте, относятся шесть пептидов β -семейства (human-beta defensins – HBD): HBD-1, HBD-2, HBD-3 и HBD-4, HBD-5 и HBD-6, отличающиеся друг от друга биохимическими свойствами, спектром противомикробного действия и хемотаксической активности.

Отличительной чертой HBD-1 является его экспрессия в организме для поддержания постоянной защиты, в то время как синтез HBD 2–4 запускается при появлении инфекционных агентов, благодаря активации патогенассоциированных молекулярных паттернов, синтезу цитокинов или выделению L-изолейцина из эпителиальных клеток при разрушении микробными протеазами белков хозяина [140]. Дефенсины HBD-2 и HBD-3 характеризуются широким спектром действия. В частности HBD-3 обладает хемотаксической активностью в отношении макрофагов и противовоспалительным действием благодаря связыванию с Toll-подобными рецепторами. Дефенсин HBD-2 выполняет свои функции путем привлечения Т-клеток памяти и незрелых дендритных клеток [180].

Несмотря на то, что за защиту женского репродуктивного тракта ответственны целый ряд дефенсинов, во влагалищном содержимом имеющимися методами удается обнаружить только HBD-2 [1].

Таким образом, дефенсины, в частности HBD-2, являются неотъемлемой частью неспецифической защиты влагалища и играют важную роль в качестве противоинфекционного барьера женского репродуктивного тракта.

1.2.4 Взаимодействие отдельных звеньев неспецифической защиты репродуктивного тракта у женщин

Особое значение в процессах неспецифической защиты имеют клеточные, рецепторные и молекулярные механизмы.

В качестве первого барьера выступают пассивные неиммунные факторы, к которым относятся эпителий, слизь, кислотная среда влагалища, а также активные компоненты в виде воспалительной реакции и гуморальных растворимых веществ. Главными объединяющими свойствами перечисленных составляющих являются реактивность и неспецифичность действия до антигенной стимуляции. В случае недостаточного ответа начальных звеньев происходит активация приобретенного, антигенспецифического иммунитета.

Доказано, что эпителиоциты способны дифференцировано влиять на свойства бактерий, населяющих женский половой тракт. При нормоценозе наблюдается стимуляция роста лактобактерий, усиление синтеза антимикробных веществ, с одновременным подавлением размножения, биопленкообразования и патогенных свойств ассоциативной флоры [36].

Микробный и иммунный компоненты неспецифической защиты влагалища характеризуются значимым взаимовлиянием. Описано несколько механизмов влияния лактобактерий на иммунный компонент. Один из них связан с активацией сигнальных путей и рецепторов, участвующих в передаче сигналов в процессе запуска генов, ответственных за синтез цитокинов. Это приводит к увеличению продукции ИЛ-10 и подавлению синтеза ФНО- α . Увеличение синтеза ИЛ-10 происходит посредством активизирующего действия *L. crispatus* на Т-лимфоциты [173]. Другой механизм заключается в активации ядерного фактора NF- κ B, который участвует в транскрипции интерлейкинов [93; 213].

В целом лактобактерии оказывают преимущественно противовоспалительный эффект, уменьшая секрецию ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1ra (антагонист ИЛ-1), ИЛ-12. Доказательством такого влияния является снижение концентрации цитокинов ИЛ-1 β и ИНФ- γ на фоне терапии препаратами

лактобактерий [26]. Наиболее выражен такой защитный эффект у *L. crispatus*, количество которой во влагалище отрицательно коррелирует с уровнем ИЛ-1 β [126; 171]. *Lactobacillus iners* усиливает сигнальный ответ от паттерн-распознающих рецепторов, расположенных на иммунных клетках и стимулирует экспрессию мРНК генов ИЛ-8, ИЛ-10, а *L. jensenii* способна дозозависимо стимулировать выработку HBD-2, ИЛ-1, ИЛ-8 [213].

Существует обратное влияние цитокинов на активность и количество лактобактерий в половом тракте. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-6 в концентрации, характерной для нормоценоза, способны оказывать стимулирующее влияние на рост лактобактерий и коринебактерий и подавлять рост и образование биопленок *S. aureus* и *E. coli* [25; 166].

Дефенсины, являясь самостоятельным звеном неспецифической защиты, через активацию клеток иммунной системы индуцируют синтез цито- и хемокинов. Так, дефенсины нейтрофилов 1, -2, -3 стимулируют Т-клетки CD4 к выработке ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8 [181]. Одновременно с этим, влияние дефенсинов на продукцию ИЛ-1 β моноцитами остается спорным. В одних работах показана способность дефенсинов подавлять продукцию ИЛ-1 β моноцитами и макрофагами человека [55]. В работах других авторов продемонстрировано увеличение продукции ИЛ-1 β моноцитами человека в ответ на повышение уровня дефенсинов [181].

В то же время, существует обратная связь, при которой синтез дефенсинов регулируется цитокинами. А.Е. King et al. (2003) обнаружили в культуре эндометриальных клеток *in vitro* корреляцию между выработкой HBD-3 и концентрацией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН- γ [122]. В недавнем исследовании на препарате амниона *in vitro* было продемонстрировано увеличение HBD-2 и 3 на фоне повышения ИЛ-1 [158]. Прямые зависимости между уровнем ИЛ-1 и HBD были получены на уровне дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и в эпидермисе [165; 174; 185].

Наряду с прямой корреляционной связью уровня дефенсинов и провоспалительных цитокинов прослежена обратная зависимость с противовоспалительными факторами. В работе А. Olmos-Ortiz (2015) на культуре клеток плаценты показана способность ИЛ-10 ингибировать экспрессию генов β -дефенсинов, в то время как кальцитриол и ФНО- α увеличивали выработку данных пептидов [153].

Механизм взаимного влияния дефенсимов и цитокинов заключается в активации транскрипционного фактора NF- κ B под действием антигенов микроорганизмов [140]. При этом характер антигена определяет активацию той или иной субъединицы и запускает экспрессию генов синтеза как цитокинов, так и дефенсинов.

Подтверждением данного механизма является обнаружение ядерного фактора ИЛ-6 (NF-IL-6) и Q-интерферон сайта, посредством которых провоспалительные цитокины способны регулировать продукцию дефенсинов. Показано, что NF-IL-6 связывается с регуляторными областями различных генов белков острой фазы и другими генами цитокинов, таких как ФНО, ИЛ-8. Аналогичным путем индуцируется продукция HBD-2 и HBD-3 в ответ на провоспалительную стимуляцию ИЛ-1, ФНО [181].

Существуют различные предположения о способности бактерий стимулировать продукцию антимикробных пептидов. *Lactobacillus acidophilus*, *fermentum* и *jensenii* путем активации транскрипционного фактора NF- κ B регулируют выработку не только провоспалительных цитокинов, но и HBD-2 [213; 270]. С другой стороны большинство видов лактобактерий уменьшают экспрессию HBD-2, в то время как *L. vaginalis* повышает выработку данного АМП [151]. При этом на модели влагалища с проекцией БВ была показана способность *L. iners*, индуцировать синтез гена HBD-2 [126].

Таким образом, все звенья неспецифического иммунитета образуют единый комплекс прямых и обратных связей между отдельными компонентами с взаимным влиянием, обеспечивающим адекватную работу защитной системы. В

случае воздействия различных факторов, например, гормонов, повышения рН среды влагалища, модификации микробного состава полового тракта, изменяются условия функционирования системы неспецифической защиты влагалища с усилением или ослаблением работы как отдельных звеньев, так и системы в целом.

1.3 Особенности неспецифической защиты влагалища во время беременности и ее роль в развитии бактериального вагиноза

Беременность и бактериальный вагиноз являются факторами, способными изменять биоценоз влагалища. Для понимания механизмов рецидивирования дисбиоза во время гестации необходимо изучить модификацию отдельных компонентов неспецифической защиты влагалища при изолированном действии каждого состояния.

1.3.1 Влияние беременности на компоненты неспецифической защиты влагалища

При изучении влияния беременности на отдельные звенья иммунитета полового тракта в более ранних публикациях большое внимание уделялось изменениям клеточного и гуморального компонентов приобретенного иммунитета и сравнительно немного публикаций посвящено особенностям неспецифической защиты женского репродуктивного тракта во время гестации [9; 62]. В то же время, врожденный компонент иммунной системы репродуктивного тракта особенно важен для развития плода, представляя собой один из первых факторов защиты от инфекционных агентов на ранних сроках беременности. Роль врожденного иммунитета проявляется повышением экспрессии TLR1, TLR2 и TLR6, распознающих патогены и активизирующих выработку цитокинов и антимикробных пептидов. Результаты исследований уровня цитокинов во влагалищном содержимом при наступлении беременности указывают на усиление выработки ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α в нижних отделах полового тракта у здоровых беременных в первом триместре. Во втором триместре наблюдается

увеличение уровня ИЛ-1 β , на фоне снижения ИЛ-6 и ИЛ-8, с последующим ростом концентрации последних в третьем триместре до уровня у небеременных [208; 240]. В других исследованиях не обнаружена статистически значимая разница в содержании ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ , ФНО- α во влагалище между здоровыми беременными и небеременными [208].

Нормальное течение беременности ассоциировано с увеличением содержания дефенсинов во влагалище, а патологическое течение беременности, в свою очередь, связано со сниженными концентрациями этих белков [148]. При этом во время беременности происходит не просто активация выработки АМП, но и появляются дополнительные источники продукции дефенсинов, среди которых амнион, хорион, децидуальная ткань, плацента и пуповина [148; 249].

Данные об изменении бактериального состава влагалища при сравнении беременных и женщин вне периода гестации неоднозначны. Согласно одним исследованиям не наблюдается статически значимых различий в содержании основных групп микроорганизмов [208]. Согласно другим работам, микробиоценоз влагалища беременных характеризуется преобладанием лактобактерий. Редко встречаются сообщества с преобладанием анаэробов, наблюдается меньшее разнообразие и большая стабильность по сравнению с небеременными [15; 68; 113]. Это объясняется гормональными изменениями, происходящим в организме с наступлением беременности. Наблюдается рост и утолщение слизистой влагалища, увеличивается продукция гликогена, что создает благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл и тем самым способствует поддержанию кислой среды влагалища [15; 21; 63].

Не менее важным является изменение микробного состава влагалища на протяжении беременности. В некоторых исследованиях микроценоз характеризуется стабильностью во время беременности с доминированием одного или нескольких видов лактобактерий. При этом преобладающий вид лактобактерий во время беременности различается в зависимости от этнической принадлежности [207; 247; 258]. Согласно российским исследованиям у женщин

во время беременности наблюдается преобладание *L. crispatus* одновременно с высоким содержанием видов *L. jensenii* (74 %) и *L. helveticus* (60 %) [275]. С другой стороны, у трети беременных с нормоценозом влагалища может выявляться высокая концентрация *Lactobacillus iners* [19]. Сравнение стабильности биоценоза в зависимости от преобладающего вида лактобактерий показало, что *L. crispatus* является главным штаммом, поддерживающим постоянство, тогда как доминирование *L. gasseri* и *L. iners* предрасполагает к нарушению нормоценоза [10; 15; 247; 248; 265].

В отличие от исследований, указывающих на постоянство микрофлоры влагалища в течение беременности, R. Romero et al. (2014) продемонстрировали увеличение относительного содержания лактобактерий и уменьшение количества анаэробов с увеличением срока гестации. Автор наблюдал увеличение относительного количества *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. vaginalis* и уменьшение числа таких анаэробов, как *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Sneathia sanguinegens* и других при сравнении бактериального состава в первой и второй половинах беременности [259]. При этом с увеличением срока гестации вероятность развития БВ снижалась [202]. Похожие результаты получены в работах отечественных исследователей [7; 63].

Сравнение бактериального состава влагалища при срочных и преждевременных родах не демонстрирует различий в лактобациллярном составе влагалища. В то же время, с увеличением индекса разнообразия микрофлоры растет частота ПР [247; 259].

Таким образом, главной функцией неспецифической защиты репродуктивного тракта во время беременности является поддержание нормобиоценоза влагалища. При этом происходит формирование микробиома влагалища с преобладанием лактобактерий, в частности *L. crispatus*, и увеличением продукции антимикробных пептидов, в частности, дефенсинов.

1.3.2 Влияние бактериального вагиноза на неспецифическую защиту влагалища

В развитии бактериального вагиноза выделяют два основных момента, среди которых уменьшение относительного количества лактобактерий и увеличение содержания одного или нескольких видов анаэробных бактерий. По данным З.А. Муртазиной и др. (2017) патогенез БВ состоит из последовательности нескольких явлений. Снижение кислотопродуцирующих штаммов лактобактерий приводит к увеличению рН влагалища, размножению нелактобациллярной флоры, в результате жизнедеятельности которой появляются ключевые клетки, обильные сероватые выделения из половых путей с неприятным запахом [5].

Согласно большинству исследований БВ ассоциирован со снижением количества лактобактерий [10]. В то же время есть данные показывающие отсутствие изменений в количестве лактобацилл, при модификации их состава с преобладанием *Lactobacillus iners* на фоне отсутствия *Lactobacillus crispatus* [152]. Так, продемонстрировано преобладание *L. crispatus* при абсолютном нормоценозе влагалища и доминирование *L. iners* и реже *L. gasseri* при относительном нормоценозе и умеренном дисбиозе [265]. *Lactobacillus iners* обладает свойствами, позволяющими данному виду быстро адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды. Присутствие в высоких концентрациях данного вида объясняется продукцией *L. iners* фибронектин-связывающих адгезинов [72]. Особенности *L. iners* в условиях бактериального вагиноза является повышение синтеза вагинолизина и неспособность предотвращать избыточное размножение анаэробных микроорганизмов, что приводит к повышению риска рецидива БВ [139].

Другим ключевым моментом бактериального вагиноза является относительное преобладание анаэробов [178]. В целом при БВ происходит увеличение разнообразия видов бактерий во влагалище в 4 раза [10; 139; 152].

В 1955 году Gardner и Dukes открыли бактерию *Haemophilus vaginalis*, которую в 1980 году J.R. Greenwood переименовал в *Gardnerella vaginalis* [143].

Gardnerella vaginalis присутствует в высоких концентрациях у пациенток с БВ [94; 252]. В то же время, учитывая наличие данной бактерии у здоровых женщин, на настоящий момент роль *G. vaginalis* в качестве этиологического фактора БВ пересмотрена. Характерными особенностями *G. vaginalis* являются гемолитическая активность, хорошая адгезивная способность к эпителию, формирование биопленок, возможность разлагать муцин, синтезировать токсины, уклоняться от иммунитета и проявлять резистентность к противомикробным субстанциям [115]. *Gardnerella Vaginalis* не вызывает активацию дендритных клеток и Т-лимфоцитов и не приводит к повышению синтеза цитокинов, что, возможно, позволяет данному анаэробу избежать ответа со стороны иммунной системы [237].

Сравнение геномов различных штаммов *Gardnerella*, выделенных из влагалища здоровых женщин и у пациенток с БВ, показало наличие как общих, так и отличных свойств. Все штаммы обладают генами, ответственными за вирулентность, адгезию, формирование биопленок и устойчивость к противомикробным препаратам, а так же продукцию вагинолизина. При этом штаммы, выделенные у женщин с БВ, характеризуются выраженной цитотоксичностью и адгезией к эпителию [78; 115; 127; 205].

Gardnerella vaginalis часто становится первым колонизатором вагинального эпителия [79]. При этом важным фактором полноценного прилипания к эпителию и дальнейшего размножения гарднереллы является присутствие *L. crispatus*, которая способствует этим процессам, в отличие от других видов лактобактерий [220]. В итоге, *G. vaginalis* создает благоприятные условия для увеличения количества и проявления патогенных свойств другими анаэробными микроорганизмами.

Помимо *G. vaginalis* при БВ увеличивается концентрация *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus species*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mobiluncus*, *Atopobium vaginae* [67; 265]. Появление новых методов исследования бактерий позволило выделить

новые виды анаэробов во влагалищном содержимом женщин с БВ. Среди них *Eggerthella*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Papillibacter*, *Aerococcus*, *Methanobrevibacter smithii* [119; 152]. Помимо *A. vaginalis*, которая чаще всего сопровождает *G. vaginalis*, во влагалище женщин встречаются *A. parvum*, *A. minutum* и *A. ginae*. Большинство бактерий, приводящих к развитию БВ, до сих пор не изучены. Выделяют комбинации отдельных микроорганизмов, получивших название БВ-ассоциированные бактерии (*Bacterial vaginosis-associated bacteria – BVAB*) группы 1, 2 и 3 [139; 186]. Эти микроорганизмы отнесены к отряду *Clostridiales* и разделены на три группы. Тонкими изогнутыми бактериями представлены *BVAB1*. *BVAB2* являются короткими прямыми палочками и к группе *BVAB3* отнесены длинные широкие и прямые палочки [133; 139].

Избыточное размножение анаэробов при БВ сопровождается повышенным синтезом цитолизинов, разрушением эпителиальных клеток влагалища, что в свою очередь приводит к повышению концентрации глицерина и его производных, необходимых для активного метаболизма микроорганизмов. К ферментам, лизирующим клеточные мембраны, относятся каталаза, гиалуронидаза, коллагеназа, фибринолизин, фосфолипаза А2, вырабатываемые *Bacteroides*. Фосфолипаза А2 синтезируется *Gardnerella*, *Fusobacterium*, *Prevotella* и участвует в разрушении клеток, активирует продукцию простагландинов. В результате действия ферментов, образуются летучие амины, которые формируют соединения с органическими кислотами и, тем самым, оказывают цитотоксическое действие [248].

Таким образом, большое разнообразие патогенных свойств анаэробов создает порочный круг в эпителиально-бактериальном взаимодействии на фоне дисбиоза. Относительное повышение количества анаэробов со снижением доли лактобактерий приводит к увеличению экспрессии эпителиоцитами провоспалительных цитокинов. В свою очередь, усиление провоспалительного

фона способствует подавлению роста лактобактерий с активацией жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов [25].

В итоге, бактериальный вагиноз характеризуется не только изменением лактобациллярного состава, но и относительным увеличением количества анаэробных микроорганизмов, на фоне снижения продукции веществ, поддерживающих нормобиоценоз влагалища и увеличением синтеза факторов патогенности, нарушающих этот процесс.

При БВ значительные изменения происходят на уровне неспецифической защиты слизистой оболочки. Наблюдается увеличение продукции муцина, изменение цитоскелета, рост протеолитической активности слизи, изменение баланса антимикробных пептидов, цитокинов, снижение концентрации иммуноглобулинов [109].

Большинство исследований указывают на повышение уровня цитокинов в половом тракте, как проявление защитной реакции слизистых в ответ на нарушение нормобиоценоза [151]. У пациенток с БВ описано увеличение в нижних отделах полового тракта уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α и ИНФ- γ [15; 26; 235]. В то же время, в ряде исследований не обнаружено различий в концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 у женщин с дис- и нормоценозом влагалища [15; 213; 270]. Результаты других работ демонстрируют уменьшение во влагалище уровня противоспалительного ИЛ-4 при развитии дисбиоза [136].

Различия в данных об изменении уровня интерлейкинов при БВ, возможно, объясняются малым размером выборки, методами исследованиями, полиморфизмом генов, ответственных за синтез цитокинов и рецепторов или дифференцированной способностью анаэробов, в зависимости от строения бактериальной стенки, оказывать модулирующее влияние на неспецифическую защиту влагалища [108; 190; 269]. Показано, что присутствие в большой концентрации во влагалище *G. vaginalis* и *A. vaginae* ассоциировано с высоким уровнем ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, в то время как количество *Megarphaera spp.* было обратно пропорционально уровню ИЛ-8 [125]. Существует и противоположное

мнение, согласно которому в бактериальных сообществах с преобладанием *G. vaginalis* увеличение ИЛ-8, ИЛ-10, ИНФ- γ и ФНО- α менее выражено в сравнении с биоценозом, где доминирует *L. crispatus*. Такие анаэробы, как *Prevotella amnii*, *Mobiluncus mulieris*, *Sneathia amnii* и *Sneathia sanguinegens* индуцирует более высокие уровни ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-8, чем *L. crispatus*. *Lactobacillus iners* индуцирует умеренную секрецию ИЛ-8 [108].

В существующих научных источниках представлены разнообразные и противоречивые данные о связи бактериального вагиноза и количества АПМ во влагалище [44; 109; 136; 270]. В работе E.V. Valore et al. (2006) продемонстрировано снижение уровней HBD-2 и HNP 1–3 у небеременных с БВ в сравнении с женщинами с нормальной микрофлорой. После лечения БВ концентрация HBD-2 возрастала [270]. Одним из объяснений таких результатов, является низкая способность *Gardnerella vaginalis* индуцировать выработку HBD-2 эпителиальными клетками влагалища, что связано с отсутствием на их поверхности липополисахаридов и низкой концентрацией пептидогликана. В связи с этим не происходит активации TLR-1, 2 и 4, и выработка антимикробных пептидов снижается [1; 270]. В отличие от гарднереллы, показана способность *A. vaginae* повышать синтез HBD-2 [126]. Интересные данные были получены S. Mitchell et al. (2015) в исследовании которого показано снижение концентрации HBD-2 при бактериальном вагинозе и при доминировании перекись-непродуцирующих видах лактобактерий [150]. Отмечено, что антибактериальная активность АМП повышается при pH меньше 4,6 [149].

Таким образом, бактериальный вагиноз приводит к изменениям неспецифической защиты влагалища, проявляющимся нарушением выработки цитокинов и антимикробных пептидов различной степени выраженности.

1.3.3 Особенности неспецифической защиты влагалища у беременных с бактериальным вагинозом

Одна из ранних работ, посвященная изучению бактериального вагиноза у беременных, показывает увеличение общего количества микроорганизмов с

преобладанием анаэробов, преимущественно *Prevotella*, *Bacteroides* и *Gardnerella vaginalis* и одновременное уменьшение или отсутствие лактобактерий [1]. Позднее, после внедрения ПЦР-диагностики, было продемонстрировано присутствие *L. iners* у 84,6 % беременных с БВ во II-III триместрах, в отличие от состояния нормоценоза, при котором определяются комбинации различных видов лактобактерий, с преобладанием *L. crispatus* [10; 275].

В целом, изменение бактериального состава влагалища у беременных с острым эпизодом или в период рецидива БВ аналогичны нарушениям у женщин вне периода гестации. При этом наблюдается преобладание различных анаэробов на фоне снижения концентрации *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* [63; 94; 200; 258]. Одно из последних исследований, посвященное изучению бактериального состава влагалища при срочных и преждевременных родах, подтвердило связь между последними и увеличением концентрации BVAB1, *Sneathia amnii*, *Prevotella species* с истощением *Lactobacillus crispatus* [257].

Изменение цитокинового профиля во влагалище при бактериальном вагинозе во время гестации характеризуется увеличением уровня как провоспалительных (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) [20; 57; 114; 269]. Наблюдается уменьшение продукции индуцированного интерфероном γ протеина 10 (Interferon Gamma Induced Protein – IP-10) и моноцитарного хемотаксического протеина 1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1 – MCP-1), являющихся важными провоспалительными хемоаттрактантами [106]. Авторы некоторых исследований указывают на преимущественное увеличение уровня ИЛ-6 во влагалищном содержимом при дисбиозе у беременных [20; 57]. В то же время, в других работах статистически значимой разницы в концентрации ИЛ-6 при сравнении со здоровыми женщинами, обнаружено не было [103].

Группы исследователей E. Raiche et al. (2014) и B.D. Taylor et al. (2014) оценивая концентрации цитокинов в половом тракте при развитии БВ во время беременности, проводили анализ степени выраженности изменений для

прогнозирования перинатальных осложнений [149; 234]. Авторами была показана связь между высоким уровнем ИФН- γ в слизи цервикального канала в I триместре беременности и невынашиванием беременности. Риск ПР возрастает в три раза среди женщин с повышенным уровнем ИЛ-1 β и низкой концентрацией его антагониста ИЛ-1ra в цервиковагинальных образцах во втором триместре, особенно при наличии во влагалище грамм-отрицательных анаэробных палочек или гарднерелл [89]. С другой стороны, недостаточное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) на фоне высокой концентрации уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13) в половых путях, по мнению H.N. Simhan (2009, 2011), не приводит к развитию полноценной защитной реакции при нарушении нормоценоза, что увеличивает риск ПР в 8 раз [235; 236].

Заслуживает внимание исследование E. Faure et al. (2016), в котором проводился анализ уровней цитокинов во влагалище у беременных с БВ в зависимости от наличия перинатальных осложнений. Было показано, что осложненное течение гестации при БВ ассоциировано с уменьшением противовоспалительного потенциала. При этом не происходило стимуляции синтеза ИЛ-22, ответственного за продукцию антимикробных пептидов [269].

В исследовании R.V. Balu et al. (2002), посвященном анализу уровня α -дефенсинов во влагалищном содержимом у беременных в сроки 24-29 недель, было продемонстрировано повышение уровня изучаемых дефенсинов при нарушении микробиоценоза [97].

В работе J. Xu et al. (2008) проводился анализ уровня α -дефенсинов во влагалищном содержимом среди беременных в сроке 15 – 27 недель. Авторы выявили относительно высокие концентрации α -дефенсинов у афро-американских женщин с дисбиозом и спонтанными преждевременными родами и снижение содержания АМП при нормофлоре. При этом в отношении женщин неиспаноязычной белой расы подобных зависимостей обнаружено не было [188]. Необходимо отметить, что в указанных исследованиях определяли уровень α -

дефенсинов, секретируемых нейтрофилами влагалища, в то время, как продукция β -дефенсинов осуществляется эпителиальными клетками. При этом диагноз бактериального вагиноза устанавливали на основании критериев Нюджента, без подробного анализа бактериальной флоры.

В проспективном исследовании С. Mitchell et al. (2013) проводили сравнение уровней HBD-2, HBD-3 и α -дефенсинов во влагалищном содержимом у беременных с учетом бактериального состава половых путей. При первом визите (4 – 19 недель) диагноз бактериального вагиноза был установлен у 74 % женщин. Различий в содержании HBD-2 и α -дефенсинов между женщинами с нормо- и дисбиозом обнаружено не было, в то время как концентрация HBD-3 была значительно ниже у пациенток с бактериальным вагинозом. При этом выявлена корреляция между уменьшением уровня HBD-3 и увеличением концентрации большинства видов анаэробов. Во время второго визита (15 – 38 недель) наблюдалось незначительное снижение распространенности БВ (60 %). Уровень HBD-3 у беременных с БВ оставался сниженным, в то время как концентрация HBD-2 была относительно высокой [92] .

Таким образом, адекватное функционирование всех звеньев неспецифической защиты влагалища обеспечивает полноценное восстановление микробиоценоза влагалища после лечения бактериального вагиноза. Дезорганизация в работе единой защитной системы приводит к недостаточному иммунному ответу, что увеличивает риск рецидивов бактериального вагиноза и осложненного течения гестации.

Исследование уровня β -дефенсинов влагалища у беременных с бактериальным вагинозом является актуальным, так как позволяет понять причины рецидивирующего течения заболевания и разработать методы профилактики осложнений, ассоциированных с бактериальным вагинозом.

1.4 Причины рецидивирующего течения бактериального вагиноза

Изучение причин возникновения повторных эпизодов бактериального вагиноза лежит в основе разработки методов профилактики осложнений

беременности и послеродового периода. На настоящий момент к причинам рецидивирующего течения БВ относят образование биопленок, резистентность к применяемым антимикробным средствам, нарушение неспецифической защиты влагалища, реинфекция БВ-ассоциированными микроорганизмами, а так же генетическую предрасположенность [100; 102; 135; 189]. Дополнительно выделяют факторы, постоянное действие которых способствует нарушению нормобиоценоза влагалища, среди которых активная сексуальная жизнь, гормональные перестройки, дисбактериоз кишечника [183].

Большое внимание в вопросе возникновения повторных эпизодов бактериального вагиноза уделяется способности микроорганизмов образовывать прочный матрикс. Биопленки представляют собой совокупность бактерий на поверхности слизистых оболочек, которые в процессе жизнедеятельности создают благоприятные условия для активного размножения. Впервые А. Swidsinski et al. (2005) исследовали вагинальные биоптаты и показали, что при наличии БВ в 90 % биопсий по меньшей мере половина всей поверхности покрыта плотной биопленкой, преимущественно состоящей из анаэробов. В противоположность этому у здоровых женщин биопленка обнаруживалась в 10 % материала и была представлена в основном слабодисперсными молочнокислыми бактериями, включая виды *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* [71; 244]. Таким образом, при дисбиозе влагалища биопленка представлена *Gardnerella vaginalis* на 60 – 90 %, *Atopobium vaginae* на 1 – 40 % и другими бактериями, составляющими 1 – 15 %, такими как *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Veillonella*, *Ruminococcus*, *Mobiluncus*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Megasphaera*, BVAB-1, 2, 3 [244].

При этом большое значение в формировании биопленок принадлежит не отдельному виду, а ассоциации микроорганизмов, вырабатывающих сигнальные молекулы для взаимодействия и образующих прочные связи друг с другом [128; 194]. Такое совместное пребывание бактерий обеспечивает взаимное поддержание роста, размножения и увеличивает время персистенции. Так, еще в 1997 году V. Rybus, A. Onderdonk описали усиление размножения *Gardnerella*

vaginalis при наличии аммиака, являющегося продуктом метаболизма *Prevotella bivia*, и наоборот, аминокислоты, являющиеся продуктом жизнедеятельности *G. vaginalis*, стимулируют рост *P. bivia* [219]. Позднее эти данные нашли подтверждение в исследовании А. Machado et al. (2013), которые установили улучшение роста *Gardnerella vaginalis* в 4 раза в присутствии *Prevotella bivia* и *Mobiluncus mulieris* [179].

Биопленка, являясь благоприятной средой для размножения анаэробов, повышает устойчивость бактерий к лекарственным препаратам. Так А. Swidsinski et al. (2008) показали способность наиболее часто встречающейся коалиции *G. vaginalis* и *A. vaginae* сохраняться в составе биопленок на эпителиальных клетках после противорецидивного лечения метронидазолом, что может приводить к новым эпизодам заболевания в течение 12 месяцев у 60 % пациенток [244].

Процесс образования биопленки включает несколько последовательных моментов: первичная адгезия, образование микроколоний, созревание и распространение. На первом этапе наибольшую роль приобретает *Gardnerella vaginalis* благодаря ее адгезивному, вирулентному и цитотоксическому действию [135; 141; 179]. Следующие слои биопленки образуются посредством присоединения других видов анаэробов, продуцирующих вещества, необходимые для усиления размножения *G. vaginalis* [178; 179]. Последующая выработка *G. vaginalis* внеклеточной ДНК содействует созреванию биопленки и превращению ее в высокоорганизованную композицию [133].

Таким образом, биопленки, являясь источником питательных веществ для бактерий, создают благоприятные условия для активного размножения, повышают резистентность анаэробов к молочной кислоте в 4–8 раз, а так же защищают от воздействия иммунной системы и противомикробных средств [65; 194].

Следующим фактором повторных эпизодов бактериального вагиноза является резистентность анаэробов к лекарственным препаратам. Способность противостоять действию противомикробных веществ обусловлена не только

био пленками, но и индивидуальными особенностями бактерий [232]. Большинство исследований показывают большую чувствительность видов *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia*, *Sneathia* и BVAB1 к клиндамицину, чем метронидазолу [60]. С другой стороны, R.H. Veigi et al. (2004) проанализировали чувствительность 1059 изолятов анаэробных бактерий, из которых менее 1 % были резистентны к метронидазолу, у 17 % изначально отсутствовала чувствительность к клиндамицину и 53 % приобрели резистентность после проведенной терапии этим препаратом. Поэтому авторы предостерегают от назначения клиндамицина при первом эпизоде БВ, поскольку анаэробная флора быстрее формирует устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу [85]. Абсолютно противоположные данные получены в работе P. Alves, et al. (2014), в которой показана резистентность микроорганизмов влагалища к клиндамицину в двух третьих случаях, тогда как чувствительность к метронидазолу и тинидазолу отсутствует практически в 100 % [141]. Помимо перечисленных средств, которые являются препаратами выбора для лечения бактериального вагиноза, продемонстрирована широкая распространенность генов устойчивости к таким веществам, как макролиды, линкозамиды, тетрациклины, аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин и тобрамицин), 5-нитроимидазолы и триазолы [86]. К тому же нужно учитывать естественную способность патогенов противостоять факторам неспецифической защиты влагалища, в том числе действию АМП, путем изменения структуры, поглощения катионных пептидов внутрь клетки, секреции протеаз [13].

Дополнительным значимым фактором рецидивов является нарушение процесса самостоятельного восстановления нормофлоры. Известно, что метронидазол по сравнению с клиндамицином не оказывает негативного воздействия на лактобациллы, тем самым, может способствовать более быстрому восстановлению нормофлоры и уменьшению риска рецидивов. К тому же бесконтрольная антибиотикотерапия повторных эпизодов заболевания со сменой препаратов может стать причиной возникновения рецидива со снижением

качества жизни пациенток, присутствием чувства психологического дискомфорта и эмоционального напряжения [250].

Следующей причиной возникновения рецидивов БВ является нарушение функционирования неспецифической защиты полового тракта. Главным пусковым моментом является первичный эпизод БВ. К дополнительным факторам относится отсутствие адекватного лечения и недостаточное восстановление иммунных свойств слизистых, что впоследствии приводит к рецидивирующему течению заболевания [126].

Изменения неспецифической защиты полового тракта при рецидивирующем БВ заключаются в неполноценной реакции на изменения биоценоза и недостаточной протекции. Это проявляется в ингибировании генов TLR, играющих ключевую роль в неспецифическом ответе, уменьшении функциональной активности иммунных клеток. В случае рецидива развивается менее выраженный иммунный ответ, по сравнению с первичным эпизодом, с несовершенными процессами активации рецепторов, синтезом цитокинов и антимикробных пептидов [29]. Важную роль при этом играет NF-κB, активность которого с одной стороны увеличивается при развитии защитной реакции, с другой стороны может уменьшаться в случае эволюционирования и приспособления бактерий для их выживания. Таким образом, постоянная стимуляция иммунных факторов при рецидиве БВ, постепенно приводит к истощению протективных механизмов слизистых полового тракта, что затрудняет восстановление нормобиоценоза и тем самым повышает риск повторных эпизодов заболевания [187].

Некоторые авторы выдвигают гипотезу о возможности перемещения БВ-ассоциированных бактерий из экстрагенитальных резервуаров. В работе J.M. Marrazzo et al. (2012) показано наличие *Gardnerella vaginalis* в ротовой полости и видов *Leptotrichia*, *Sneathia* в прямой кишке в межрецидивный период в концентрациях, значительно превышающих количество бактерий в организме здоровых женщин [135]. Так же W. Mendling (2016) проследил возможность

перехода микроорганизмов из прямой кишки во влагалище, что подчеркивает важность микробиоты желудочно-кишечного тракта в поддержании нормоценоза женских половых путей [186].

Дополнительным этиологическим фактором рецидивирования БВ, является полиморфизм генов различных белков, участвующих в распознавании антигенов и запуске иммунного ответа [100; 144]. Обнаружены полиморфизмы генов ИЛ-1 β , ИЛ-6, TLR [121; 260; 261; 272]. У женщин, гетерозиготных по аллелю гена ингибитора ИЛ-1 (IL-1ra) наблюдается уменьшение его функционирования, что приводит к отсутствию изменения во влагалище ИЛ-1 β , при увеличении анаэробных грамотрицательных палочек или *G. vaginalis*, а у женщин, гомозиготных по данному аллелю, содержание цитокина увеличивалось [204]. Наличие полиморфизма TLR-4 не приводит к стимуляции выработки ИЛ-1 β при колонизации БВ-ассоциированными видами бактерий [226]. Пациентки с полиморфизмом генов ИЛ-1 β и ИЛ-8, приводящих к активации цитокинового каскада, имеют более низкую распространенность дисбиоза. В то время как женщины с полиморфизмом гена ИЛ-6, с уменьшением его продукции, имеют более высокую распространенность БВ [121]. У беременных с дисбиозом прослежена зависимость между полиморфизмом генов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и осложнениями беременности. Полиморфизм гена ингибитора ИЛ-1 способствует уменьшению ИЛ-1 и ассоциировано с высоким риском ПР [142]. Присутствие генетически запрограммированных нарушений отдельных компонентов иммунитета приводит к изменению их нормального функционирования, снижению восприимчивости чужеродных агентов и искажению защитной реакции. Такая индивидуальная способность к продукции низких или высоких уровней протективных факторов впоследствии может влиять на состав вагинальной микробиоты [186].

Таким образом, присутствие в каждом отдельном случае различного набора причин рецидивирования бактериального вагиноза усложняет выбор соответствующего лечения и тем самым отрицает однокомпонентную

универсальную схему терапии. Вероятно, лечение должно быть направлено на возможные этиологические факторы повторных эпизодов заболевания и включать комбинированные режимы терапии.

1.5 Современные подходы в профилактике акушерских осложнений, вызванных рецидивирующим течением бактериального вагиноза

Ведение беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом является сложной задачей. В настоящее время предложенные методы противорецидивного лечения обладают недостаточной эффективностью, что возможно, обусловлено недостатком знаний о причинах возникновения повторных эпизодов дисбиоза. Разработка таких методов является актуальной задачей современного акушерства, поскольку способствует оптимизации тактики ведения пациенток и улучшению перинатальных исходов.

Мировым сообществом принято решение, что беременные с установленным диагнозом БВ должны подвергаться лечению на любом сроке гестации [99].

Существуют работы как подтверждающие эффективность лечения БВ с целью профилактики преждевременных родов, так и не нашедшие таковой связи [81; 84; 127]. Так систематический обзор 2019 года с анализом девяти рандомизированных исследований показал отсутствие влияния терапии БВ во время беременности на частоту преждевременных родов [262]. Ряд других исследований, в том числе Кохрейновский обзор 2013 года, подчеркивает необходимость назначения терапии только у женщин группы высокого риска по преждевременным родам, не смотря на отсутствие снижения частоты рождения недоношенных детей при применении антибактериальных препаратов [83].

На сегодняшний день в иностранных и российских рекомендациях по ведению пациенток с БВ в качестве основных препаратов для лечения первичного эпизода применяют метронидазол, клиндамицин или тинидазол [61; 134; 233]. Одновременно с этим, согласно официальной инструкции по применению данных групп лекарственных средств, они противопоказаны в

первом триместре беременности. Поэтому в последних российских клинических рекомендациях в качестве основного препарата в терапии БВ, в том числе в первом триместре беременности, предложено применять антисептики и/или молочную кислоту [23].

Терапия БВ данными антимикробными препаратами характеризуется хорошим краткосрочным эффектом с высоким риском рецидивов в долгосрочной перспективе [222]. Не смотря на уменьшение количества анаэробных микроорганизмов на период действия метронидазола, после его отмены размножение бактерий быстро возобновляется, что проявляется сохранением у большинства женщин отдельных признаков БВ и может приводить к повторному эпизоду заболевания [222]. Так более высокое значение рН влагалища, Nugent балла и концентрации *G. vaginalis* после лечения увеличивает риск рецидива дисбиоза по сравнению с женщинами с эффективной терапией [263]. D.N. Fredricks et al. (2009) описали увеличение количества анаэробов через месяц после лечения у женщин с персистирующим БВ, в отличие от группы с эффективной терапией [110]. A. Swidsinski et al. (2005) исследовали эффективность перорального приема метронидазола по стандартной схеме в течение 5 недель и выявили способность антимикробного препарата подавлять активность анаэробов в составе биопленки только на период лечения с быстрым восстановлением их жизнедеятельности после прекращения приема лекарственного средства [71].

В связи с этим увеличение частоты повторных эпизодов БВ поднимает вопрос противорецидивного лечения. На настоящий момент для небеременных схемы противорецидивного лечения включают назначение тех же препаратов в пролонгированном режиме. В клинических рекомендациях предложено две схемы терапии в течение 4 – 6 месяцев: 0,75 %-ный гель метронидазола 2 раза в неделю либо ежемесячное применение метронидазола 2 г внутрь с флуконазолом 150 мг [23; 233].

При этом пациентки с рецидивирующим БВ сообщают о низком уровне удовлетворенности указанными режимами лечения, что связано с побочными эффектами при частом приеме антимикробных препаратов и быстрым возобновлением симптомов после лечения. К тому же отсутствуют исследования высокого уровня доказательности о возможности их применения у беременных. Это вынуждает женщин заниматься самолечением, в том числе прибегать к спринцеванию, что, в свою очередь, является провоцирующим фактором повторных эпизодов [274].

Учитывая вышеизложенные недостатки базовой терапии, а так же отсутствие в рекомендациях схем противорецидивного лечения у беременных, ведутся поиски лекарственных средств, обладающих патогенетической направленностью.

Среди уже существующих методов коррекции нарушенного биоценоза влагалища и профилактики рецидивирующего БВ выделяют несколько направлений, среди которых восстановление рН путем назначения препаратов кислот, увеличение процентного содержания лактобактерий во влагалище при помощи пре- и пробиотиков, а так же улучшение работы различных компонентов неспецифической защиты репродуктивного тракта.

Важным преимуществом препаратов с кислотами и лактобактериями является безопасность и возможность их применения во время беременности [49; 202].

К средствам, нормализующим рН влагалища, относят препараты молочной или аскорбиновой кислот, механизм действия которых заключается в создании кислой среды влагалища, являющейся наиболее благоприятной для жизнедеятельности лактобактерий и губительной для анаэробов [22; 198]. Было показано, что рост и размножение *G. vaginalis* прекращается в условиях рН ниже 4,0. С другой стороны, молочная, уксусная и соляная кислоты не изменяют жизнедеятельность *L. crispatus*, что в целом, способствует поддержанию нормобиоценоза влагалища с преобладанием лактобактерий [170]. Помимо

микробицидного действия у препаратов молочной и аскорбиновой кислот описана иммунокорректирующая активность, проявляющаяся в уменьшении уровня ингибитора ИЛ-1, лактоферрина, секреторного компонента IgA и увеличении ИНФ- γ , трансформирующего фактора роста бета [22; 59].

К тому же снижение кислотности не только предотвращает избыточный рост анаэробов, но и способствует разрушению бактериальных пленок [46]. На основании чего предложено применять данную группу препаратов в качестве противорецидивного лечения БВ. Так назначение молочной кислоты в течение 3 дней после каждой менструации на протяжении 6 месяцев позволило добиться клинического выздоровления у 88 % пациенток и состояния нормофлоры по ПЦР у 83 % женщин, в сравнении с группой плацебо [96]. Поэтому преимуществами средств, нормализующих рН влагалищной среды, является устранение начального этапа развития дисбиоза, эффективность в условиях лекарственной резистентности и предотвращение рецидивов в течение полугода [5]. При этом в работах показана наибольшая эффективность препаратов молочной кислоты, чем аскорбиновой [56].

Как правило, препараты кислот дополняют антимикробное лечение БВ, хотя некоторые ученые предлагают использовать нормализацию кислотности влагалища в качестве единственного метода терапии дисбиоза [23; 50]. С другой стороны, действие различных подкисляющих агентов зависит от скорости всасывания слизистой оболочкой, метаболизма и времени их нахождения непосредственно в вагинальной среде. К тому же с учетом патогенеза развития дисбиотического процесса влагалища важным этапом терапии является уменьшение избытка анаэробов. Этого можно добиться антимикробными препаратами за короткий промежуток времени, а не кислотами [28]. Поэтому по мнению других авторов ацидификация влагалища не способствует снижению частоты рецидивов и не может использоваться в качестве основного варианта лечения [69].

К следующему варианту коррекции биоценоза влагалища относятся препараты, непосредственной целью которых является увеличение содержания лактобактерий во влагалище. Выделяют три группы средств: пробиотики, пребиотики и синбиотики. Действие пребиотиков направлено на улучшение условий существования и рост полезной флоры желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся снижением популяции потенциально патогенных микроорганизмов. Несмотря на более активное применение в гастроэнтерологии, пребиотики показали эффективность в составе комплексной терапии БВ с антимикробными препаратами. Такая комбинация позволяет помимо ускорения процесса нормализации флоры полового тракта, так же предотвращать рецидивы дисбиоза [218].

Наибольшее распространение в лечении БВ получила терапия пробиотиками, направленная на замещение дефицитного компонента флоры влагалища. Согласно последним практическим рекомендациям по гастроэнтерологии для пробиотиков характерны различные механизмы действия, среди которых активация клеточного и цитокинового звеньев иммунитета, конкуренция с патогенами за адгезию и питательные вещества, продукция бактериоцинов, муцина, изменение pH среды и модификация патогенных токсинов, а также элиминация супероксидных радикалов [218]. Показана способность лактобактерий, входящих в состав пробиотиков, уменьшать активацию NF-κB в макрофагах, тем самым снижать уровни ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α [131; 172]. При этом пробиотики не только снижают провоспалительный потенциал неспецифической защиты влагалища, но и способствуют поддержанию уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 [120]. Дополнительным свойством лактобактерий является продукция бактериоцинов и разрушение анаэробных биопленок, на фоне снижения цитолитического действия, оказываемого *Gardnerella vaginalis*, с ингибированием роста последней [172].

Сравнение препаратов лактобактерий с плацебо при лечении женщин с БВ показало статистически значимую большую эффективность в восстановление

нормофлоры после назначения пробиотиков с более высоким процентом элиминации анаэробов [155]. Кроме того, в течение 5 недель 75 % женщин в пробиотической группе имели нормальную вагинальную микробиоту по сравнению с 34 % в группе плацебо [155]. В систематическом обзоре, посвященном эффективности пробиотиков (63 исследования) показано, что у пациентов, подвергшихся однократному воздействию фактора, нарушающего нормофлору, ее восстановление после применения пробиотиков произошло в 83 %. У пациентов с персистирующим дисбиозом влагалища, терапия была эффективна в 56 % и у совершенно здоровых людей пробиотики в 21 % не оказали никакого влияния на микрофлору [184]. С другой стороны, согласно обзору 2009 года нет достаточно данных, чтобы точно утверждать об эффективности пробиотиков и рекомендовать их в рутинной комплексной терапии БВ [217].

Спорным и до конца нерешенным вопросом является выбор пробиотического штамма, способного адаптироваться к условиям женского полового тракта для проявления защитных свойств лактобактерий и восстановления нормофлоры [225]. Пробиотики, назначаемые для коррекции биоценоза влагалища, содержат в составе различные штаммы лактобактерий, в частности, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus crispatus*, *L. brevis*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. casei* var. *rhamnosus* и *L. gasseri*. Присутствие и степень выраженности положительных свойств каждого штамма определяет возможность его применения в составе пробиотических средств для коррекции микробиоценоза полового тракта. Так, *Lactobacillus acidophilus* в составе вагинальных препаратов характеризуется высокой способностью метаболизировать гликоген в молочную кислоту, связываться с эпителиальными рецепторами и ингибировать рост анаэробов и грибов, а также синтезировать бактериоцины [53; 101; 160]. P. Mastromarino et al. (2002) выделили 3 штамма *Lactobacillus brevis* CD2, *Lactobacillus Salivarius* FV2 и *Lactobacillus Gasseri* MB335, характеризующихся хорошей способностью прилипать к эпителию,

продуцировать высокие уровни H_2O_2 , коаггегировать с патогенами и препятствовать росту *G. vaginalis* [112]. L. Maggi et al. (2000) так же подтвердил наибольшую адгезивную способность видов *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus gasseri*, отметив при этом преимущество вагинальных препаратов в виде таблеток, а не порошка за счет их меньшей соприкасаемости с кислородом и лучшей выживаемости лактобактерий [246]. Высокая адгезивная способность *Lactobacillus crispatus* продемонстрирована в работе M.A. Antonio et al. (2005), что доказывает способность штамма заселять влагалищную среду и при одновременной вагинальной и ректальной колонизации значительно снижать риск развития БВ [88]. Помимо вышеобозначенных штаммов лечебным эффектом в отношении *G. vaginalis* обладают *L. fermentum* и *L. plantarum* [148].

Одновременно с возможностью применения пробиотиков при остром эпизоде БВ, описано их профилактическое действие на рецидивы заболевания, которое зависит от времени нахождения штамма в половых путях. Большинство пробиотических штаммов присутствуют во влагалище в течение одного месяца после лечения [169; 223].

Для профилактики новых рецидивов БВ изучали эффективность различных схем терапии пробиотиков. Предложено применять повторные курсы препаратов от 7 до 10 дней после очередного рецидива или до двух раз в неделю использовать средства на протяжении полугода [255]. В работе A. Rossi et al. (2010) применение вагинальных препаратов с *L. rhamnosus* 1 раз в неделю на протяжении 2 лет оказалось не только безопасным, но и позволило нормализовать pH влагалища у 80 % пациенток [258]. Российскими учеными предложено применять пробиотики интравагинально в течение 14 дней после каждой менструации на протяжении шести месяцев [52]. Комбинированная схема противорецидивного лечения с последовательным применением препаратов кислот и лактобактерий в первой половине менструального цикла позволила статистически уменьшить частоту повторных эпизодов заболевания [50].

Таким образом, различная длительность персистирования во влагалище отдельных штаммов лактобацилл определяется не только их индивидуальными свойствами, но и воздействием других факторов. Вероятно, одной из причин особой восприимчивости пробиотиков является собственная влагалищная флора у женщин [39]. Исследование препарата с *Lactobacillus crispatus* CTV-05 показало наиболее высокий процент колонизации у женщин с изначальным дефицитом лактобактерий в сравнении с нормобиоценозом [264].

К другому фактору, влияющему на заселение полового тракта лактобациллами, относится состояние неспецифической защиты влагалища. Анализ эпителиально-бактериальных взаимодействий в женском репродуктивном тракте показал обратную зависимость между уровнем ИЛ-1 β при БВ и колонизационной способностью лактобактерий. То есть в условиях высокой концентрации ИЛ-1 β лактобациллы утрачивали присущие им положительные свойства и оказывались в роли транзитных микроорганизмов [25]. Учитывая данные особенности, было предложено выделять собственные штаммы вагинальных лактобактерий у пациенток до начала антибактериального лечения с последующим возвращением биомассы аутоштаммов после терапии [32].

Назначение препаратов лактобактерий возможно в виде монотерапии и в комбинации с метронидазолом или клиндамицином. Показано, что дополнительный прием пероральных пробиотиков на фоне антибактериального лечения, позволяет уменьшить частоту отдельных симптомов дисбиоза, увеличить скорость и процент выздоровления, а так же снизить частоту повторных эпизодов заболевания [129; 182; 215; 242]. Не смотря на большое количество работ, подтверждающих положительное влияние пробиотиков в качестве второго этапа терапии БВ, немало работ, не нашедших таковой связи [76;217].

Так же существуют исследования, показывающие эффективность применения пробиотиков в качестве основного препарата лечения БВ [218]. При этом продемонстрирована большая эффективность лактобактериальных средств

по сравнению с антимикробными как непосредственно после однократного курса терапии, так и в течение 3 месяцев на фоне пролонгированного режима [177].

В качестве методов введения препаратов рассматриваются интравагинальный и пероральный. Положительным моментом пероральных пробиотиков является нормализация флоры как в кишечнике, так и на уровне женских половых путей, что в свою очередь уменьшает риск возникновения дисбиоза влагалища [16]. В исследовании М.А. Antonio et al. (2005) проведено сравнение частоты развития БВ в зависимости от колонизационного лактобациллярного состояния различных сред организма. Было показано, что у женщин только с вагинальной колонизацией лактобациллами БВ развивался в 4 раза чаще, а при только ректальной колонизации в 10 раз чаще по сравнению с женщинами с одновременным ректальным и вагинальным заселением [88]. В работах показана эффективность пероральных пробиотиков, содержащих различные штаммы лактобацилл, в снижении рН влагалища и показателе Nugent, а так же увеличении количества индигенных лактобактерий *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus iners* [242]. Сравнение эффективности различных путей введения пробиотиков не привело к окончательному результату. Одни работы отмечают большую результативность при пероральном поступлении препаратов [172]. Согласно другим исследованиям интравагинальные средства показали наилучшие исходы в восстановлении нормобиоценоза благодаря локальному действию [160; 182].

Важным преимуществом препаратов с лактобактериями является их безопасность и возможность применения у беременных [202]. Метаанализ и систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, посвященные использованию пробиотиков у беременных, сообщили об отсутствии увеличения частоты неблагоприятных последствий для плода. Не было отмечено повышения числа выкидышей или частоты пороков развития, а так же значимых различий в гестационном возрасте, частоте кесарева сечения и массе при рождении [132; 214]. К тому же было показано положительное влияние

пробиотиков, принимаемых беременной после 36 недель гестации, на уровень интерлейкинов и секреторного IgA в молоке матери [73]. С другой стороны в исследовании M. Kuitunen et al. (2009) продемонстрировано отрицательное влияние пробиотиков на гемоглобин новорожденных, что авторы связывают с временным воспалением слизистой оболочки кишечника как ответной реакции на вводимый препарат [168].

На фоне описанных преимуществ пробиотиков во время беременности наиболее важным является влияние лактобациллярных штаммов на перинатальные исходы, в частности на частоту преждевременных родов. Информированность беременных о возможных профилактических свойствах лечения повышает их заинтересованность в данном вопросе, мотивацию и комплаентность соблюдения полной схемы терапии [209]. Было показано, что добавление пробиотиков в рацион беременных позволяет уменьшить риск развития преждевременных родов [162; 202]. С другой стороны исследование C. Gille et al. (2016) показало, что назначение перорального пробиотика беременным на протяжении 8 недель в сравнении с плацебо, не выявило различий в микрофлоре и частоте преждевременных родов [130]. Аналогичный результат об отсутствии снижения риска преждевременных родов после применения пробиотиков был получен в недавнем анализе, включающем 21 исследование [206]. Таким образом, на настоящий момент нет убедительных доказательств, подтверждающих роль пробиотиков в предотвращении преждевременных родов [223].

В последнее время аналогично пробиотикам, получили распространение пребиотики и эубиотики в коррекции и восстановлении микрофлоры после лечения БВ антимикробными препаратами [251]. Так добавление к штаммам лактобактерий фрукто-олигосахаридного субстрата и аскорбиновой кислоты привело к сохранению *Lactobacillus crispatus* во влагалище в течение 90 дней [91]. Также предложен препарат на основе 40 % сахарозы, эффективность монотерапии которого сопоставима с лечением метронидазолом [116; 241]. Поэтому

пробиотики, созданные на основе глюко-олигосахаридов, фрукто-олигосахаридов и их смесей могут применяться не только для лечения бактериального вагиноза, но и с целью предупреждения рецидивов [6; 35; 38; 138].

Таким образом, основными нерешенными вопросами являются подбор подходящего «идеального» штамма лактобактерий для профилактики и лечения дисбиоза влагалища; определение оптимальной дозировки, продолжительности и режима приема пробиотиков, возможности генетической конформации при колонизации, жизнедеятельности инородных для организма женщины лактобактерий. Продолжаются работы по созданию препарата с лактобактериями, способного не только сохранить жизнеспособность в вагинальной среде, но и проявить максимальное число свойств эндогенных штаммов.

Не смотря на некоторые успехи в лечении бактериального вагиноза путем дополнения антимикробных препаратов средствами с лактобактериями или кислотами, частота возникновения рецидивов заболевания остается высокой. Вероятно, это может быть вызвано недостаточностью неспецифической защиты полового тракта, являющейся одной из важных компонентов микробиоценоза влагалища. К методам, воздействующим на отдельные иммунные звенья женского репродуктивного тракта, относят физиотерапию и препараты интерферонов и иммуноглобулинов [30; 40; 42; 44]. Основное действие иммуномодулирующих препаратов направлено на преобразование иммунного ответа с активацией и усилением дифференцировки клеток иммунной системы, увеличением продукции защитных факторов и цитокинов. Вспомогательные компоненты в составе препаратов обеспечивают дополнительное противовоспалительное, мембраностабилизирующее, а также регенерирующее свойства [137]. При лечении бактериального вагиноза и профилактики его рецидивов данную группу препаратов назначают интравагинально в виде свечей или тампонов. Наибольшее распространение получили препараты, содержащие интерферон-альфа, с возможным применением отдельных лекарственных средств со второго триместра

беременности. Так была показана способность препаратов интерферона, применяемых после антимикробных препаратов, поддерживать состояние нормоценоза и уменьшать частоту рецидивов бактериального вагиноза [15; 18; 37; 48]. Показана возможность применения препарата интерферона в качестве основного лекарственного средства, результат которого сопоставим со стандартной терапией [24; 30; 45]. Так же разработан препарат, разрешенный во время беременности, в состав которого входят не только интерферон, но и пробиотики [33]. В противоположность этому сравнение эффективности лечения БВ и профилактики рецидивов у небеременных при помощи дополнения метронидазола препаратами лактобактерий, аскорбиновой кислоты, полиоксидония или грязью мертвого моря не выявило различий между данными препаратами [66]. Таким образом, вопросу нормализации функционирования отдельных иммунных компонентов полового тракта, как одному из вариантов профилактики рецидивов дисбиоза, уделено недостаточно внимания. В период беременности ограниченное число разрешенных препаратов так же затрудняет поиск методов нормализации микробиоценоза и предотвращения повторных эпизодов бактериального вагиноза. Это требует проведения новых исследований по изучению не только процессов, происходящих на уровне неспецифической защиты влагалища при бактериальном вагинозе, но и возможных вариантов их коррекции, в том числе при беременности.

Учитывая недостаточную эффективность монотерапии антимикробными средствами для лечения БВ, с целью повышения процента излеченности и профилактики рецидивов проводятся работы по поиску препарата, способного дополнить основное лечение или выступить в качестве альтернативного. Так была предложена комбинация метронидазола или клиндамицина с натуральными антимикробными веществами, которая эффективна не только в разрушении биопленок при БВ, но и характеризуется отсутствием влияния на лактобактерии. В качестве натуральных антимикробных веществ выступали субтилозин и лаурамид-аргининэтиловый эфир, представляющие собой катионные

поверхностно-активные вещества, обладающие избирательным влиянием на бактерии и грибы [75]. Самым сильным бактерицидным эффектом обладал лаурамид-аргинин-этиловый эфир, меньший эффект наблюдался у субтилозина, а полилизин в комбинации с клиндамицином демонстрировали самый слабый эффект [243]. Так же был разработан антимикробный пептид ретроциклин, который помимо антибактериального и противовирусного действия, предотвращает образование биопленок и инактивирует токсин анаэробов [229].

Большое количество работ проводилось по изучению эффективности различных антисептических препаратов для лечения БВ, в том числе во время беременности [19; 41; 77]. Систематический обзор с включением 262 исследований подтвердил, что имеющихся данных об использовании антисептиков для лечения БВ, недостаточно, хотя согласно некоторым исследованиям антисептики могут иметь одинаковую эффективность с антимикробными препаратами [87; 156]. Поэтому в европейских рекомендациях в качестве альтернативного препарата для лечения БВ предложен деквалиния хлорид [134]. Терапия с обработкой влагалища кавитированным низкочастотным ультразвуком раствором хлоргексидина на первом этапе по сравнению с хлоргексидина биглюконатом в виде свечей или молочной кислотой показала наибольшую эффективность в лечении беременных с дисбиозом в 1 триместре [14; 64]. В последних работах сообщается об эффективности октенидина при лечении рецидивирующего БВ, эффективность которого составила 87,5 %, но это не предотвратило рецидивов в течение 6 месяцев у большинства пациенток [203].

Другими методами борьбы с БВ и биопленками является применение ДНКазы - фермента, способного разрушать внеклеточную часть ДНК *G. vaginalis*, тем самым нарушать ее целостность [124]. К новым методам профилактики рецидивов дисбиоза относится средство, содержащее лактоферрин, которое способствует увеличению количества лактобактерий во влагалище [34; 199]. Для профилактики и лечения БВ предложен ликопептид, представляющий собой комплекс липидных фрагментов лауриновой, миристиновой, пентадекановой,

пальмитиновой, стеариновой кислот [43]. Положительный микробицидный эффект в отношении анаэробов, формирующих биопленки, показали катионные амфифильные молекулы, не оказывающие негативного влияния на лактобактерии [105].

На данный момент сообщено о проведении трансплантации вагинальной флоры женщинам, страдающим рецидивирующим БВ, с достижением длительной ремиссии [268].

Таким образом, не смотря на то, что в рекомендациях по лечению бактериального вагиноза препаратами выбора являются антимикробные препараты, было замечено, что такое лечение либо не приводит к полному выздоровлению пациенток, либо сопровождается рецидивами заболевания. Поэтому лечение стали дополнять препаратами кислот и лактобактерий. При этом в условиях неполноценной неспецифической защиты репродуктивного тракта такие комбинированные схемы не дают должного эффекта, в том числе не предотвращают повторные эпизоды дисбиоза на долговременный период. Поэтому на современном этапе при отсутствии дополнительных рутинных методов обследования, уточняющих этиологию повторных эпизодов БВ, лечение рецидивов проводят эмпирически. При этом необходимо применять схемы комбинированной терапии, направленной на возможные причины рецидивов. В связи с чем в последние годы появилось новое направление - фармакомикробиомика, задачей которой является подбор лекарственного средства на основе изучения индивидуальных особенностей бактериального состава организма [157].

Поэтому понимание процессов, лежащих в основе нарушений неспецифической защиты полового тракта, поможет прогнозировать развитие рецидивов бактериального вагиноза и по возможности профилактировать осложнения беременности.

2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Проведено проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование 120 женщин, вставших на учет по беременности в женских консультациях родильного дома им. Семашко и Центра перинатального здоровья г. Томска в период с 2016 по 2018 гг.

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) pH 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.

Группы 1 и 2 были сформированы путем рандомизации беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом, включенных в настоящее исследование методом генерации случайных чисел.

2.2 Дизайн исследования

С использованием критериев включения и критериев исключения выполнялся отбор пациенток, проводилась беседа с женщинами, ознакомление с порядком выполнения исследования, подписание информированного согласия. Женщины были приглашены на первый визит в любое удобное для них время в сроке гестации 13–20 недель. В случае возникновения рецидива БВ, пациентки первых двух групп приходили на первый визит спустя не менее две недели после окончания лечения повторного эпизода заболевания. После подписания информированного согласия проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, результаты которого вносились в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК) с последующей обработкой полученных данных:

- Сбор анамнеза, жалоб.

- Общеклинический осмотр.
- Акушерское обследование.
- Гинекологический осмотр с забором материала для лабораторного исследования:

- аминный тест и рН-метрия влагалищного содержимого;
- микроскопическое исследование отделяемого из заднего свода влагалища и с шейки матки;

- качественная и количественная оценка содержания анаэробной, лактобациллярной и грибковой флоры влагалища методом полимеразной цепной реакции;

- определение уровня β -дефенсина-2, ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в содержимом влагалища методом иммуноферментного анализа.

При первом визите проводилась рандомизация пациенток на группы 1 и 2 методом генерации случайных цифр. 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 беременные, 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.

На третий заключительный визит были приглашены женщины всех групп наблюдения. Срок беременности к этому времени составлял 33 – 34 недели. При этом пациентки группы 1 в отличие от группы 2 за две недели до этого заканчивали второй этап профилактического лечения. На втором и третьем визитах выполнялись исследования, полностью повторяющие спектр при первой явке.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические методы обследования

2.3.1.1 Обследование женщин во II и III триместрах беременности

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) [47].

Сбор анамнеза и жалоб. При сборе анамнеза обращали внимание на следующие сведения: наличие бактериального вагиноза до беременности, курение, сопутствующие экстрагенитальные заболевания, травмы и операции, аллергия на лекарственные препараты. Гинекологический анамнез включал данные о менструальном цикле, дате последней менструации, беременностях и их исходов, гинекологических заболеваниях. Срок настоящей беременности определялся по дате первого дня последней менструации и данным УЗИ-скрининга в первом триместре. В случае несоответствия сроков по двум показателям за наиболее достоверный принимался срок беременности по заключению УЗИ. Данные заносились в ИРК.

Общеклинический осмотр. Общеклинический осмотр заключался в оценке общего состояния и соматического статуса, измерении антропометрических параметров (рост, масса), определении индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$). Оценка объективных данных подразумевала измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), оценку наличия отеков.

Акушерско-гинекологическое обследование. Гинекологическое обследование включало в себя осмотр наружных половых органов, введение влагалищного зеркала Куско и оценку слизистой влагалища и шейки матки,

наличия патологических изменений, состояния наружного зева, характера выделений из половых путей.

После взятия материала для лабораторных анализов проводили двуручное влагалищно-абдоминальное исследование, при котором определяли состояние мышц тазового дна, сводов влагалища, длину, форму, консистенцию шейки матки, оценивали размеры, форму, консистенцию, подвижность, болезненность матки, а также размеры, болезненность придатков матки. При первом визите проводили пельвиометрию, вычисляли истинную конъюгату, определяли индекс Соловьева. Сантиметровой лентой измеряли окружность живота (ОЖ), высоту стояния дна матки (ВСД). При третьем визите при помощи наружного акушерского обследования и приемов Леопольда дополнительно определяли положение, позицию, вид, предлежание плода, высоту стояния головки. Подсчет частоты сердечных сокращений плода осуществляли фетальным ультразвуковым доплером JPD-100B.

Всем беременным проводились ультразвуковая цервикометрия, кардиотокография, ультразвуковая фетометрия, ультразвуковая доплерометрия кровотока в маточных артериях, сосудах пуповины и плаценты.

2.3.1.2 Оценка течения родов, послеродового периода и состояния новорожденного

При каждом визите оценивали возможное наличие побочных эффектов профилактического лечения. Характер течения беременности уточняли при сборе анамнеза, а так же по информации из диспансерных карт беременных. Роды, послеродовый период и состояние новорожденного анализировались на основании истории родов. Анализ течения беременности включал оценку токсикоза и степени его тяжести, частоту эпизодов угрожающего выкидыша и преждевременных родов, мало- и многоводия, задержки роста плода, плацентарной недостаточности, анемии. К характеристике течения родов относились факты преждевременного разрыва плодных оболочек и раннего

излития околоплодных вод, преждевременные роды, общая продолжительность родов и длительность безводного периода, наличие аномалий родовой деятельности, интранатальные осложнения, хориоамнионит, травмы мягких родовых путей. Оценка состояния новорожденного проводилась по шкале Апгар, антропометрическим показателям и заключению неонатолога. В послеродовом периоде обращали внимание на наличие гнойно-воспалительных заболеваний, среди которых послеродовый эндометрит, перитонит, нагноение послеоперационных швов. Эффективность профилактического лечения оценивали путем сравнения групп 1 и 2 по частоте бактериального вагиноза в течение данной беременности и осложнениям беременности, родов и послеродового периода. Оценка безопасности назначенного лечения выполнялась при визитах 2, 3 на основании регистрации нежелательных явлений и данных лабораторных показателей, которые фиксировались в ИРК.

2.3.2 Методы исследования состояния биоценоза и неспецифической защиты влагалища

2.3.2.1 Определение pH влагалищного содержимого

После открытия шейки матки в зеркале Куско стерильным шпателем Эйра проводили забор влагалищного содержимого из заднего вода влагалища с целью определения pH, проведения аминного теста. Кислотность влагалищного содержимого оценивалась при помощи тест-полосок фирмы «Кольпотест» (Биосенсор, Россия), имеющих диапазон определяемых концентраций от 3,0 до 7,0 с шагом 0,2 – 0,3 – 0,5. Спустя 15 секунд после нанесения влагалищных выделений на полоску фиксировалось значений pH путем визуального сравнения цвета и интенсивности окраски сенсорного элемента тест-полоски с соответствующим цветовым полем на эталонной цветовой шкале комплекта.

2.3.2.2 Методика определения летучих аминов в содержимом влагалища

Для проведения аминного теста капля влагалищных выделений помещалась на стекло с последующим добавлением одной капли 10 % раствора гидроксида калия в равных пропорциях. При появлении неприятного «рыбного» запаха, обусловленного выделением анаэробными микроорганизмами летучих аминов, тест считался положительным.

2.3.2.3 Микроскопия мазков из заднего свода влагалища и шейки матки

Во время осмотра в зеркалах при помощи стерильного шпателя Эйра проводили забор материала из заднего свода влагалища и с шейки матки с последующим нанесением материала на обезжиренное предметное стекло для окрашивания и микроскопии мазков. Окраску препаратов осуществляли по методу Грама с подсчетом количества лейкоцитов, оценкой флоры и наличия ключевых клеток. Высушенный и фиксированный мазок окрашивали карболовым раствором генцианового фиолетового в течение 1 – 2 минут, затем обрабатывали раствором Люголя в течение 1 минуты и обесцвечивали спиртом 10 – 20 секунд, после чего промывали водой, докрашивали мазок водным раствором фуксина 1 – 2 минуты, высушивали и проводили микроскопию в эмерсионной среде под увеличением 400 с максимальной разрешающей способностью, микроскоп Микромед с-13.

2.3.2.4 Определение бактериального состава микрофлоры влагалища

Забор материала для оценки микрофлоры, концентрации цитокинов и антимикробного пептида влагалища осуществлялся трижды у беременных с рецидивирующим БВ при 1, 2 и 3 визитах и дважды у здоровых беременных (в первой половине гестации и в 33 недели). Все лабораторные исследования выполнялись в специализированной лаборатории Центра перинатального здоровья с использованием стандартных методов.

Микрофлору влагалища изучали посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР), в основе которой лежит процесс амплификации ДНК, заключающийся в повторяющихся циклах температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройкой полинуклеотидных цепей термостабильной ДНК-полимеразой. Использовали ПЦР в режиме реального времени с помощью тестов «Фемофлор-16» (производитель ООО «НПО ДНК-Технология», РУФСР 2009/04663, патент № 2362808 от 13.02.08). Материал для исследования забирали урогенитальным зондом с боковых и задней стенки влагалища, переносили в пластиковую пробирку «эппендорф» с транспортной средой с последующим охлаждением (+5°C) и транспортировкой в лабораторию. Выделение ДНК осуществлялось по стандартной методике, рекомендованной производителем. Результат получали в виде абсолютного количества ДНК микроорганизмов (геном-эквивалент (ГЭ)/образец, пропорциональный количеству клеток микроорганизма) и относительного количества генетически родственных групп микроорганизмов в общей бактериальной массе (ОБМ). Относительное число отдельных видов бактерий рассчитывалось путем вычисления разницы десятичных логарифмов между значениями конкретного микроорганизма или группы микроорганизмов и ОБМ, а также в процентах, отражающих долю отдельных групп бактерий в ОБМ (таблица 1).

Таблица 1 – Определяемые показатели при исследовании биоценоза влагалища методом ПЦР

Выявляемые показатели	Результат	
	Абсолютный, ГЭ/образец	Относительный, $Lg*N - LgOБМ$; %
Контроль взятия материала ($10^4 >$)	–	–
Общая бактериальная масса (ОБМ) ($10^3 - 10^9$)	–	–
<i>Lactobacillus</i> spp.	–	–

Продолжение таблицы 1

Enterobacterium spp.	—	—
Streptococcus spp.	—	—
Staphylococcus spp.	—	—
Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.	—	—
Eubacterium spp	—	—
Sneathia spp.+ Leptotrihia spp.+Fusobacterium spp.	—	—
Megasphaera spp.+Veilonella spp.+Dialister spp.	—	—
Lachnobacterium spp.+ Clostridium spp.	—	—
Mobiluncus spp.+ Corynebacterium spp.	—	—
Peptostreptococcus spp.	—	—
Atopobium vaginae	—	—
Mycoplasma hominis	—	—
Ureaplasma spp.	—	—
Candida spp.	—	—
Mycoplasma genitalium	не выявлено / ОБНАРУЖЕНО	
Примечание – *N – абсолютное количество конкретного микроорганизма/ группы микроорганизмов		

Заключение о выраженном дисбиозе влагалища делали при доле лактобактерий в ОБМ менее 20 %. Относительное содержание лактобактерий от 20 до 80 % считали соответствующим умеренному дисбиозу, более 80 % – нормоценозу. Определение лактобациллярного состава выполнялось методом ПЦР. Выявляли виды *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* и *L. gasseri*, количество которых было представлено абсолютными значениями.

Дополнительно к Фемофлор-16 определяли патогенные микроорганизмы *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* *Chlamydia trachomatis* методом качественной ПЦР в режиме реального времени. Результат обозначался «не выявлено» при отсутствии данных патогенов в половых путях или «ОБНАРУЖЕНО» при их наличии.

2.3.2.5 Определение содержания цитокинов и антимикробного пептида в содержимом влагалища

Для определения уровня цитокинов и антимикробного пептида при помощи шприца выполняли орошение влагалища и экзоцервикса 5 мл стерильного 0,9 % физиологического раствора с последующей аспирацией полученного смыва через катетер Нелатона СН10, помещенного на конце пустого шприца. Полученное содержимое переносили в стерильные одноразовые центрифужные пробирки по 10 мл. Затем образцы центрифугировали при 1000 об/мин в течение 20 мин, фильтровали через стерильную целлюлозу с 0,2 мм ацетатной мембраной (VWS International, Lutterworth, UK) и замораживали до минус 80°C.

Для определения HBD-2 во влагалищном содержимом использовали наборы ELISA фирмы «БиоХимМак» для твердофазного иммуноферментного анализа. После подготовки реагентов добавляли по 100 мкл стандартов, контролей и образцов в соответствующие лунки микропланшета, выполняли инкубацию в течение 2 часов при температуре 37°C. Затем после удаления жидкости из лунок добавляли по 100 мкл реагента А рабочего раствора в каждую лунку и инкубировали в течение 1 часа при 37°C после. После аспирации содержимого лунок, их промывали с использованием 350 мкл буфера для промывок на одну лунку 3 раза с выжиданием 1 – 2 минут между циклами. После удаления жидкости в каждую лунку вносили по 100 мкл реагента В рабочего раствора и инкубировали в течение 30 минут при 37 ° С. Затем повторяли промывание лунок 4 раза, добавляли 90 мкл раствора субстрата в каждую лунку и выдерживали в течение 15 – 25 минут при 37°C. Следующим шагом было добавление 50 мкл

стоп-раствора в каждую лунку, перемешивание и определение относительной плотности с помощью микропланшетного спектрофотометра при длине волны 450 нм, используя длину волны сравнения 620 нм (или 690 нм). Диапазон измерений HBD-2 составил 31,2 – 2000pg/mL.

Определение концентрации интерлейкинов и интерферона-гамма производили аналогичным способом ИФА с применением тест систем ООО «Цитокин» (Россия). Диапазон измерений цитокинов и представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика результатов измерений цитокинов

Показатель	Диапазон измерений, пг/мл	Чувствительность, пг/мл
ИЛ-1 β	6,3 – 400	4
ИЛ-4	5 – 200	2
ИЛ-6	10 – 500	5
ИЛ-8	9,75 – 1250	9,75
ИЛ-10	10 – 500	5
ИНФ- γ	50 – 2000	20

Измерение оптической плотности выполняли на планшетном анализаторе фирмы BioTek (США) при длине волны 450 нм.

Все используемые в работе методы выполнялись строго в соответствии с протоколом исследования.

2.3.3 Статистические методы исследования

Анализ полученных данных проводился с помощью лицензионной программы Statistica 10,0 (StatSoft, USA). Алгоритм выбора статистического критерия проводился в зависимости от типа имеющихся данных и их распределения. Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения выполнялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Для характеристики количественных переменных с нормальным распределением применялось среднее со стандартным отклонением – М (SD).

Частота оценивалась в процентах. В случае ненормального распределения использовали медиану и интерквартильный интервал (Me [Q25 – Q75]). Сравнение качественных переменных осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона для независимых выборок и Мак-Немара, Кохрана – для зависимых. При сравнении количественных переменных применяли Т-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса и дисперсионный анализ ANOVA для независимых выборок и парный Т-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона и Фридмана для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценку взаимосвязей осуществляли с применением параметрического коэффициента Пирсона и непараметрического коэффициента Спирмена. Сила корреляции оценивалась как слабая при r меньше или равно 0,29; умеренная – в значении от 0,30 до 0,49, сильная – более 0,50. Также применяли методы многомерного анализа: множественный регрессионный и дискриминантный анализ.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1.1 Общая характеристика беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и пациенток с нормальным течением гестации

В настоящей работе обследовано 120 беременных в сроке 13 – 20 недель ($14,8 \pm 2,1$ недель, $p = 0,95$). Все пациентки были разделены на три группы. В первую группу вошли 40 беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом, получающие профилактическое лечение препаратом рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b (срок гестации $14,9 \pm 2,3$ недель). Вторую группу составили 40 беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом без профилактического лечения (срок гестации $14,8 \pm 2,5$ недель). Из 40 здоровых беременных была сформирована третья группа (срок гестации $14,8 \pm 1,5$ 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 ($p = 0,18$).

Группы были сопоставимы по количеству перво- и повторнобеременных женщин, частоте аборт, выкидышей и операции кесарева сечения в анамнезе. Согласно проведенному анализу, треть всех женщин были первобеременными, тогда как первые роды предстояли только 70 (58 %) пациенткам в трех группах (таблица 3).

Таблица 3 – Акушерский анамнез беременных исследуемых групп

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
Первая беременность	18 (45 %)	14 (35 %)	13 (33 %)	0,74
Вторая беременность	10 (25 %)	13 (33 %)	16 (40 %)	
Третья беременность	9 (23 %)	11 (28 %)	10 (25 %)	
Более трех беременностей	3 (8 %)	2 (5 %)	1 (3 %)	
Первые роды	24 (60 %)	20 (50 %)	26 (65 %)	0,56
Повторные роды	16 (40 %)	20 (50 %)	14 (35 %)	
Аборты в анамнезе	12 (30 %)	10 (25 %)	15 (38 %)	0,48

Продолжение таблицы 3

Выкидыши в анамнезе	3 (8 %)	4 (10 %)	4 (10 %)	0,91
---------------------	---------	----------	----------	------

У 11 (9 %) повторнобеременных предыдущие беременности закончились самопроизвольными выкидышами до 6 недель, не потребовавшими специального вмешательства. У трети пациенток были выполнены аборт хирургическим или медикаментозным способом в сроке до 63 дней аменореи со дня последней менструации. Родоразрешение путем кесарева сечения (КС) прослеживалось в анамнезе у 24 (20 %) женщин ($p = 0,94$). Основными показаниями служили тазовое предлежание плода, острый дистресс плода, клинически узкий таз, упорная слабость родовой деятельности. Осложнений при прерывании беременности или в родах, у пациенток исследуемых групп не отмечалось.

При анализе гинекологического анамнеза статистически значимых различий между беременными трех групп получено не было. Оценка менструальной функции женщин исследуемых групп показала, что длительность менструального цикла варьировала от 25 до 32 дней, составляя в среднем $28,6 \pm 4,4$ дней, при продолжительности кровянистых выделений от 4 до 7 дней (в среднем $5,2 \pm 1,8$ дней), что являлось нормальным. До наступления данной беременности 10 пациенток (8 %) использовали комбинированную гормональную контрацепцию, 64 (53 %) женщины применяли барьерный метод и 46 (38 %) не предохранялись от беременности по разным причинам.

Среди гинекологических заболеваний до наступления настоящей беременности у каждой пятой пациентки происходили случаи воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта. При этом статистически значимых различий между здоровыми женщинами и беременными с бактериальным вагинозом по частоте указанных заболеваний не отмечено (таблица 4).

Таблица 4 – Гинекологический анамнез беременных исследуемых групп

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
Хронический вагинит	10 (25 %)	11 (28 %)	7 (18 %)	0,55
Хронический цервицит	10 (25 %)	9 (23 %)	8 (20 %)	0,87

Продолжение таблицы 4

Хламидийная инфекция	4 (10 %)	3 (8 %)	5 (13 %)	0,76
Микоплазменная инфекция (Mycoplasma genitalium)	2 (5 %)	3 (8 %)	3 (8 %)	0,88
Воспалительные заболевания верхнего отдела репродуктивного тракта	2 (5 %)	1 (3 %)	2 (5 %)	0,81
Функциональные кисты яичников	0	1 (3 %)	1 (3 %)	0,60

Среди заболеваний, передаваемых половым путем, в анамнезе встречались хламидийная и микоплазменная (вызванная *M. genitalium*) инфекции, по поводу которых проводилось лечение женщин до настоящей беременности и наступило выздоровление. 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 ($n = 3$). При возникновении рецидива БВ во время настоящей беременности интравагинальное лечение назначалось врачом женской консультации согласно клиническим рекомендациям и включало антисептические препараты в первом триместре гестации или препарат метронидазола или клиндамицина во втором триместре. Статистически значимых различий в частоте назначения antimicrobных препаратов между пациентками первой и второй группы не обнаружено ($p = 0,86$). Анализ факторов риска бактериального вагиноза не выявил статистически значимых различий между женщинами трех групп ($p = 0,67$). В течение последнего года все пациентки указали на наличие одного полового партнера, отсутствие применения локальных спермицидов. До наступления настоящей беременности антибиотикотерапия пероральными препаратами проводилась для лечения гинекологических и экстрагенитальных заболеваний у 6 (15 %), 5 (13 %) и 3 (8 %) женщин в группах 1, 2 и 3 соответственно ($p = 0,73$). Спринцевание влагалища присутствовало в гигиене у 4 (10 %) пациенток в группах 1 и 3 и у 5 (13 %) беременных в группе 2 ($p = 0,68$).

Статистически значимых различий между женщинами разных групп по распространенности курения не было обнаружено. До настоящей беременности курили до 10 сигарет в день от 3 до 7 пациенток ($p = 0,34$ при сравнении между группами). С наступлением гестации продолжили курение 5 человек в первых двух группах и 2 женщины в третьей группе ($p = 0,86$).

Воспалительные заболевания верхнего отдела репродуктивного тракта встречались в анамнезе в единичных случаях.

В работе проведена оценка частоты оперативных вмешательств и экстрагенитальных хронических заболеваний у беременных исследуемых групп. Оперативные вмешательства на органах брюшной полости встречались до настоящей беременности у 12 (10 %) женщин без статистически значимой разницы между группами ($p = 0,76$). Операции были выполнены лапаротомным и лапароскопическим доступом по поводу апоплексии и разрыва кист яичников, внематочной беременности, аппендицита.

Среди хронических экстрагенитальных заболеваний преобладали гастрит, гастродуоденит и цистит, встречающиеся у каждой четвертой беременной (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика беременных исследуемых групп по частоте экстрагенитальных заболеваний

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
Хронический гастрит, гастродуоденит	10 (25)	7 (18 %)	8 (20 %)	0,77
Хронический тонзиллит	3 (8 %)	3 (8 %)	1 (3 %)	0,55
Хронический гайморит	2 (5 %)	1 (3 %)	2 (5 %)	0,81
Хронический холецистит	2 (5 %)	3 (8 %)	2 (5 %)	0,86
Хронический цистит	8 (20 %)	6 (15 %)	9 (23 %)	0,69

3.2 Клиническая характеристика беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и пациенток с нормальным течением гестации

На момент обследования пациентки 1 и 2 групп находились в состоянии ремиссии и не предъявляли жалоб на патологические выделения из половых путей и другие проявления воспалительного или дисбиотического процесса нижнего отдела полового тракта. В то же время 5 (13 %) женщин в первой группе и 4 (10 %) пациентки во второй группе ($p = 0,72$) отмечали периодически возникающий дискомфорт в области половых органов, преимущественно после незащищенного полового акта.

Всем женщинам осуществлялось физикальное исследование, во время которого проводилась оценка и сравнение пациенток исследуемых групп по показателям роста, массы, ИМТ, АД, ЧСС, ЧДД, температуры, размеров таза. По результатам анализа различий по антропометрическим данным, витальным показателям, пельвиометрии между беременными обнаружено не было (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика беременных исследуемых групп по данным объективного осмотра при сроке 13 – 20 недель

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
Рост, см	165 ± 4	167 ± 7	166 ± 5	0,15
Масса, кг	62,3 ± 8,1	62,1 ± 7,8	61,7 ± 6,9	0,95
ИМТ	22,9 ± 2,7	22,2 ± 2,0	22,4 ± 1,7	0,30
САД, мм.рт.ст.	113 ± 14	116 ± 14	112 ± 16	0,47
ДАД, мм.рт.ст.	70 ± 7	72 ± 7	69 ± 6	0,22
ЧСС, уд/мин	77 ± 6	80 ± 6	80 ± 6	0,07

Средний показатель роста для женщин трех групп составил 165 ± 5 см, массы $62,1 \pm 7,6$ кг. Артериальное давление варьировало в пределах нормального и составило 114 ± 15 и 70 ± 7 мм.рт.ст., ЧСС составила в среднем 79 ± 1 ударов в

минуту, ЧДД – 17 ± 1 в минуту ($p = 0,10$). У всех женщин была нормотермия, температура тела составила в среднем $36,8 \pm 0,2$ °C ($p = 0,08$).

Анализ результатов пельвиометрии показал у большинства беременных нормальные размеры таза. Так *distantia spinarum* составила в среднем $25,5 \pm 0,6$ см ($p = 0,92$), *distantia cristarum* – $28,5 \pm 0,5$ см ($p = 0,40$), *distantia trochanterica* – $31,5 \pm 0,6$ см ($p = 0,97$), *conjugata externa* – $20,5 \pm 0,5$ см ($p = 0,79$), индекс Соловьева $1,5 \pm 0,1$ ($p = 0,13$). Величина *conjugata interna* в среднем составила $11,5 \pm 0,6$ см, без статистически значимой разницы между женщин разных групп ($p = 0,79$). У 4 (3 %) женщин был выявлен анатомически узкий плоский таз I степени по классификации А.Ф.Пальмова с размерами истинной конъюгаты 9,8 – 10,5 см. У 2 (2 %) пациенток диагностирован поперечно-суженный таз I степени с поперечным размером входа 12,0 и 12,2 см. Пациентки с анатомически узким тазом были равномерно распределены между группами.

При осмотре наружных половых органов и влагалища ни у одной из женщин не было выявлено патологических изменений и образований, в частности признаков воспалительного процесса нижнего отдела полового тракта.

При проведении двуручного влагалищно-абдоминального исследования у большинства женщин шейка матки была отклонена кзади, не укорочена, плотно-эластической консистенции, наружный зев закрыт, мышцы тазового дна и своды влагалища состоятельны. У всех пациенток матка соответствовала сроку беременности, находилась в нормотонусе. В области придатков объемные образования не обнаруживались, пальпация их области безболезненная. Значения ВСД и ОЖ соответствовали срокам беременности.

Во время третьего визита проводили наружный акушерский осмотр с использованием приемов Леопольда, выполняли измерение ОЖ, ВСД, АД, ЧСС, ЧДД, оценивали частоту сердечных сокращений плода, выполняли гинекологический осмотр в зеркале Куско и внутреннее акушерское обследование.

Значения ВСД соответствовали сроку беременности 33 – 34 недели. У всех беременных было головное предлежание плода, головка располагалась над плоскостью входа в малый таз. Статистически значимых различий по результатам объективного осмотра и оценке состояния жизненно-важных органов обнаружено не было (таблица 7)

Таблица 7 – Характеристика беременных исследуемых групп по данным объективного осмотра при сроке 33 – 34 недели

Параметры измерения	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
Масса, кг	70,3 ± 9,4	70,1 ± 7,5	69,0 ± 8,4	0,76
ОЖ, см	78,0 ± 6,6	79,3 ± 5,2	78,3 ± 5,1	0,56
Прибавка массы за беременность, кг	13,0 ± 3,8	13,0 ± 3,7	12,2 ± 3,9	0,58
ЧСС плода, уд/мин	135 ± 8	138 ± 10	137 ± 8	0,61
САД, мм.рт.ст.	110 ± 10	107 ± 13	107 ± 11	0,37
ДАД, мм.рт.ст.	70 ± 7	72 ± 7	69 ± 6	0,40
ЧСС, уд/мин	76 ± 7	78 ± 7	77 ± 8	0,30

Средний показатель ЧДД составил 17 ± 1 ($p = 0,10$), температуры тела $36,7 \pm 0,2$ °C ($p = 0,09$).

Во время проведения осмотра в зеркале Куско ни у одной беременной не было выявлено изменений цвета слизистых влагалища и шейки матки, наличия патологических образований или выделений, а так же признаков воспалительного и кандидозного процессов нижнего отдела полового тракта.

При проведении двуручного влагалищно-абдоминального исследования у 2 (5 %) женщин в группе 1, у 9 (23 %) пациенток в группе 2 и у 1 (3 %) женщины в группе 3 выявлено укорочение шейки матки менее 25 мм. Эти пациентки наблюдались с диагнозом истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) и получали лечение (микронизированный прогестерон, разгружающий pessary). Несмотря на терапию в ближайшие 2 – 3 недели, у всех этих женщин произошли преждевременные роды. У остальных беременных изменений длины,

консистенции шейки матки не было выявлено. Матка соответствовала сроку беременности, была в нормотонусе, безболезненная. В области придатков объемные образования не определялись.

3.3 Неспецифическая защита влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и при нормальном течении гестации

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

В исследовании приняли участие 80 беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом в период ремиссии, составивших первую и вторую группы наблюдения, и 40 здоровых женщин в сопоставимые сроки гестации, вошедших в третью группу. Для оценки биоценоза влагалища у пациенток проводили микроскопическое исследование мазка из заднего свода влагалища, аминный тест, определение кислотности влагалищного содержимого, выполняли ПЦР для изучения микробного состава и ИФА для характеристики цитокинового и антимикробного звеньев неспецифической защиты полового тракта.

Анализ соотношения количества лейкоцитов к числу эпителиальных клеток при микроскопическом исследовании мазка из заднего свода влагалища не выявил воспалительного процесса половых путей у пациенток исследуемых групп.

3.3.1.1 Характеристика биоценоза влагалища

До начала профилактического лечения у беременных исследуемых групп осуществлялось изучение биоценоза влагалища с использованием признаков Амселя. Определение кислотности, ключевых клеток и летучих аминов во влагалищном содержимом показало присутствие одного или двух критериев бактериального вагиноза у 35 (88 %) беременных в каждой из первых двух групп. Полученные данные значительно отличались от результатов обследования здоровых женщин, у которых наблюдались только единичные случаи

изолированного повышения рН, наличия ключевых клеток и положительного аминного теста (таблица 8).

Таблица 8 – Частота отдельных признаков дисбиоза 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
рН влагалища > 4,4	32 (80 %)	33 (83 %)	5 (13 %)	<0,001
Ключевые клетки	11 (28 %)	9 (23 %)	5 (13 %)	0,24
Положительный аминный тест	13 (33 %)	16 (40 %)	3 (8 %)	0,003

Наиболее часто в первых двух группах встречалось увеличение рН влагалища, которое у 4 женщин (10 %) в 1 группе и у 3 пациенток (8 %) во 2 группе варьировало в пределах 5,1 – 6,0. В остальных случаях наблюдалось умеренное повышение рН, составлявшее 4,5 – 5,0. У беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом чаще наблюдалась положительная реакция на летучие амины ($p = 0,003$). В то же время, статистической разницы в частоте обнаружения ключевых клеток у женщин 1 и 2 групп по сравнению со здоровыми беременными получено не было.

Более чем в половине случаев (21; 53 % пациенток в группе 1 и у 23; 58 % женщин в группе 2) имело место сочетание двух критериев дисбиоза. Такими комбинациями являлись изменение кислотности влагалища с присутствием ключевых клеток или положительным аминным тестом. Ни в одном случае не было сочетания ключевых клеток с положительной реакцией на гидроксид калия. Таким образом, у пациенток с рецидивирующим БВ, несмотря на ремиссию, сохранялись отклонения биоценоза влагалища по лабораторным показателям, возможно, указывающие на его неполноценное восстановление, что увеличивало риск возникновения повторного эпизода заболевания.

3.3.1.2 Характеристика микрофлоры влагалища по результатам ПЦР

Анализ качественного и количественного состава бактериальной флоры влагалища показал снижение ОБМ у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом в сравнении со здоровыми беременными. При этом уменьшение ОБМ сопровождалось сокращением числа лактобактерий, количество которых было статистически значимо меньше у женщин в группах 1 и 2 (таблица 9).

Таблица 9 – Содержание лактобактерий и общая бактериальная масса во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (13 – 20 недель)

Показатели, Lg10	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
Общая бактериальная масса	7,00 ± 0,56	7,02 ± 0,37	7,61 ± 0,25 p ^{1, 2} <0,001	<0,001
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,68 ± 0,52	6,72 ± 0,32	7,56 ± 0,24 p ^{1, 2} <0,001	
<i>L. crispatus</i>	5,83 ± 1,28	5,49 ± 1,23	7,49 ± 0,23 p ^{1, 2} <0,001	
<i>L. iners</i>	6,23 ± 0,85	6,35 ± 0,80	4,30 ± 0,87 p ^{1, 2} <0,001	
<i>L. jensenii</i>	5,35 ± 0,83	5,24 ± 0,82	5,86 ± 1,83	0,26
<i>L. gasseri</i>	5,68 ± 0,98	5,68 ± 0,99	5,23 ± 0,42	0,21
Примечания (здесь и в таблице 10) 1 p – статистическая значимость различий при сравнении между группами. 2 p ¹ – статистическая значимость различий при сравнении показателей между пациентками групп 1 и 3. 3 p ² – статистическая значимость различий при сравнении показателей между пациентками групп 2 и 3.				

Согласно полученным данным у 22 (55 %), 23 (58 %) и 28 (70 %) женщин в группах 1, 2 и 3 соответственно, обнаруживались одновременно два вида лактобактерий, в то время как в остальных случаях определялось три вида лактобацилл без статистически значимой разницы между группами (p = 0,37). Изучение распространенности отдельных видов лактобацилл в группах продемонстрировало преобладание *L. crispatus* во влагалище у здоровых

беременных (34; 85 % беременных в третьей группе при 22; 55 % и 25; 63 % женщинах в группах 1 и 2, $p = 0,01$) и *L. iners* у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом (34; 85 % и 31; 78 % пациенток в группах 1 и 2 при 21; 53 % женщине в группе 3, $p = 0,01$). Такие виды как *L. jensenii* и *L. gasseri* выявлялись во влагалище у 50 % исследованных женщин. При этом статистически значимых различий по частоте обнаружения и количественным величинам между группами выявлено не было.

Анализ наиболее вероятных комбинаций лактобактерий из изученных видов показал способность *L. iners* создавать ассоциации с тремя изученными видами в группах 1 и 2, в отличие от группы 3, в которой преобладала комбинация *L. iners* с *L. crispatus*. Так, в группе здоровых беременных у 21 женщины обнаруживалась *L. iners*, из которых в 19 случаях (91 %) она присутствовала вместе с *L. crispatus*, что, вероятно, обеспечивало состояние нормофлоры. У женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом комбинация данных видов лактобацилл обнаруживалась реже ($p = 0,02$). В частности, в группе 1 из 34 пациенток с наличием *L. iners* только у 15 женщин определялась *L. crispatus* (44 %, $p = 0,03$). В группе 2 аналогичное сочетание бактерий выявлено у 17 женщин (55 %, $p = 0,02$ при сравнении с группой 3). Таким образом, наличие ассоциации штаммов лактобацилл продуцирующих и непродуцирующих перекись водорода и молочную кислоту почти у половины женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом не оказывало нормализующего влияния на биоценоз влагалища.

Относительное содержание лактобацилл во влагалище у 32 (80 %) женщин в группе 1 и у 33 (83 %) пациенток в группе 2 ($p = 0,78$) варьировало от 20 до 80 %, что соответствовало умеренному дисбиозу и значительно отличалось от состояния нормоценоза (доля лактобактерий в ОБМ более 80 %) у 40 здоровых беременных ($p < 0,001$). Анализ содержания отдельных видов лактобактерий в зависимости от типа биоценоза влагалища по результатам ПЦР показал наличие более высокой концентрации *L. crispatus* ($10^{6,74 \pm 0,66}$) и более низкого уровня *L. iners* ($10^{5,28 \pm 1,31}$) у части пациенток первых двух групп с нормоценозом. В этих же

группах у пациенток с умеренным дисбиозом присутствовала противоположная тенденция, выражавшаяся в более высоком содержании *L. iners* ($10^{6,43 \pm 0,63}$, $p = 0,04$) по сравнению с *L. crispatus* ($10^{5,27 \pm 1,19}$, $p = 0,04$).

Выявленные особенности указывают на возможную взаимосвязь типа биоценоза от лактобациллярного состава влагалища, что подтверждается не только большой распространенностью *L. crispatus* у здоровых беременных, но и более высокой концентрацией данного вида лактобацилл на фоне низкого количества *L. iners* в данной группе (таблица 9). При этом в группах 1 и 2 низкие концентрации *L. crispatus* ассоциировались с высоким уровнем *L. iners* (корреляция $r = -0,47$, $p = 0,01$). Взаимосвязи уровней *L. jensenii* и *L. gasseri* друг с другом и с другими видами лактобактерий получено не было.

Анализ зависимостей между количественным составом лактобациллярной флоры и лабораторными признаками бактериального вагиноза в первых двух группах выявил сильную положительную корреляцию между ростом pH влагалища и уровнем *L. iners* ($r = 0,58$, $p = 0,01$). Это соответствует ранее известным фактам о принадлежности *L. iners* к бактериям, не продуцирующим перекись водорода и молочную кислоту, которые необходимы для поддержания кислой среды во влагалище.

Анализ качественного и количественного состава анаэробной флоры влагалища выявил различия в числе отдельных бактериальных видов в исследуемых группах беременных. У пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом наблюдалось увеличение доли бактерий видов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium* (таблица 10).
Таблица 10 – Относительное содержание анаэробных микроорганизмов во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (13 – 20 недель)

Виды бактерий, LgN – LgОБМ [#]	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	$-2,63 \pm 0,74$	$-2,95 \pm 0,66$	$-2,96 \pm 0,49$	0,13

Продолжение таблицы 10

<i>Atopobium vaginae</i>	-2,89 ± 0,71	-3,09 ± 0,35	-2,90 ± 0,43	0,41
<i>Mobiluncus spp./</i> <i>Corynebacterium spp.</i>	-2,76 ± 0,66	-2,87 ± 0,79	-3,08 ± 0,73	0,32
<i>Megasphaera spp./</i> <i>Veilonella spp./</i> <i>Dialister spp.</i>	-0,77 ± 0,44	-0,72 ± 0,34	-3,63 ± 0,67 p ^{1,2} <0,001	<0,001
<i>Sneathia spp./</i> <i>Leptotrihia spp./</i> <i>Fusobacterium spp.</i>	-0,86 ± 0,24	-0,82 ± 0,39	-3,64 ± 0,73 p ^{1,2} <0,001	<0,001
<i>Eubacterium spp.</i>	-3,0 ± 0,6	-3,0 ± 0,5	-3,2 ± 0,4	0,25
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	-3,01 ± 0,87	-3,18 ± 0,24	-3,02 ± 0,28	0,55
<i>Lachnobacterium spp./</i> <i>Clostridium spp.</i>	-2,68 ± 1,01	-2,68 ± 0,69	-2,99 ± 0,45	0,25
Примечание (здесь и в таблицах 17, 18, 26) # – LgN – LgОБМ – относительное число отдельных видов бактерий рассчитывалось путем вычисления разницы десятичных логарифмов между значениями конкретного микроорганизма / группы микроорганизмов и общей бактериальной массы				

Анализ частоты встречаемости преобладающих видов анаэробов не показал статистически значимых различий между женщинами исследуемых групп. Так виды *Megasphaera spp.*, *Veilonella spp.*, *Dialister spp.* встречались у 27 (68 %), 25 (63 %) и 20 (50 %) пациенток в группах 1, 2 и 3 соответственно (p = 0,26); виды *Sneathia spp.*, *Leptotrihia spp.*, *Fusobacterium spp.* обнаруживались у 25 (63 %) женщин в группах 1 и 3 и у 28 (70 %) пациенток в группе 2 (p = 0,72). Частота обнаружения других видов анаэробных бактерий варьировала от 40 до 63 % без статистически значимой разницы между группами.

Ассоциации преобладающих групп микроорганизмов встречались у 16 (40 %), 19 (48 %), 11 (28 %) беременных в группах 1, 2 и 3 соответственно без статистически значимой разницы при сравнении пациенток с рецидивирующим БВ и здоровыми беременными (p = 0,18). В то же время, комбинация *Sneathia spp.*, *Leptotrihia spp.*, *Fusobacterium spp.* с *L. iners*, встречалась статистически чаще у пациенток с бактериальным вагинозом, чем при нормальном течении гестации (у 22; 55 %, 25; 63 %, 14; 35 % женщин в группа 1, 2, 3 соответственно, p = 0,04). Аналогичные связи выявлены между *Megasphaera spp.*, *Veilonella spp.*, *Dialister*

spp. и *L. iners* (у 26; 65 %, 21; 53 %, 9; 23 % женщин в группа 1, 2, 3 соответственно, $p < 0,001$).

Несмотря на отсутствие различий в частоте обнаружения анаэробов, процентное содержание видов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium* во влагалище у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом достигало 10 – 40 % в ОБМ в отличие от остальных видов, составлявших менее 1 % от общего количества микроорганизмов. При этом были обнаружены более высокие показатели относительного содержания видов *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp. ($LgN - LgОБМ = -0,67 \pm 0,26$) у пациенток с умеренным дисбиозом в сравнении с пациентками с нормоценозом ($LgN - LgОБМ = -1,20 \pm 0,71$, $p = 0,01$). Еще одним фактором, указывающим на возможную связь между развитием рецидивирующего БВ и микрофлорой полового тракта является наличие сильной положительной корреляции между содержанием *L. iners* с одной стороны и *Sneathia* spp., *Leptotrihia* spp., *Fusobacterium* spp. с другой ($r = 0,77$, $p < 0,001$). Аналогичной является корреляция между *L. iners* и *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp. ($r = 0,76$, $p < 0,001$)

Зависимостей между содержанием или частотой обнаружения анаэробов и признаками бактериального вагиноза по критериям Амсея выявлено не было.

Результаты ПЦР с определением патогенных микроорганизмов (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* *Chlamydia trachomatis*) у всех пациенток были отрицательными.

Полученные результаты позволяют заключить, что у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом в период ремиссии, на фоне снижения ОБМ и общего числа лактобактерий, повышено содержание *L. iners* и отдельных видов анаэробов, что, возможно, определяет персистенцию дисбиоза, изменение кислотности влагалища и повышает потенциальный риск рецидивирования заболевания. Помимо обнаруженных связей между лабораторными критериями биоценоза и микрофлорой полового тракта, вероятно,

к дополнительным факторам, играющим важную роль в создании среды для функционирования микроорганизмов, относятся другие звенья неспецифической защиты влагалища, среди которых цитокиновое и антимикробное.

3.3.1.3 Содержание цитокинов и антимикробного пептида во влагалище

Анализ встречаемости провоспалительных цитокинов показал присутствие ИЛ-1 β в вагинальном содержимом у двух третьих беременных ($p = 0,002$ в сравнении с ИЛ-6; $p = 0,04$ в сравнении с ИНФ- γ). В то время как ИЛ-6, ИНФ- γ определялись у половины женщин, ИЛ-8 был выявлен только у одной трети пациенток. При этом статистически значимой разницы в частоте обнаружения указанных цитокинов между пациентками исследуемых групп выявлено не было (таблица 11).

Таблица 11 – Частота обнаружения и содержание провоспалительных цитокинов во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (13 – 20 недель), Me [25 % – 75 %][#]

Показатели		Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
ИЛ-1 β	Количество, пг/мл	18,1 [0 – 58,1]	17,8 [0 – 66,7]	104,5 [46,8 – 136,5] * $p^{1,2} < 0,001$	<0,001
	Частота ^{&}	26 (65 %)	24 (60 %)	32 (80 %)	0,14
ИЛ-6	Количество, пг/мл	0 [0 – 12,9]	2,2 [0 – 6,8]	19,6 [0 – 31,1] * $p^1 = 0,001$ $p^2 < 0,001$	0,02
	Частота	20 (50 %)	21 (53 %)	29 (73 %)	0,08
ИЛ-8	Количество, пг/мл	0 [0 – 65,2]	0 [0 – 27,1]	0 [0 – 44,9]	0,89
	Частота	12 (30 %)	11 (28 %)	13 (33 %)	0,89
ИНФ- γ	Количество, пг/мл	3,5 [0 – 15,5]	2,0 [0 – 7,7]	9,3 [0 – 31,1]	0,12
	Частота	21 (53 %)	24 (60 %)	21 (53 %)	0,74

Продолжение таблицы 11

<p>Примечания</p> <p>1 (здесь и в таблицах 12, 14, 19, 20, 21, 27, 28, 29) [#] – Ме – медиана, 25 % – нижний квартиль, 75 % – верхний квартиль.</p> <p>2 (здесь и в таблицах 12, 14, 19, 20, 21, 27, 28, 29) ^{&} – частота – доля женщин, у которых обнаруживали исследуемое вещество.</p> <p>3 (здесь и в таблицах 12, 14) p – статистическая значимость различий при сравнении между группами; *p¹ – при сравнении показателей между пациентками групп 1 и 3; p² – при сравнении показателей между пациентками групп 2 и 3.</p>

Оценка количественного содержания исследуемых цитокинов продемонстрировала более высокие концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6 у здоровых беременных в сравнении с женщинами с рецидивирующим бактериальным вагинозом. В то же время статистически значимых различий в уровне ИНФ-γ и ИЛ-8 между группами получено не было.

Анализ встречаемости противовоспалительных цитокинов показал наличие ИЛ-10 во влагалищном содержимом у половины пациенток, в то время как ИЛ-4 обнаруживался у третьей части женщин (p = 0,002). Частота обнаружения указанных интерлейкинов у беременных разных исследуемых групп статистически значимо не различалась (таблица 12).

Таблица 12 – Частота обнаружения и содержание противовоспалительных цитокинов во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (13 – 20 недель), Ме [25 % – 75 %]

Показатели		Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
ИЛ-4	Количество, пг/мл	0 [0 – 92,3]	0 [0 – 137,8]	0 [0 – 132,7]	0,52
	Частота	15 (38 %)	18 (45 %)	17 (43 %)	0,79
ИЛ-10	Количество, пг/мл	14,0 [0 – 41,8]	6,9 [0 – 25,2]	35,9 [0 – 63,2] p ¹ = 0,05 p ² = 0,01	0,02
	Частота	22 (55 %)	21 (53 %)	25 (63 %)	0,64

Следует отметить, что ИЛ-4 обнаруживался у беременных статистически значимо реже в сравнении с провоспалительными ИЛ-6 и ИНФ- γ ($p < 0,001$).

Сравнение содержания во влагалище противовоспалительных интерлейкинов продемонстрировало более высокий уровень ИЛ-10 у здоровых беременных в сравнении с женщинами с рецидивирующим бактериальным вагинозом без статистически значимых различий в уровне ИЛ-4 (табл. 12).

Анализ зависимости уровня цитокинов от типа биоценоза показал повышенное содержание отдельных цитокинов при нормоценозе и снижение их концентрации при умеренном дисбиозе. Так уровень ИЛ-1 β при нормоценозе составил 87,8 [11,3 – 134,9] пг/мл, при 17,9 [0 – 59,2] пг/мл у пациенток с умеренным дисбиозом ($p < 0,001$). Количество ИНФ- γ было 5,9 [0 – 27,9] пг/мл при нормоценозе и 2,0 [0 – 9,6] пг/мл при умеренном дисбиозе ($p = 0,04$). Содержание ИЛ-6 находилось на уровне 11,0 [0 – 28,4] пг/мл при нормоценозе и 0 [0 – 8,0] пг/мл при умеренном дисбиозе ($p < 0,001$).

Сравнение уровней цитокинов во влагалищном содержимом у беременных в зависимости от лабораторных показателей биоценоза по Амселю выявило прямую связь между высокими значениями интерлейкинов и кислой средой влагалища. Так, уровень ИЛ-1 β был статистически значимо выше при рН влагалищного содержимого менее 4,4 в сравнении с концентрациями данного цитокина при смещенном рН в щелочную сторону (таблица 13).

Таблица 13 – Зависимость между уровнем цитокинов и значением рН влагалищного содержимого у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (13 – 20 недель), Ме [25 % – 75 %][#]

Показатели, пг/мл	рН менее 4,4	рН более 4,5	p
ИЛ-1 β	97,3 [18,0 – 28,1]	17,3 [0 – 59,2]	<0,001
ИЛ-6	9,5 [0 – 28,1]	0 [0 – 10,8]	0,004
ИЛ-10	30,9 [0 – 55,9]	8,8 [0 – 33,2]	0,02
ИНФ- γ	13,4 [0 – 27,9]	0 [0 – 8,2]	0,002

Похожая тенденция обнаружена в концентрации ИЛ-6, ИНФ- γ и ИЛ-10 (таблица 13).

В последующем был проведен корреляционный анализ между содержанием различных цитокинов, а так же между уровнем цитокинов и количественными характеристиками микрофлоры влагалища. Была выявлена отрицательная зависимость между уровнем ИЛ-4 и ИНФ- γ ($r = -0,40$, $p = 0,01$), что свидетельствует о разнонаправленном участии данных веществ в неспецифической защите. Обращает на себя внимание положительная корреляция между количеством *L. crispatus* и ИЛ-6, ИЛ-10 ($r = 0,30$, $0,36$ соответственно, $p < 0,05$), что возможно связано с сохранением нормоценоза в половом тракте.

Таким образом, анализ содержания исследуемых цитокинов показал более низкие концентрации как провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6, так и противовоспалительного ИЛ-10 у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной активации цитокинового звена неспецифической защиты влагалища у беременных с дисбиозом в период ремиссии. Возможно, данные изменения с одной стороны являются последствием рецидивов заболевания, приводящих к истощению иммунных факторов половых путей. С другой стороны, дефицит защитных компонентов способствует возникновению повторных эпизодов заболевания при воздействии внешних и внутренних провоцирующих факторов.

На следующем этапе было выполнено определение уровня HBD-2 во влагалище у беременных исследуемых групп. У пациенток групп 1 и 2 данный антимикробный пептид присутствовал только у половины женщин (53 %), тогда как в третьей группе HBD-2 обнаруживали у большинства женщин (таблица 14).

Таблица 14 – Частота выявления и содержание HBD-2 во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (13 – 20 недель), Me [25 % – 75 %]#

Показатели		Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
HBD-2	Количество, пг/мл	441,5 [0 – 758,0]	0 [0 – 692,0]	1409,5 [312,0 – 1709,5] $p^{1,2}<0,001$	<0,001
	Частота	23 (58 %)	19 (48 %)	32 (80 %) $p^{1,2}<0,001$	0,01

При этом медиана концентраций HBD-2 была выше у здоровых беременных, в сравнении с пациентками с рецидивирующим бактериальным вагинозом.

Анализ зависимости уровня HBD-2 от типа биоценоза во всех исследуемых группах показал повышенное его содержание при нормоценозе (1210,0 [0 – 1570,0] пг/мл), со снижением концентрации до 165,0 [0 – 704,0] пг/мл при умеренном дисбиозе ($p<0,001$). Анализ зависимостей между содержанием во влагалище HBD-2 и концентрацией анаэробных бактерий выявил статистически значимую отрицательную корреляцию. Низкие концентрации антимикробного пептида во влагалище ассоциировались с повышенным количеством бактерий видов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister* ($r = -0,60$, $p = 0,05$). Так же были обнаружены зависимости уровня HBD-2 с ИЛ-1 β ($r = 0,66$, $p<0,001$), ИЛ-6 ($r = 0,41$, $p<0,001$), ИНФ- γ ($r = 0,46$, $p = 0,001$), что подтверждает наличие взаимосвязи цитокинового и антимикробного компонентов неспецифической защиты влагалища. У пациенток с положительным аминным тестом наблюдались более низкие показатели антимикробного пептида 0 [0 – 734,5] пг/мл в сравнении с женщинами с отрицательным результатом анализа 658,5 [0 – 1319,0] пг/мл, $p = 0,02$. Аналогичная зависимость была обнаружена в отношении pH влагалища. При изменении pH влагалищного содержимого в щелочную сторону уровень HBD-2 снижался (50,0 [0 – 662,0] пг/мл при уровне pH более 4,4 против 1292,0 [546,0 – 1630,0] пг/мл при pH менее 4,5, $p<0,001$).

Обнаруженные корреляции между изучаемыми цитокинами и HBD-2, подтверждают роль интерлейкинов в качестве главных регуляторов иммунных процессов. Вероятно, они оказывают модулирующее влияние на продукцию антимикробного пептида, что усиливает защитные свойства системы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что 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 дефенсина.

3.3.2 Неспецифическая защита влагалища у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (16 – 23 недели)

Беременные с рецидивирующим бактериальным вагинозом в период ремиссии, составившие группу 1, на следующий день после первого визита начинали применять препарат рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b в дозе 250 000 МЕ интравагинально дважды в сутки в течение 10 дней. Пациентки группы 2 лечение интерфероном не получали. Спустя 24 дня женщины первой и второй групп приходили на повторный осмотр, во время которого забирали материал для проведения контрольного исследования показателей биоценоза влагалища.

Ни в одном случае профилактическое лечение рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b не вызвало нежелательных явлений и не вынудило женщин прекратить применение препарата.

3.3.2.1 Результаты клинического обследования беременных

На втором визите у 3 (8 %) пациенток группы 2 сохранялись жалобы на дискомфорт в области наружных половых органов, в то время как женщины группы 1 жалоб не предъявляли ($p = 0,08$). При гинекологическом осмотре в обеих группах не было выявлено патологических изменений слизистой влагалища и шейки матки. За период наблюдения ни у одной пациентки не было рецидивов бактериального вагиноза.

3.3.2.2 Характеристика биоценоза влагалища

Анализ лабораторных критериев, ассоциированных с бактериальным вагинозом, после первого курса профилактического лечения пациенток группы 1 не обнаружил статистически значимых различий между показателями у женщин групп сравнения (таблица 15).

Таблица 15 – Частота лабораторных критериев бактериального вагиноза у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (16 – 23 недели)

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	p
pH влагалища > 4,4	30 (75 %) $p^* = 0,45$	34 (85 %) $p^* = 0,85$	0,26
Ключевые клетки	9 (23 %) $p^* = 0,45$	8 (20 %) $p^* = 0,62$	0,79
Положительный аминный тест	11 (28 %) $p^* = 0,29$	15 (38 %) $p^* = 0,62$	0,34

Примечания (здесь и в таблице 17)

1 p – статистическая значимость различий при сравнении между группами.

2 p^* – статистическая значимость различий при сравнении показателей в 13 – 20 недель гестации и в 16 – 23 недели (для группы 1 – до и после лечения).

Несмотря на проведенное лечение, у большинства женщин (31; 78 % в группе 1 и 36; 90 % в группе 2, $p = 0,13$) обнаруживали один или два признака бактериального вагиноза по Амселю. Как и до лечения, изменение pH влагалищного содержимого в щелочную сторону характеризовалось наибольшей распространенностью. При этом у 2 (5 %) женщин в группе 1 и 3 (8 %) пациенток

в группе 2 сохранялись относительно высокие значения рН (5,1 – 6,0), без статистически значимой разницы ($p = 0,91$) по сравнению с показателями до начала профилактического лечения. В то же время ключевые клетки и положительный аминный тест присутствовали только у четверти женщин в каждой группе.

Таким образом, применение однократного курса интерферона альфа-2b у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом не вызвало значимого улучшения лабораторных признаков БВ по Амселю, что возможно, указывает на сохранение повышенного риска рецидива заболевания. В то же время, учитывая отсутствие повторных эпизодов бактериального вагиноза в изучаемый период времени можно предположить наличие защитной роли бактериального, цитокинового и антимикробного компонентов неспецифической защиты полового тракта.

3.3.2.3 Характеристика микрофлоры влагалища по результатам ПЦР

Одна из главных ролей в поддержании нормоценоза влагалища принадлежит лактобактериям, количество которых у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом в нашем исследовании было статистически значимо снижено в сравнении со здоровыми беременными (таблица 9). В то же время, в группе женщин, прошедших лечение интерфероном альфа-2b, наблюдалась более высокая ОБМ и концентрация лактобактерий по сравнению с пациентками, не получивших терапию (таблица 16).

Таблица 16 – Содержание лактобактерий и общая бактериальная масса во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (16 – 23 недели)

Показатели, Lg10	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	p
Общая бактериальная масса	7,15 ± 0,33	7,01 ± 0,21	0,03
Lactobacillus spp.	6,92 ± 0,34	6,74 ± 0,23	0,01

Продолжение таблицы 16

L. crispatus	6,50 ± 0,82	5,67 ± 1,08	0,01
L. iners	6,63 ± 0,73	6,67 ± 0,28	0,73
L. jensenii	5,41 ± 0,91	5,27 ± 0,90	0,63
L. gasseri	5,57 ± 1,09	5,40 ± 0,92	0,55

Содержание лактобактерий возрастало преимущественно за счет L. crispatus, в то время как различий в количестве L. iners выявлено не было.

У женщин с нормоценозом, прошедших профилактическое лечение интерфероном, при оценке лактобациллярного состава было выявлено более высокое содержание L. crispatus ($10^{7,05 \pm 0,35}$) в сравнении с пациентками этой же группы, у которых присутствовал умеренный дисбиоз ($10^{5,84 \pm 0,74}$, $p < 0,001$). На фоне преобладания L. crispatus у пациенток с нормоценозом наблюдалось сравнительно низкое содержание L. iners ($10^{5,75 \pm 1,27}$) по сравнению с беременными этой же группы с умеренным дисбиозом ($10^{6,83 \pm 0,35}$, $p < 0,001$). В то же время, суммарное количество всех видов лактобацилл у беременных с нормо- ($10^{7,03 \pm 0,34}$) и дисбиозом ($10^{6,86 \pm 0,33}$), статистически не различалось ($p = 0,15$). Между уровнем L. crispatus и L. iners выявлена сильная отрицательная корреляция $r = -0,63$, $p = 0,02$. В группе без профилактического лечения статистически значимые различия содержания лактобактерий в зависимости от типа биоценоза наблюдались только в отношении L. crispatus ($10^{6,64 \pm 0,44}$, при нормоценозе и $10^{5,44 \pm 1,07}$, при умеренном дисбиозе, $p = 0,02$). Из этого следует, что профилактическая интерферонотерапия способствует не только усилению роста L. crispatus, но и нормализации биоценоза влагалища.

Таким образом, профилактическое лечение беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом препаратом интерферона-альфа-2b оказывает положительное влияние на лактобациллярный состав микрофлоры влагалища, что, вероятно, способствует поддержанию нормоценоза, уменьшая риск рецидива заболевания.

Исследование содержания других бактерий во влагалищном содержимом у обследованных пациенток при первом визите показало увеличение относительного содержания анаэробных видов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium* у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом (таблица 10). Изучение влияния интерферонотерапии на анаэробный состав микрофлоры полового тракта не показало статистически значимых различий между показателями у пациенток групп 1 и 2 после курса лечения (таблица 17).

Таблица 17 – Относительное содержание анаэробных микроорганизмов во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (16 – 23 недели)

Виды бактерий, LgN – LgОБМ	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	p
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.	-2,72 ± 0,44	-2,95 ± 0,43	0,08
<i>Atopobium vaginae</i>	-2,67 ± 0,61	-2,82 ± 0,58	0,40
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.	-2,78 ± 0,38	-2,77 ± 0,52	0,96
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veilonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	-0,94 ± 0, 63 p* = 0,06	-0,70 ± 0,73 p* = 0,85	0,23
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrihia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	-0,91 ± 0,27 p* = 0,93	-0,82 ± 0,37 p* = 0,82	0,30
<i>Eubacterium</i> spp.	-2,92 ± 0,46	-2,83 ± 0,69	0,64
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	-2,81 ± 0,41	-3,00 ± 0,55	0,19
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	-2,75 ± 0,70	-2,45 ± 0,74	0,17

Аналогично лактобактериям, была прослежена зависимость количества преобладающих видов анаэробов от типа биоценоза. Так в группе 1 и 2 при нормоценозе наблюдалось меньшее количество данных видов микроорганизмов по сравнению с относительно большим их уровнем при умеренном дисбиозе (таблица 18).

Таблица 18 – Относительное содержание анаэробных микроорганизмов во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (16 – 23 недели) в зависимости от типа биоценоза

Виды бактерий, LgN – LgОБМ	Нормоценоз	Дисбиоз	p
Megasphaera spp./ Veilonella spp./ Dialister spp.	-1,43 ± 0,94	-0,68 ± 0,53	0,002
Sneathia spp./ Leptotrihia spp./ Fusobacterium spp.	-1,11 ± 0,35	-0,83 ± 0,31	0,03

Таким образом, несмотря на улучшение лактобациллярного состава влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом после профилактического лечения, препарат интерферона альфа-2b не оказал существенного влияния на анаэробную флору, отдельные виды которых по-прежнему присутствовали в высоких концентрациях. Это подчеркивает важную роль анаэробов в поддержании умеренного дисбиоза влагалища с характерными для этого состояния лабораторными признаками. Перечисленные особенности микробного состава влагалища у беременных исследуемых групп под действием препарата интерферона альфа-2b, вероятно, находятся под опосредованным влиянием цитокинового и антимикробного звеньев неспецифической защиты влагалища.

3.3.2.4 Содержание цитокинов и антимикробного пептида во влагалище

Оценка цитокинового статуса и уровня антимикробного пептида во влагалище у женщин исследуемых групп на первом визите показала более низкое содержание как про-, так и противовоспалительных цитокинов у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом в период ремиссии по сравнению со здоровыми женщинами (таблицы 11, 12, 14). Сравнение пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом не выявило различий в частоте выявления интерлейкинов в зависимости от интерферонотерапии (таблица 19).

Таблица 19 – Частота выявления и содержание провоспалительных цитокинов во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (16 – 23 недели), Ме [25 % – 75 %]

Показатели		Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	p
ИЛ-1β	Количество, пг/мл	43,5 [20,6 – 90,6] p* < 0,001	25,5 [0 – 69,1] p* = 0,98	0,04
	Частота	31 (78 %)	27 (68 %)	0,31
ИЛ-6	Количество, пг/мл	0 [0 – 19,4] p* = 0,07	2,8 [0 – 6,3] p* = 0,15	0,30
	Частота	19 (48 %)	21 (53 %)	0,66
ИЛ-8	Количество, пг/мл	0 [0 – 59,5] p* = 0,70	0 [0 – 38,2] p* = 0,20	0,95
	Частота	11 (28 %)	11 (28 %)	1,0
ИНФ-γ	Количество, пг/мл	4,0 [0 – 17,4] p* = 0,08	2,5 [0 – 7,4] p* = 0,52	0,33
	Частота	21 (53 %)	24 (40 %)	0,50
Примечания (здесь и в таблицах 20, 21) 1 p – статистическая значимость различий при сравнении показателей между группами. 2 p* – статистическая значимость различий при сравнении показателей в 13 – 20 недель гестации и в 16 – 23 недели (для группы 1 – до и после лечения).				

При этом у женщин, прошедших профилактическое лечение, наблюдались более высокие концентрации ИЛ-1β без статистически значимой разницы в уровне других показателей.

Частота обнаружения противовоспалительных цитокинов при сравнении пациенток групп 1 и 2 не различалась (таблица 20).

Таблица 20 – Частота выявления и содержание противовоспалительных цитокинов во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (16 – 23 недели), Ме [25 % – 75 %]

Показатели		Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	p
ИЛ-4	Количество, пг/мл	0 [0 – 90,9] p* = 0,81	0 [0 – 146,5] p* = 0,55	0,35
	Частота	16 (40 %)	18 (45 %)	0,65

Продолжение таблицы 20

ИЛ-10	Количество, пг/мл	40,70 [0 – 54,6] p* < 0,001	6,5 [0 – 25,7] p* = 0,84	0,01
	Частота	25 (55 %)	21 (53 %)	0,37

Одновременно выявлены более высокие концентрации ИЛ-10 у беременных после противорецидивного лечения в отличие от женщин, не получивших терапию. Различий в содержании ИЛ-4 между пациентками групп 1 и 2 получено не было (таблица 20).

В отличие от цитокинов, частота обнаружения которых у женщин, получивших и не получивших профилактическое лечение не различалась, НВД-2 выявлялся чаще в группе пациенток, где препарат интерферона использовали (таблица 21).

Таблица 21 – Частота выявления и содержание НВД-2 во влагалище у беременных исследуемых групп во втором триместре гестации (16 – 23 недели), Me [25 % – 75 %]

Показатели		Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	p
НВД-2	Количество, пг/мл	738,5 [129,5 – 948,0]	240,0 [0 – 744,0]	0,03
	Частота	31 (78 %)	22 (55 %)	0,03

При этом у беременных группы 1 антимикробный пептид выявлялся не только чаще, но и опережал по концентрации аналогичные показатели в группе 2.

Сравнение уровней цитокинов и НВД-2 в зависимости от типа биоценоза не показало статистически значимых различий.

Оценивая полученные данные можно предположить существование иммуностимулирующего действия препарата интерферона на компоненты неспецифической защиты влагалища, заключающегося в активации как про-, так и противовоспалительного звеньев.

Таким образом, назначение человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2β беременным с рецидивирующим бактериальным вагинозом в период ремиссии приводит к увеличению уровня ИЛ-1β, ИЛ-10, НВД-2. Возможно, это

способствует повышению содержания лактобацилл в микрофлоре влагалища. Одновременно с этим активация цитокинового и антимикробного компонентов защиты влагалища сдерживает проявление агрессивных свойств облигатных анаэробов и *Lactobacillus iners* и снижает риск возникновения повторных эпизодов заболевания.

3.3.3 Неспецифическая защита влагалища у беременных исследуемых групп в третьем триместре гестации (33 – 34 недели)

Беременные исследуемых групп были приглашены на третий визит в сроке 33 – 34 недели для взятия контрольных анализов с целью проведения микроскопического исследования мазка из заднего свода влагалища, аминного теста, определения кислотности влагалищного содержимого, выполнения ПЦР для изучения микробного состава и ИФА для характеристики цитокинового профиля и антимикробного звена неспецифической защиты полового тракта. К этому моменту женщины группы 1 получили повторный курс профилактического лечения препаратом рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b в дозе 250 000 МЕ интравагинально дважды в сутки в течение 10 дней, начиная с 30 недель беременности. Все пациентки группы 1 окончили интерферонотерапию, ни у одной из них не отмечено нежелательных явлений.

3.3.3.1 Результаты клинического обследования беременных

Во время третьего визита пациентки группы 1 активно жалобы не предъявляли. В группе беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом, не получавших противорецидивное лечение, на дискомфорт в области наружных половых органов указали 5 из 40 женщин (таблица 22).

Таблица 22 – Частота возникновения жалоб на дискомфорт в области наружных половых органов у беременных исследуемых групп в третьем триместре гестации (33 – 34 недели)

Срок гестации (недели)	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	p
13 – 20	5 (13 %)	4 (10 %)	0,72
16 – 23	0	3 (8 %) $p^1 = 0,77$	0,08
33 – 34	0	5 (13 %) $p^1 = 0,85$	0,02
Примечание – p^1 – статистическая значимость различий при сравнении с показателями при сроке гестации 13 – 20 недель.			

При этом статистически значимых различий по частоте жалоб при первом и третьем визитах в данной группе не было обнаружено (таблица 22). Сравнение частот возникновения жалоб у женщин данной группы во втором и третьем триместрах беременности так же не выявило значимой разницы ($p = 0,60$).

Микроскопическое исследование мазков из заднего свода влагалища не выявило повышения количества лейкоцитов по отношению к числу эпителиальных клеток у пациенток исследуемых групп, как и во время обследования при первом визите, что подтверждает отсутствие воспалительного процесса при бактериальном вагинозе.

3.3.3.2 Характеристика биоценоза влагалища

Анализ встречаемости лабораторных критериев бактериального вагиноза в III триместре беременности выявил сохранение изменений pH влагалищного содержимого в щелочную сторону более чем у половины пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом. При этом статистически значимых различий между группами 1 и 2 не наблюдалось (таблица 23).

Таблица 23 – Частота лабораторных критериев бактериального вагиноза у беременных исследуемых групп в третьем триместре гестации (33 – 34 недели)

Критерии	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)
pH влагалища > 4,4	24 (60 %) p<0,001	28 (70 %) p<0,001 p ¹ = 0,42	3 (8 %)
Ключевые клетки	4 (10 %) p = 0,69	5 (13 %) p = 0,46 p ¹ = 0,72	3 (8 %)
Положительный аминный тест	7 (18 %) p = 0,08	10 (25 %) p = 0,01 p ¹ = 0,41	2 (5 %)
Примечания (здесь и в таблицах 24, 25, 26, 27, 28, 29) 1 p – статистическая значимость различий при сравнении с группой 3. 2 p ¹ – статистическая значимость различий при сравнении показателей в группах 1 и 2.			

При этом у большинства здоровых беременных pH влагалищного содержимого колебалось в пределах нормальных значений, как и при первичном обследовании в сроке гестации 13 – 20 недель (таблицы 8, 23). Положительный аминный тест присутствовал статистически чаще у женщин с рецидивирующим дисбиозом, не получивших профилактическое лечение, чем у здоровых беременных. В то же время, различий по данному показателю между пациентками с бактериальным вагинозом, прошедших интерферонотерапию, и здоровыми женщинами получено не было. Не было обнаружено значимых различий в частоте выявления ключевых клеток между женщинами всех исследуемых групп (таблица 23).

Анализ критериев Амсея до и после интерферонотерапии у пациенток группы 1 показал статистически значимое снижение частоты всех признаков бактериального вагиноза при сравнении в сроке 13 – 20 недель и 33 – 34 недели (рисунки 1, 2, 3).

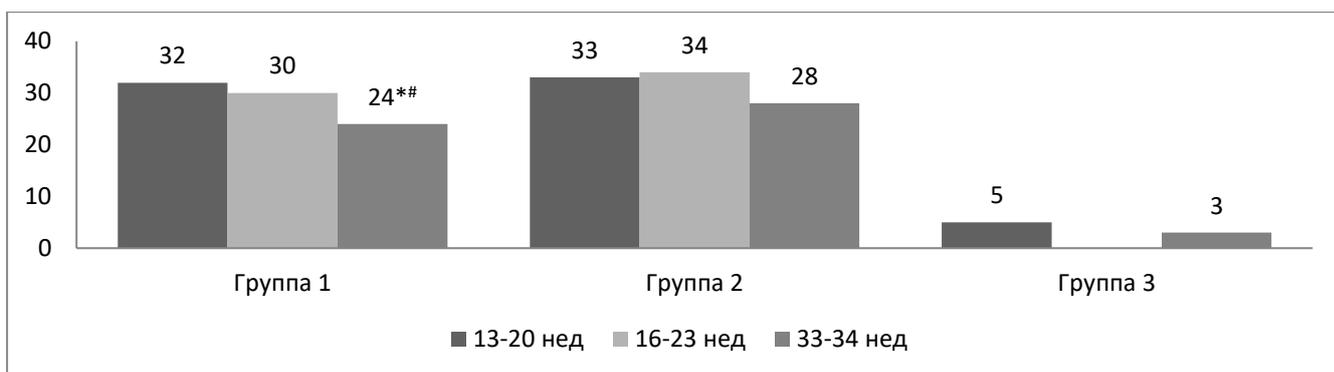


Рисунок 1 – Частота рН влагалищного содержимого у беременных исследуемых групп в динамике гестации

Примечания (здесь и на рисунках 2, 3)

1 * – статистически значимая разница при сравнении с показателями в 13 – 20 недель.

2 # – статистически значимая разница при сравнении с показателями в 16 – 23 недели.

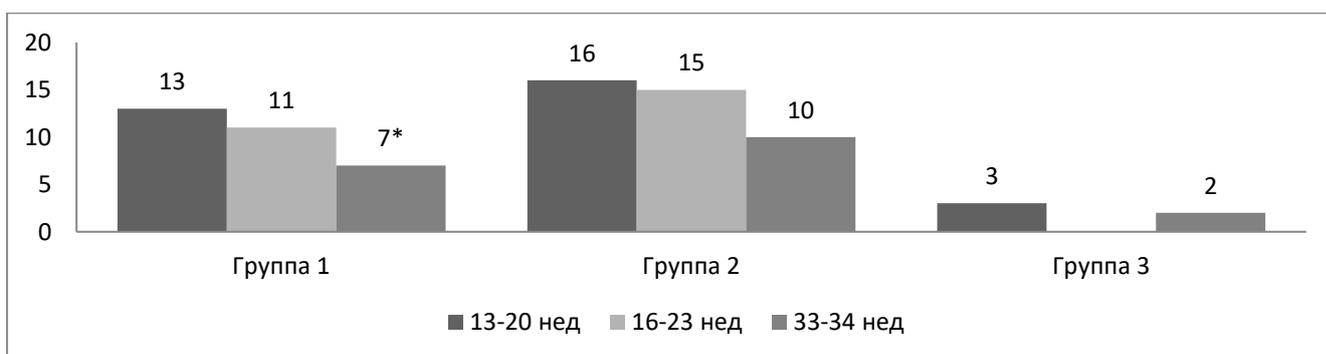


Рисунок 2 – Частота положительного аминного теста у беременных исследуемых групп в динамике гестации

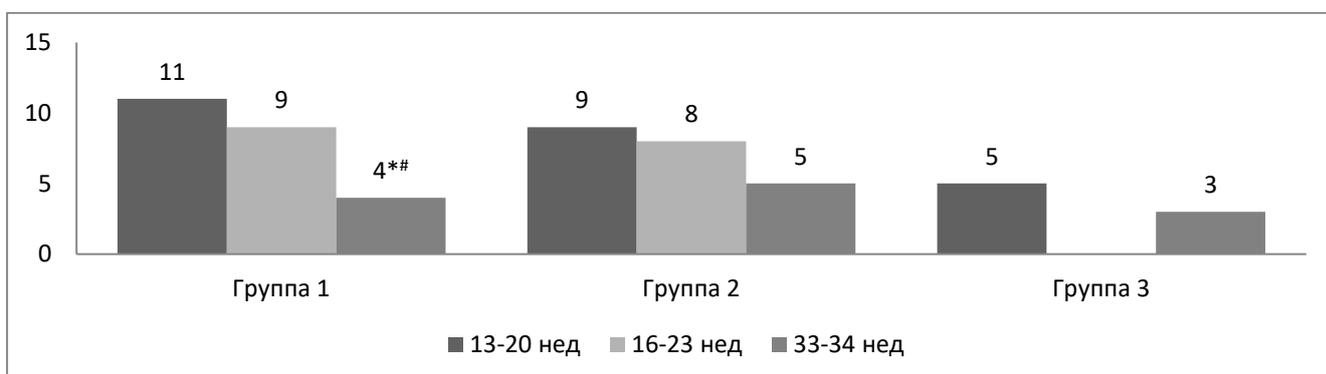


Рисунок 3 – Частота обнаружения ключевых клеток у беременных исследуемых групп в динамике гестации

Сравнение перечисленных показателей при втором и третьем визитах выявило статистически значимое незначительное снижение частоты выявления ключевых клеток и эпизодов повышения рН в группе с профилактическим лечением. Различия в частоте положительного аминного теста отсутствовали.

У беременных групп 2 и 3 в динамике гестации не было выявлено изменений в частоте выявления ключевых клеток, положительного теста на гидроксид калия, случаев повышения рН более 4,5 (рисунки 1, 2, 3).

Таким образом, у беременных, прошедших профилактическое лечение рецидивирующего бактериального вагиноза, с увеличением срока гестации наблюдалось снижение частоты лабораторных признаков дисбиоза влагалища, что вероятно, является показателем улучшения состояния биоценоза полового тракта.

3.3.3.3 Характеристика микрофлоры влагалища

Оценка микрофлоры влагалища в III триместре гестации выявила более высокие ОБМ и содержание общего числа лактобактерий, особенно *L. crispatus* и меньшее количество *L. iners* у здоровых беременных в отличие от пациенток с рецидивирующим дисбиозом. Результаты были аналогичны полученным в первой половине гестации (таблица 24).

Таблица 24 – Содержание лактобактерий и общая бактериальная масса во влагалище у беременных исследуемых групп в третьем триместре гестации (33 – 34 недели)

Показатели, Lg10	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)
Общая бактериальная масса	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.	7,24 ± 0,33 p<0,001	7,03 ± 0,40 p<0,001 p ¹ = 0,01	7,66 ± 0,21

Продолжение таблицы 24

L. crispatus	7,14 ± 0,69 p<0,001	6,36 ± 0,95 p<0,001 p ¹ = 0,003	7,64 ± 0,18
L. iners	6,66 ± 0,94 p<0,001	6,73 ± 0,82 p<0,001 p ¹ = 0,69	4,56 ± 0,65
L. jensenii	5,58 ± 0,84 p = 0,42	5,20 ± 1,09 p = 0,12 p ¹ = 0,27	5,91 ± 1,40
L. gasseri	5,14 ± 1,02 p = 0,80	5,31 ± 1,06 p = 0,50 p ¹ = 0,49	5,11 ± 1,16

Различий в содержании L. jensenii и L. gasseri обнаружено не было при сравнении пациенток исследуемых групп.

Сравнение показателей у женщин групп 1 и 2 продемонстрировало более высокую ОБМ, концентрацию общего количества лактобацилл и L. crispatus в случае использования интерферонотерапии и отсутствие значимых различий в содержании L. iners. Преобладающим штаммом лактобактерий у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом после профилактического лечения, как и у здоровых беременных, оказалась L. crispatus, в сравнении с преобладанием L. iners у пациенток с дисбиозом без противорецидивной терапии.

Сравнение показателей до и после лечения в группах 1 и 2 показало увеличение ОБМ, общего числа лактобактерий, L. crispatus, L. iners (рисунки 4, 5, 6, 7).

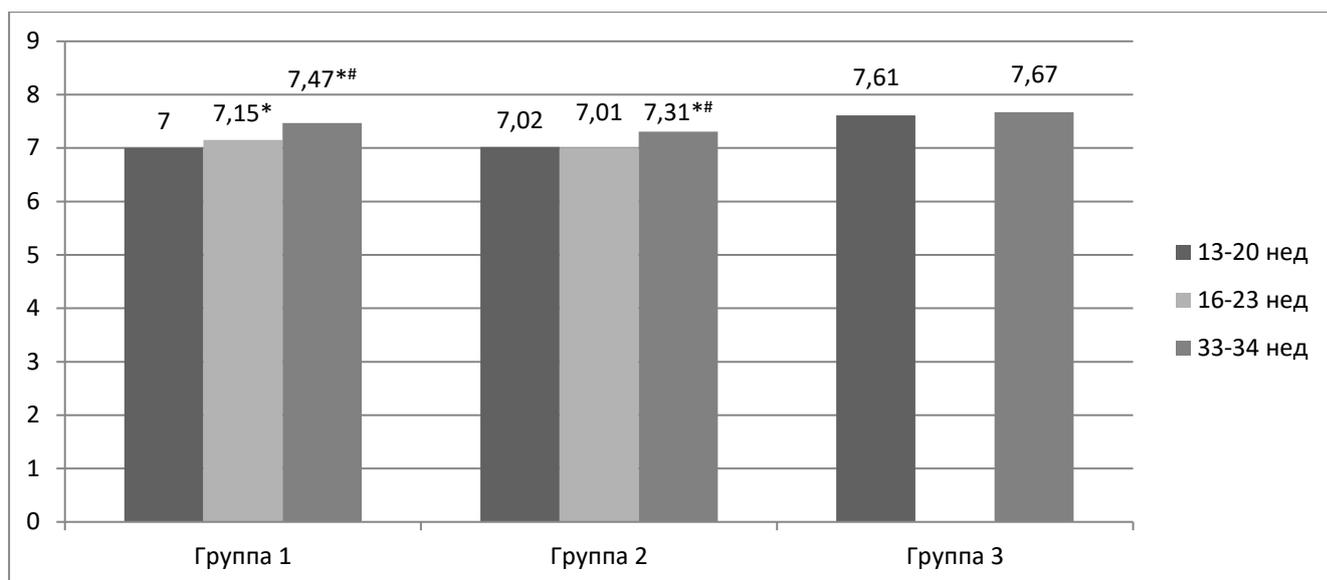


Рисунок 4 – Общая бактериальная масса во влагалище у беременных исследуемых групп в динамике

Примечания (здесь и на рисунках 5, 6, 7)

1 * – статистически значимая разница при сравнении с показателями в 13 – 20 недель.

2 # – статистически значимая разница при сравнении с показателями в 16 – 23 недели.

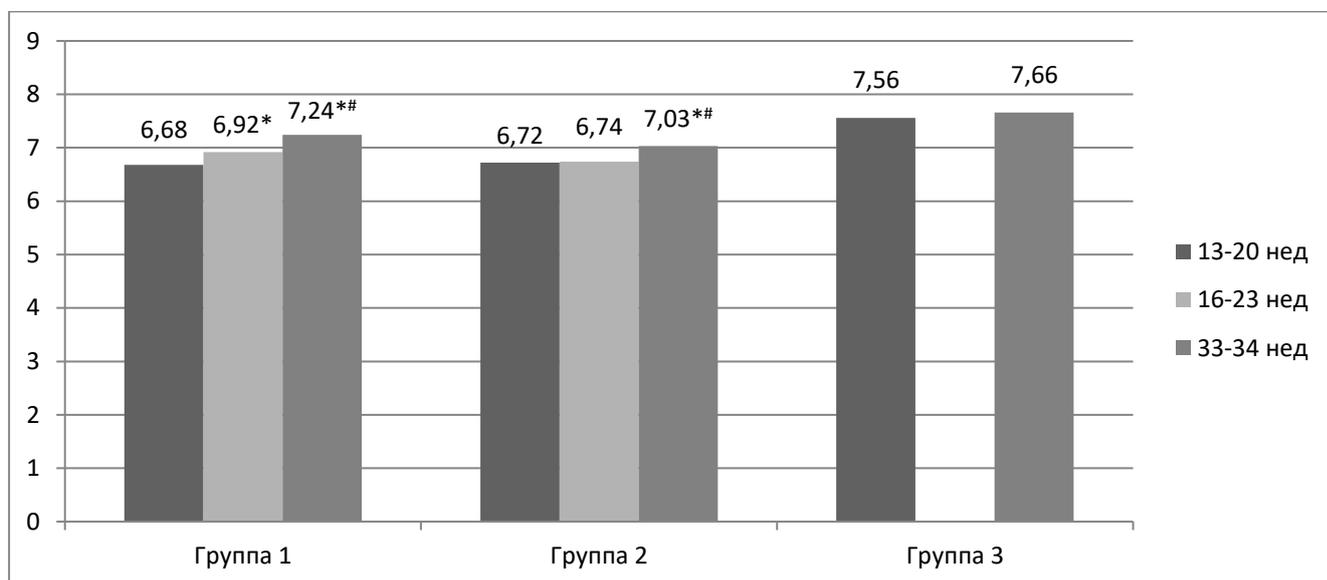


Рисунок 5 – Содержание *Lactobacillus* spp. во влагалище у беременных исследуемых групп в динамике гестации

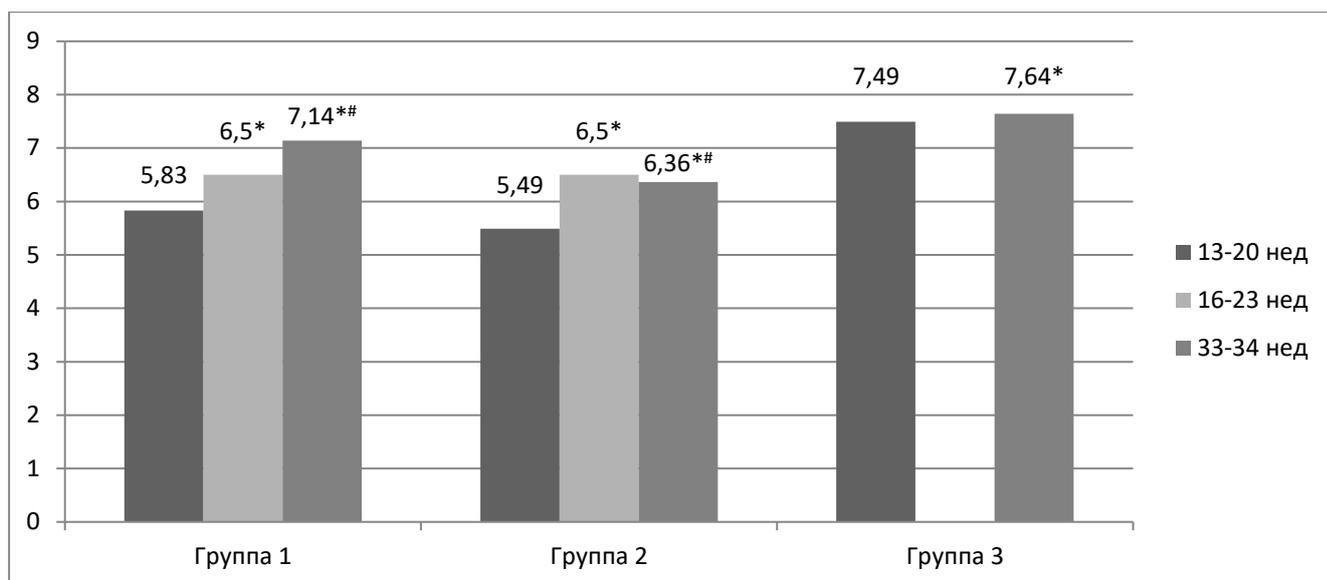


Рисунок 6 – Содержание *Lactobacillus crispatus* во влагалище у беременных исследуемых групп в динамике гестации

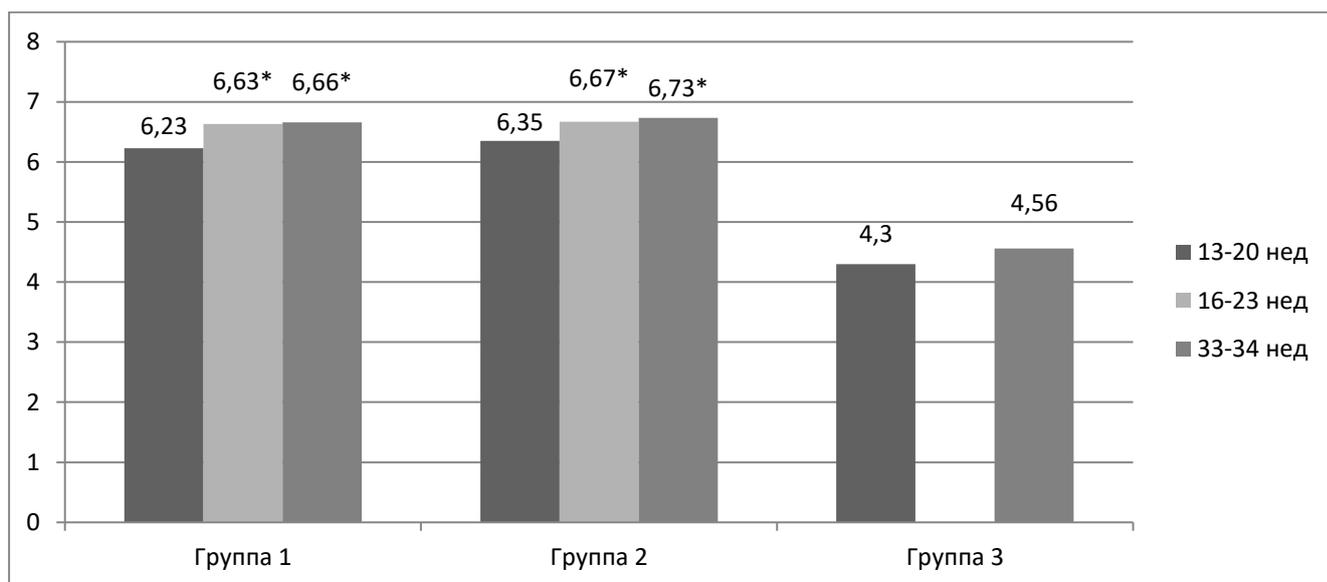


Рисунок 7 – Содержание *Lactobacillus iners* во влагалище у беременных исследуемых групп в динамике гестации

Содержание других лактобацилл статистически не менялось. У пациенток без профилактического лечения статистически значимых изменений показателей ОБМ и общего числа лактобактерий при сравнении показателей в сроках 13 – 20 недель и 16 – 23 недели не обнаруживалось (рисунки 4, 5). Тем не менее, в данные сроки присутствовало незначительное увеличение содержания *L. crispatus* и *L.*

iners, что возможно указывает на особенности бактериального состава влагалища во время беременности (рисунки 6, 7). Возможно, синхронное повышение уровня обоих видов лактобактерий в 16–23 недели гестации ассоциировано с отсутствием рецидивов вагиноза за наблюдаемый период времени. Различий в частоте обнаружения отдельных видов лактобацилл в группе 1 до и после лечения выявлено не было. Не наблюдалось изменений лактобациллярного состава, структура видового состава лактобактерий более чем у 90 % женщин оставалась стабильной, наряду с ростом их количественного содержания.

У здоровых беременных в 33–34 недели по сравнению с первым визитом наблюдалось увеличение только *L. crispatus*, при отсутствии значимых изменений ОБМ, общего количества лактобактерий и *L. iners* (рисунки 4, 5, 6, 7).

На фоне роста уровня лактобактерий после лечения интерфероном в группе 1 наблюдалось статистически значимое увеличение числа женщин с нормоценозом в сроке гестации 33–34 недели по сравнению с данным показателем до терапии (таблица 25).

Таблица 25 – Частота нормоценоза влагалища у беременных исследуемых групп до и после профилактического лечения

	До профилактического лечения	После первого курса профилактического лечения	После второго курса профилактического лечения
Группа 1 (n = 40)	8 (20 %)	13 (33 %) p = 0,20	17 (43 %) p = 0,03 p ¹ = 0,36
Группа 2 (n = 40)	7 (18 %)	6 (15 %) p = 0,76	10 (25 %) p = 0,41 p ¹ = 0,26
Примечания			
1 p – статистически значимая разница при сравнении с показателями до профилактического лечения.			
2 p ¹ – статистически значимая разница при сравнении с показателями после первого курса профилактического лечения.			

При этом в группе 2 число женщин с нормоценозом статистически значимо не менялось (таблица 25).

Одновременно с этим, у большинства пациенток первой группы сохранялось состояние умеренного дисбиоза со снижением доли лактобактерий в ОБМ менее 80 %. Анализ зависимости состояния биоценоза влагалища от вида лактобактерий в группе 1 показал доминирование *L. crispatus* при нормобиозе (*L. crispatus* $10^{7,39 \pm 0,31}$ при *L. iners* $10^{5,36 \pm 0,99}$, $p = 0,007$) и *L. iners* при дисбиозе (*L. iners* $10^{7,09 \pm 0,34}$ при *L. crispatus* $10^{6,60 \pm 0,97}$, $p < 0,001$) аналогично результатам, полученным во II триместре беременности.

Таким образом, в III триместре гестации наблюдается увеличение содержания *L. crispatus*, что обеспечивает поддержание нормоценоза. В то же время, у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом повышение ОБМ и концентрации *L. crispatus* является недостаточным для достижения нормоценоза и, в итоге, у большинства этих женщин присутствует умеренный дисбиоз влагалища. В частности, увеличение уровня *L. iners* сопровождается сохранением отдельных признаков Амсея более чем у половины пациенток. При использовании препарата интерферон альфа-2b, у пациенток доминирует *L. crispatus*, что, возможно, способствует восстановлению биоценоза и снижает риск рецидива заболевания.

Выявленные особенности анаэробного состава микрофлоры влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом в первой половине беременности, проявляющиеся увеличением относительного количества отдельных видов бактерий (*Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium*), сохранялись и в III триместре гестации (таблица 26).

Таблица 26 – Относительное содержание анаэробных микроорганизмов во влагалище у беременных исследуемых групп в третьем триместре гестации (33 – 34 недели)

Виды бактерий, LgN – LgОБМ	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	$-3,26 \pm 0,57$ $p = 0,58$	$-3,21 \pm 0,68$ $p = 0,13$ $p^1 = 0,86$	$-3,17 \pm 0,31$

Продолжение таблицы 26

Atopobium vaginae	$-3,26 \pm 0,65$ $p = 0,106$	$-3,16 \pm 0,23$ $p = 0,06$ $p^1 = 0,29$	$-3,02 \pm 0,29$
Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.	$-3,29 \pm 0,53$ $p = 0,89$	$-3,09 \pm 0,39$ $p = 0,42$ $p^1 = 0,21$	$-3,28 \pm 0,61$
Megasphaera spp./ Veilonella spp./ Dialister spp.	$-0,87 \pm 0,21$ $p < 0,001$	$-0,73 \pm 0,21$ $p < 0,001$ $p^1 = 0,01$	$-3,64 \pm 0,57$
Sneathia spp./ Leptotrihia spp./ Fusobacterium spp.	$-0,99 \pm 0,35$ $p < 0,001$	$-0,78 \pm 0,13$ $p < 0,001$ $p^1 = 0,004$	$-3,59 \pm 0,59$
Eubacterium spp.	$-3,33 \pm 0,67$ $p = 0,69$	$-3,38 \pm 0,48$ $p = 0,70$ $p^1 = 0,81$	$-3,43 \pm 0,55$
Peptostreptococcus spp.	$-3,42 \pm 0,60$ $p = 0,56$	$-3,23 \pm 0,20$ $p = 0,93$ $p^1 = 0,33$	$-3,35 \pm 0,64$
Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.	$-3,15 \pm 0,54$ $p = 0,46$	$-3,21 \pm 0,47$ $p = 0,312$ $p^1 = 0,76$	$-3,07 \pm 0,40$

В третьем триместре микроорганизмы видов Megasphaera, Veilonella, Dialister составили около 15 % от общего количества бактерий во влагалище у пациенток группы 1 и примерно 25 % группы 2. При этом на Sneathia, Leptotrihia, Fusobacterium пришлось приблизительно 10 % и 20 % в группах 1 и 2 соответственно, что было выше в сравнении со здоровыми беременными (менее 1 %), как и в первой половине гестации. У женщин, прошедших профилактическое лечение интерфероном альфа-2b, содержание анаэробов, играющих, возможно, важную роль в возникновении рецидивов заболевания, было статистически значимо меньше по сравнению с группой пациенток без терапии (таблица 26).

Не было найдено различий при сравнении содержания анаэробных микроорганизмов при первом и втором визитах в группах 1 и 2, в том числе среди видов Megasphaera, Veilonella, Dialister, Sneathia, Leptotrihia, Fusobacterium (таблица 17).

Сравнение содержания анаэробов в первой и во второй половине беременности показало уменьшение относительного количества видов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister* в группе 1 ($p = 0,02$) и отсутствие изменений в группе 2 ($p = 0,85$) (рисунок 8).

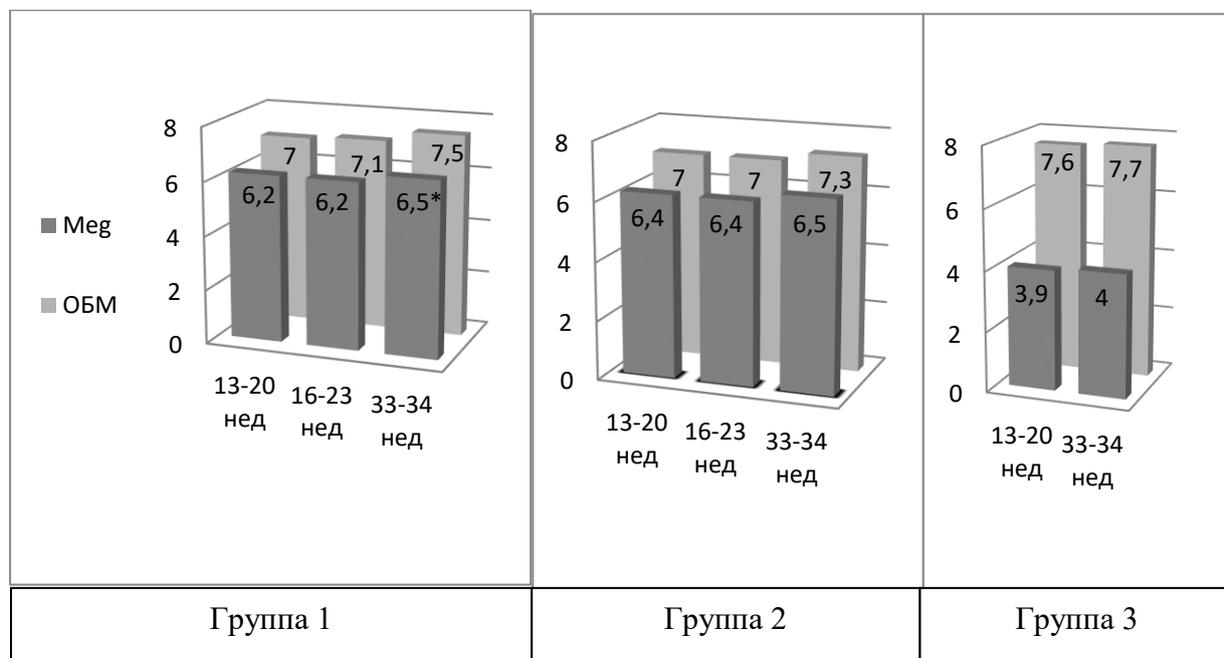


Рисунок 8 – Содержание *Megasphaera* spp./ *Veilonella* spp./ *Dialister* spp. и значение ОБМ во влагалище у беременных исследуемых групп в динамике гестации

Примечание – * – статистически значимая разница при сравнении с показателями в 13 – 20 недель.

При этом количество видов *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium* в первой и второй группах, не подверглось изменению в III триместре гестации ($p = 0,24$ и $p = 0,69$ в группе 1 и 2 соответственно) (рисунок 9).

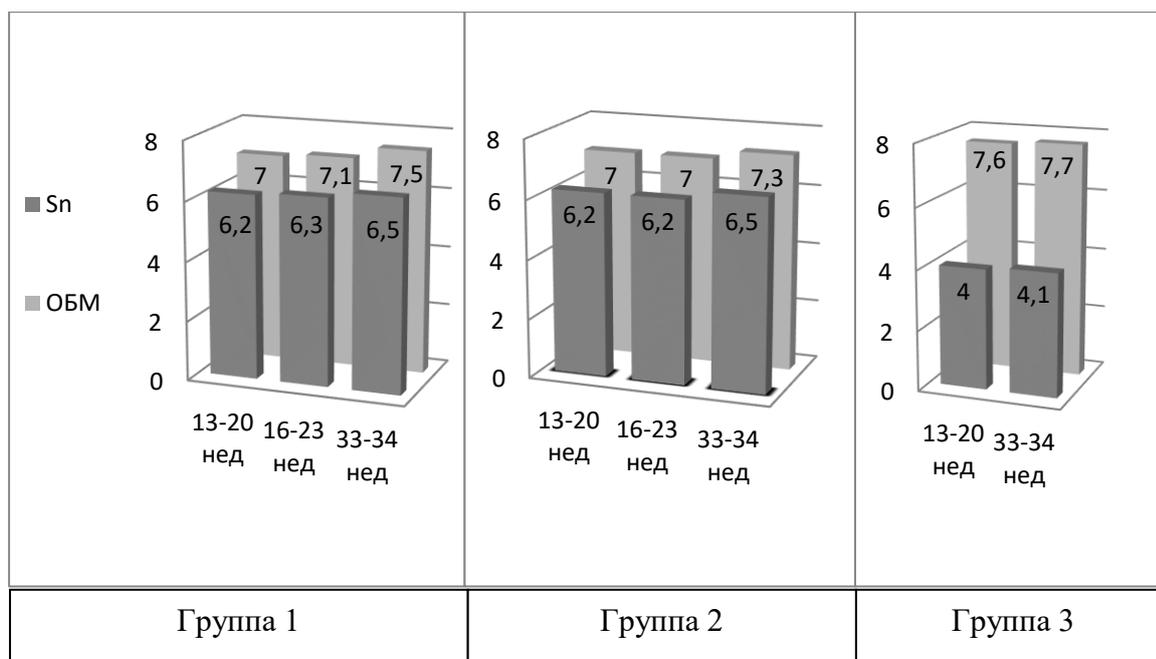


Рисунок 9 – Содержание *Sneathia spp./ Leptotrihia spp./ Fusobacterium spp.* и значение ОБМ во влагалище у беременных исследуемых групп в динамике гестации

Содержание других видов анаэробов не претерпело значимых изменений в рассматриваемые сроки гестации.

Таким образом, повторный курс интерферонотерапии в 30 нед беременности у пациенток с рецидивирующим дисбиозом влагалища приводит к уменьшению количества отдельных видов анаэробов на фоне улучшения лактобациллярного состава, что, вероятно, снижает риск повторных эпизодов заболевания. Сохранение высокой частоты умеренного дисбиоза с большой процентной долей определенных видов анаэробов может быть связано с врожденными особенностями микроценоза влагалища и особенностями функционирования цитокинового и антимикробного звеньев неспецифической защиты половых путей.

3.3.3.4 Содержание цитокинов и антимикробного пептида во влагалище

Анализ содержания провоспалительных цитокинов во влагалище у женщин исследуемых групп в 33 – 34 недели выявил более высокие концентрации ИЛ-1 β ,

ИЛ-6 у здоровых беременных по сравнению с женщинами с рецидивирующим бактериальным вагинозом (таблица 27).

Таблица 27 – Частота выявления и содержание провоспалительных цитокинов во влагалище у беременных исследуемых групп в третьем триместре гестации (33 – 34 недели), Ме [25 % – 75 %]

Показатели		Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)
ИЛ-1 β	пг/мл	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]
	Частота	31 (78 %) p = 0,78	27 (68 %) p = 0,20 p ¹ = 0,32	32 (80 %)
ИЛ-6	пг/мл	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]
	Частота	20 (50 %) p = 0,02	21 (53 %) p = 0,04 p ¹ = 0,82	30 (75 %)
ИЛ-8	пг/мл	0 [0 – 43,2] p = 0,83	0 [0 – 70,9] p = 0,83 p ¹ = 0,99	0 [0 – 53,2]
	Частота	12 (30 %) p = 0,63	12 (30 %) p = 0,63 p ¹ = 1,0	14 (35 %)
ИНФ- γ	пг/мл	7,6 [0 – 14,3] p = 0,16	4,3 [0 – 6,7] p = 0,09 p ¹ = 0,23	11,2 [0 – 34,3]
	Частота	21 (53 %) p = 1,0	24 (60 %) p = 0,50 p ¹ = 0,50	21 (53 %)

При этом у беременных после профилактического лечения наблюдались более высокие концентрации ИЛ-1 β в сравнении с женщинами без терапии при отсутствии статистически значимых различий в других провоспалительных цитокинах. Различий в содержании ИЛ-8 и ИНФ- γ получено не было, как и при обследовании в 13 – 20 недель гестации.

При сравнении пациенток исследуемых групп по уровню противовоспалительного цитокина ИЛ-10 обнаружены его более высокие концентрации в группе здоровых беременных, в отличие от ИЛ-4, по содержанию которого исследуемые группы не различались (таблица 28).

Таблица 28 – Частота выявления и содержание противовоспалительных цитокинов во влагалище у беременных исследуемых групп в третьем триместре гестации (33 – 34 недели), Ме [25 % – 75 %]

Показатели		Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)
ИЛ-4	пг/мл	0 [0 – 95,3] p = 0,64	0 [0 – 146,6] p = 0,56 p ¹ = 0,44	0 [0 – 130,5]
	Частота	17 (43 %) p = 0,16	19 (48 %) p = 0,65 p ¹ = 0,65	17 (43 %)
ИЛ-10	пг/мл	16,0 [0 – 43,2] p = 1,0	10,4 [0 – 24,6] p = 0,002 p ¹ = 0,02	42,4 [0 – 57,3]
	Частота	24 (60 %) p = 0,64	21 (53 %) p = 0,26 p ¹ = 0,50	26 (65 %)

При этом статистически значимая разница была получена между значениями у женщин групп 2 и 3, в то время, как различия при сравнении пациенток групп 1 и 3 отсутствовали.

Различия в концентрации ИЛ-4 у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом в зависимости от проведенного лечения отсутствовали, в отличие от ИЛ-10, уровень которого был выше у пациенток после интерферонотерапии.

Исследование уровня антимикробного пептида выявило преобладание у здоровых беременных как частоты, так и содержания HBD-2 в сравнении с пациентками с дисбиозом без профилактического лечения (таблица 29).

Таблица 29 – Частота выявления и содержание НВД-2 во влагалище у беременных исследуемых групп в третьем триместре гестации (33 – 34 недели), Ме [25 % – 75 %]

Показатели		Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)
НВД-2	пг/мл	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]
	Частота	32 (80 %) p = 1,0	22 (55 %) p = 0,02 p ¹ = 0,02	32 (80 %)

Вместе с тем, различий в частоте обнаружения дефенсина между здоровыми беременными и женщинами с рецидивирующим бактериальным вагинозом, прошедших профилактическое лечение, обнаружено не было. Уровень НВД-2 был наиболее низкий в группе пациенток без лечения.

Анализ изменения содержания цитокинов и АМП в группе 1 на протяжении беременности показал увеличение уровня ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, НВД-2 при отсутствии изменения других показателей (рисунки 10, 11, 12, 13).

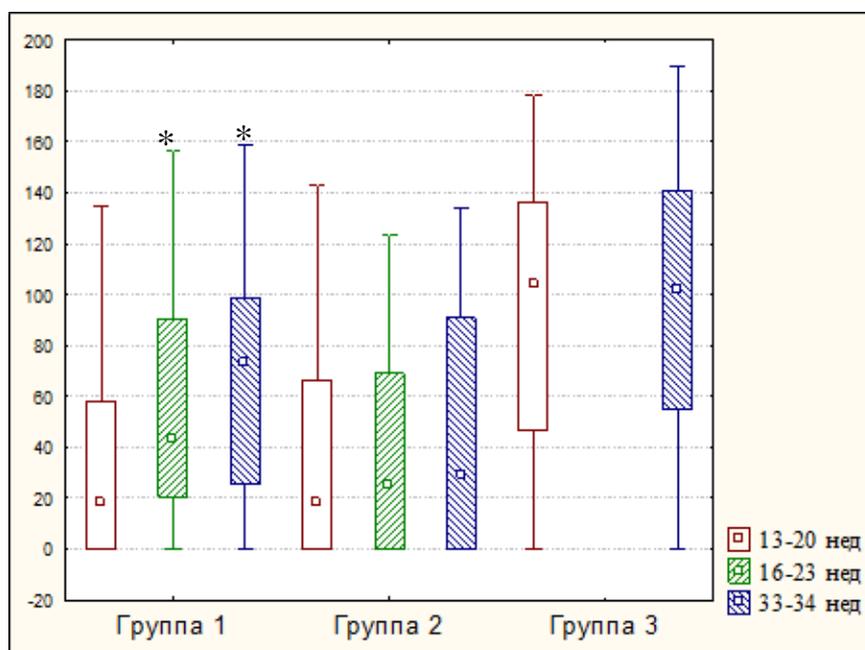


Рисунок 10 – Содержание ИЛ-1β во влагалище у беременных исследуемых групп в динамике гестации, Ме [25 % – 75 %]#

Примечания

1 (здесь и на рисунках 11, 12, 13) # – Ме – медиана, 25 % – нижний квартиль, 75 % – верхний квартиль.

2 (здесь и на рисунках 11, 12, 13) * – статистически значимая разница при сравнении с показателями в 13 – 20 недель.

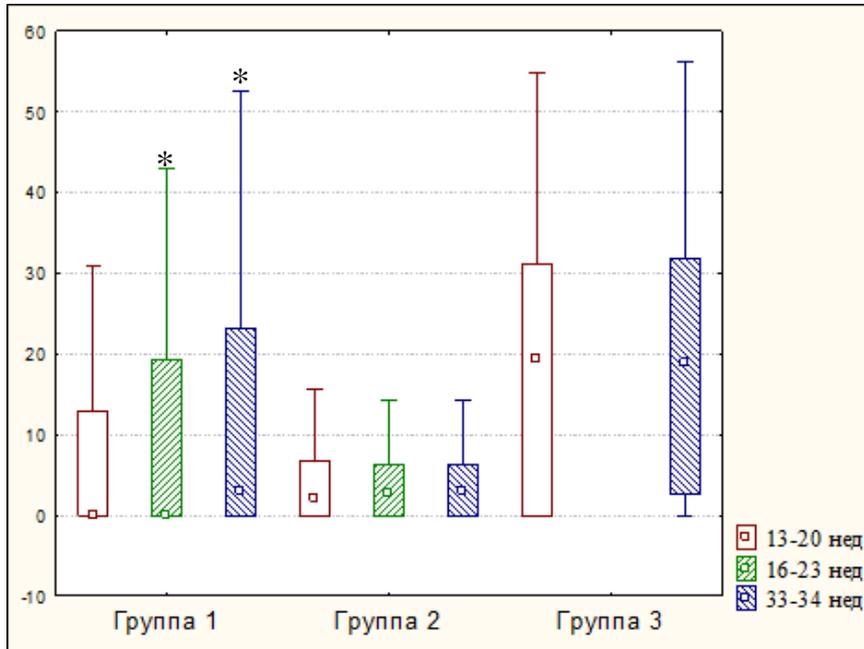


Рисунок 11 – Содержание ИЛ-6 во влагалище у беременных исследуемых групп в динамике гестации, Ме [25 % – 75 %]

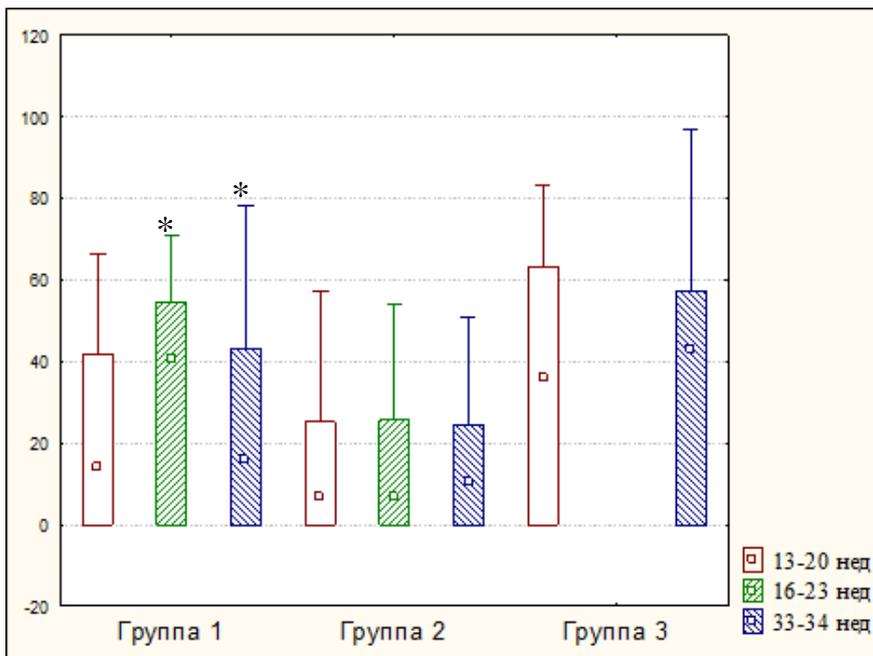


Рисунок 12 – Содержание ИЛ-10 во влагалище у беременных исследуемых групп в динамике гестации, Ме [25 % – 75 %]

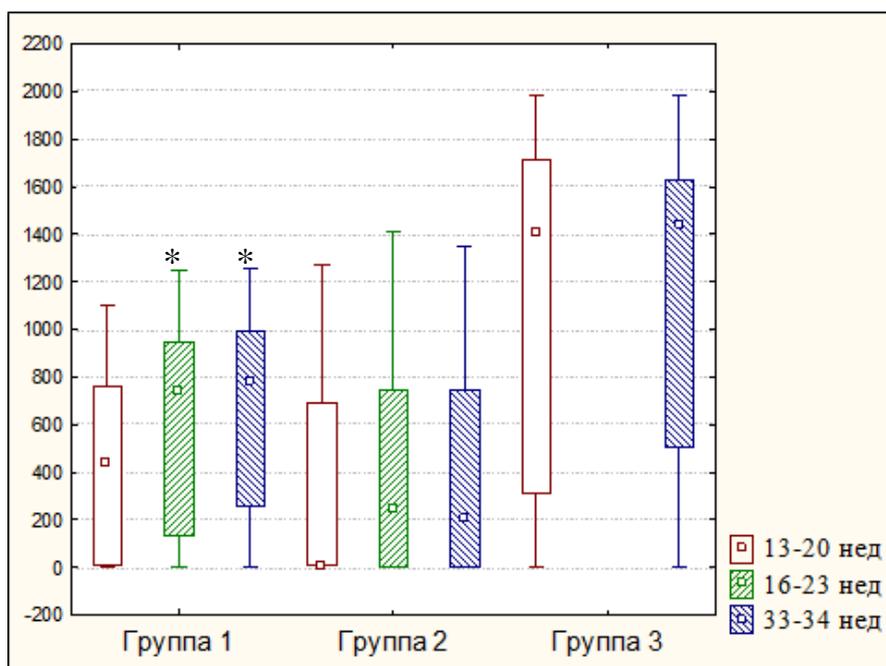


Рисунок 13 – Содержание НВД-2 во влагалище у беременных исследуемых групп в динамике гестации, Ме [25 % – 75 %]

Наблюдалось четырехкратное увеличение ($p < 0,001$) концентрации ИЛ-1 β (с 18,1 [0 – 58,1] до 43,5 [20,6 – 90,6] после первого курса терапии, до 72,7 [25,5 – 98,6] после повторного курса), увеличение ($p = 0,01$) ИЛ-6 (с 0 [0 – 12,9] до 0 [0 – 19,4] после первого курса терапии, до 3,2 [0 – 23,3] после повторного курса), почти двукратное увеличение ($p < 0,001$) уровня НВД-2 (с 441,5 [0 – 758,0] до 738,5 [129,5 – 948,0] после первого курса терапии, до 783,0 [255,5 – 992,0] после повторного курса). Рост ($p < 0,001$) уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 наблюдался только при сравнении показателей до интерферонотерапии и после первого курса (с 14,0 [0 – 41,8] до 40,70 [0 – 54,6]) (рисунок 12). В сроке гестации 33 – 34 недели концентрация ИЛ-10 вернулась к прежним значениям, которые наблюдались до терапии (16,0 [0 – 43,2]) (рисунок 12).

В группе пациенток без профилактического лечения и у здоровых беременных изменений уровня и частоты обнаружения про-, противовоспалительных цитокинов и НВД-2 не было обнаружено.

Полученные данные были аналогичны результатам во II триместре беременности, что позволяет заключить о недостаточной активации цитокинового и антимикробного компонентов неспецифической защиты у беременных с рецидивирующим дисбиозом и демонстрирует способность препарата интерферона альфа-2b оказывать модулирующее влияние на эти компоненты.

Таким образом, профилактическое лечение препаратом рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b способствует активации про- и противовоспалительного цитокинового, а так же антимикробного компонентов неспецифической защиты влагалища. Несмотря на это, концентрации ИЛ-1 β и HBD-2 не достигали уровней здоровых беременных, в отличие от ИЛ-10, различий в содержании которого в III триместре между женщинами групп 1 и 3 обнаружено не было. Улучшение состояния противовоспалительного иммунного звена, возможно, снижает риск рецидивов бактериального вагиноза. В то же время, недостаточная стимуляция провоспалительной системы приводит к сохранению умеренного дисбиоза полового тракта и может затруднять восстановление нормобиоценоза.

Таким образом, проведение профилактического лечения препаратом рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом способствует улучшению показателей неспецифической защиты влагалища, что проявляется в уменьшении содержания отдельных видов анаэробов, увеличении содержания лактобактерий, концентрации цитокинов и антимикробного пептида.

3.4 Течение и исходы беременности у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом и у здоровых женщин

Анализ течения беременности и родов проводился путем оценки данных ультразвуковых и доплерометрических исследований, кардиотокографии, частоты возникновения угрожающих выкидыша и преждевременных родов, фактов преждевременного разрыва плодных оболочек и раннего излития

околоплодных вод, преждевременных родов, общей продолжительности родов и длительности безводного промежутка, интранатальных осложнений, хориоамнионита, травм мягких родовых путей. Оценка состояния новорожденного проводилась по шкале Апгар, и заключению неонатолога. В послеродовом периоде обращали внимание на наличие гнойно-воспалительных заболеваний, среди которых послеродовый эндометрит, перитонит, нагноение послеоперационных швов.

3.4.1 Результаты сравнительного анализа течения беременности у женщин исследуемых групп

Все женщины встали на учет по беременности до 10 недель. У трети женщин наблюдался токсикоз легкой и средней степени тяжести без стационарного лечения в сроки от 6 до 13 недель гестации без значимой разницы между группами (у 12; 30 %, 11; 28 % и 14; 35 % женщин в группах 1, 2 и 3 соответственно, $p = 0,76$). Течение первой половины беременности характеризовалось присутствием угрожающего выкидыша у 15 (38 %) пациенток в группе 1, у 16 (40 %) женщин в группе 2 и у 13 (33 %) пациенток в группе 3 без статистической разницы между группами ($p = 0,78$). В то же время появление кровянистых выделений из половых путей было отмечено преимущественно до 14 недель гестации лишь у 8 % беременных с данным осложнением (у 3; 8 %, 4; 10 % и 2; 5 % женщин в 1, 2, 3 группах соответственно, $p = 0,70$), которым назначался препарат дидрогестерон 40 мг внутрь однократно с последующими 10 мг через 8 часов до остановки кровянистых выделений и поддерживающей дозой 20 мг в сутки до 20 недель гестации. После 22 недель беременности угроза преждевременных родов наблюдалась у половины пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом в группе без профилактического лечения (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) (таблица 30).

Таблица 30 – Характеристика беременных исследуемых групп с угрозой преждевременных родов

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)
Угроза преждевременных родов	10 (25 %) p = 0,08	19 (49 %) p < 0,001 p ¹ = 0,04	4 (10 %)
Срок гестации 31 – 33,6 недель	7 (18 %) p = 0,03	9 (23 %) p = 0,01 p ¹ = 0,58	1 (3 %)
Срок гестации 34 – 36,6 недель	3 (8 %) p = 1,0	10 (25 %) p = 0,03 p ¹ = 0,03	3 (8 %)
Регулярная родовая деятельность при целом плодном пузыре	8 (20 %) p = 0,11	10 (25 %) p = 0,03 p ¹ = 0,59	3 (8 %)
Излитие околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности	2 (5 %) p = 0,56	9 (23 %) p = 0,01 p ¹ = 0,02	1 (3 %)
Длина шейки матки менее 25 мм	6 (15 %) p = 0,29	15 (38 %) p = 0,001 p ¹ = 0,02	3 (8 %)
Примечания (здесь и в таблице 31) 1 p – статистическая значимость различий при сравнении с группой 3. 2 p ¹ – статистическая значимость различий при сравнении показателей в группах 1 и 2.			

У четверти беременных с рецидивирующим дисбиозом после интерферонотерапии были зафиксированы угрожающие преждевременные роды без статистически значимой разницы в сравнении со здоровыми женщинами. В группе пациенток без профилактического лечения угроза ПР встречалась у каждой второй. Статистически чаще угроза развивалась в более ранние сроки гестации (31 – 33,6 недель) у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом в сравнении со здоровыми женщинами. При этом различия при сроке гестации 34 – 36,6 недель были зафиксированы только у пациенток группы 2 в сравнении с группами 1 и 3. У большинства женщин после интерферонотерапии и здоровых беременных (79 %) угроза преждевременных родов проявлялась схваткообразными болями без излития околоплодных вод. В свою очередь, частота излития околоплодных вод при угрожающих преждевременных родах у

беременных с рецидивирующим дисбиозом, не получивших профилактическое лечение, превышала в 2 раза показатели в других группах (20 % и 25 % в группах 1 и 3 соответственно при 47 % в группе 2) (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 менее 25 мм диагностировалось наиболее часто так же у пациенток группы 2 (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).

Профилактика респираторного дистресс-синдрома плода была проведена у всех беременных с угрозой преждевременных родов, развившейся ранее 34 недель гестации. На фоне токолитической терапии удалось пролонгировать беременность до доношенного срока у 14 (42 %) пациенток с угрозой преждевременных родов (у 6; 15 %, 7; 18 %, 1; 3 % женщин в группах 1, 2 и 3 соответственно, $p = 0,03$ при сравнении пациенток групп 2 и 3).

Анемия умеренной степени тяжести сопровождала чуть меньше половины всех беременностей без статистической разницы между группами (у 19; 48 % женщин в группе 1, у 17; 43 % женщин в группе 2 и у 15; 38 % пациенток в группе 3, $p = 0,66$). У половины всех беременных за весь период гестации наблюдались эпизоды вульвовагинального кандидоза (у 23; 58 % женщин в группе 1, у 22; 55 % женщин в группе 2 и у 21; 53 % пациенток в группе 3, $p = 0,90$). Наиболее часто симптомы грибковой инфекции появлялись до 12 недель (у 54; 82 % женщин в трех группах), реже во 2 и 3 триместрах. У одной пятой женщин с кандидозным вульвовагинитом наблюдались рецидивы в процессе настоящей беременности.

Таким образом, течение беременности у женщин исследуемых групп не сопровождалось обострением хронических или возникновением новых тяжелых заболеваний, потребовавших значительной медикаментозной нагрузки, не считая противомикробных средств и препаратов железа для коррекции анемии, по частоте выявления которых статистически значимой разницы между пациентками

с рецидивирующим бактериальным вагинозом и здоровыми беременными не было получено. Несмотря на это, течение беременности у пациенток с рецидивирующим дисбиозом при отсутствии профилактического лечения характеризовалось увеличением частоты угрозы преждевременных родов, сопровождающихся укорочением шейки матки и излитием околоплодных вод до начала регулярной родовой деятельности.

3.4.2 Характеристика беременных исследуемых групп по результатам биохимического, ультразвукового и кардиотокографического исследований

Во время первого ультразвукового скринингового исследования ни у одной пациентки не было выявлено нарушений развития плода. При биохимическом скрининге у 2 (5 %) пациенток в группах 1 и 2 и у 3 (8 %) женщин в группе 3 обнаружены отклонения от нормы в уровне β -ХГЧ и РАРР-А ($p = 0,88$). После консультации генетика и при нормальных результатах биохимического скрининга во втором триместре было рекомендовано дальнейшее наблюдение без применения инвазивной пренатальной диагностики.

При проведении ультразвукового скрининга с цервикометрией в сроке 18 – 21 неделю отклонений от нормальных значений и аномалий развития плодов выявлено не было. По результатам ультразвукового скрининга с доплерометрией в 30 – 34 недели в единичных случаях были выявлены задержка роста плода 1 степени (у 1; 3 % и 2; 5 % женщин в группах 1 и 2 соответственно, $p = 0,36$), нарушение фето-плацентарного кровотока IA (у 2; 5 % пациенток в каждой из групп 1 и 3 и у 3; 8 % женщин в группе 2, $p = 0,86$), а так же маловодие (у 3; 7,5 % женщин в каждой из 1 и 2 групп, $p = 0,21$). После 33 недель проводилась кардиотокография, по результатам которой у всех пациенток суммарно насчитывалось более 7 баллов по Fisher W.M.

Таким образом, по ультразвуковым, доплерометрическим, кардиотокографическим данным статистически значимой разницы между

пациентками с рецидивирующим бактериальным вагинозом и здоровыми беременными не было получено.

3.4.3 Течение родов и послеродового периода у женщин исследуемых групп

Сравнительный анализ характера течения родов и послеродового периода пациенток исследуемых групп представлен в таблице 31.

Таблица 31 – Течение родов и послеродового периода у беременных исследуемых групп

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)
Преждевременные роды	4 (10 %) p = 0,69	12 (30 %) p = 0,01 p ¹ = 0,03	3 (8 %)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	5 (13 %) p = 0,72	13 (33 %) p = 0,01 p ¹ = 0,03	4 (10 %)
Раннее излитие околоплодных вод	9 (23 %) p = 0,06	7 (18 %) p = 0,11 p ¹ = 0,79	6 (15 %)
Родоразрешение через естественные родовые пути	34 (85 %) p = 0,50	37 (93 %) p = 0,69 p ¹ = 0,29	36 (90 %)
Травмы мягких родовых путей	16 (40 %) p = 0,01	27 (68 %) p < 0,001 p ¹ = 0,01	6 (15 %)
Послеродовый эндометрит	3 (8 %) p = 0,64	10 (25 %) p = 0,01 p ¹ = 0,03	2 (5 %)
Нагноение послеоперационного шва	1 (3 %) p = 0,31	3 (8 %) p = 0,08 p ¹ = 0,31	0

Преждевременные роды произошли в сроки от 34 до 36,6 недель гестации через естественные родовые пути у четверти пациенток в группах 1 и 3 и в три раза чаще у пациенток группы 2 (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). При этом в

группе пациенток с интерферонотерапией значимых различий при сравнении со здоровыми беременными получено не было.

Преждевременный разрыв плодных оболочек встречался у трети пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом, не получавших профилактическое лечение, что было в 3 раза чаще, чем у здоровых беременных и женщин с дисбиозом и интерферонотерапией (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). В отличие от преждевременного, ранее излитие околоплодных вод произошло у пятой части всех исследуемых пациенток, без статистически значимой разницы между группами.

У большинства пациенток родоразрешение проведено через естественные родовые пути и только в 10 % случаев было выполнено родоразрешение путем кесарева сечения. Оперативное родоразрешение было выполнено как в экстренном порядке по поводу острого дистресса плода, клинически узкого таза, так и в плановом порядке при наличии в анамнезе КС. Длительность родов составила в среднем у первородящих $11,3 \pm 2,9$ часов ($11,2 \pm 3,0$ часов в группе 1, $11,9 \pm 2,3$ часов в группе 2 и $11,0 \pm 3,1$ часов в группе 3), у повторнородящих $7,0 \pm 1,5$ часов ($6,6 \pm 1,9$ часов в группе 1, $7,1 \pm 1,4$ часов в группе 2 и $7,3 \pm 1,0$ часов в группе 3) ($p = 0,94$). Длительность безводного промежутка составила в среднем $8,8 \pm 6,3$ часов ($7,5 \pm 4,9$ часов в группе 1, $10,7 \pm 6,7$ часов в группе 2, $8,3 \pm 6,8$ часов в группе 3, $p = 0,07$)

Амниотомия была проведена у 18 (15 %) женщин в трех группах. Показанием служили плоский плодный пузырь, плотные плодные оболочки и слабость родовой деятельности. Околоплодные воды у всех родильниц были светлые в достаточном количестве, без примесей мекония. Большинство родов протекало на фоне регионарной анестезии (у 22; 55 %, у 19; 48 %, у 23; 58 % женщин в группах 1, 2, 3 соответственно, $p = 0,65$).

Течение родов сопровождалось первичной слабостью родовой деятельности у 5 % рожениц исследуемых групп, вторичной слабостью у 8 % без статистически значимых различий между группами.

Сравнение течения родов у женщин групп 1 и 3 выявило значимые различия только в частоте травм мягких родовых путей с наименьшими показателями в группе здоровых беременных. При этом наиболее часто данное осложнение родов встречалось у пациенток в группе с дисбиозом без противорецидивной терапии (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, что было статистически значимо выше, чем у женщин других групп (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). Вовремя поставленный диагноз и начатое лечение позволило предотвратить развитие перитонита и септических осложнений у женщин с послеродовым эндометритом. Нагноение послеоперационных швов родовых путей было выявлено только у пациенток в первых двух группах в единичных случаях без статистически значимой разницы.

Согласно результатам дискриминантного анализа наиболее значимые различия между пациентками с преждевременными и срочными родами вносили такие переменные, как концентрация НВD-2 и ИЛ-10 в первой половине беременности (таблица 32).

Таблица 32 – Результаты дискриминантного анализа иммунных показателей влагалища у беременных с преждевременными родами

Показатели	Лямбда Уилкса	F	p	Предсказанная принадлежность к группе с преждевременными родами, %
HBD-2	0,91	4,72	0,03	80
ИЛ-10	0,94	6,53	0,01	

Таким образом, 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.

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.

3.4.4 Перинатальные исходы в исследуемых группах женщин

Всего родилось 120 живых детей, из них 19 преждевременно, 13 путем КС. Оценка антропометрических показателей не выявила различий между новорожденными от женщин разных групп, родившихся как преждевременно, так и при срочных родах (таблица 33) .

Таблица 33 – Перинатальные исходы в исследуемых группах женщин

Показатели		Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p
Масса новорожденного, грамм	Срочные роды	3380 ± 344	3425 ± 393	3406 ± 358	0,88
	Преждевременные роды	2302 ± 179	2320 ± 44	2290 ± 60	0,87
Длина новорожденного, см	Срочные роды	51 ± 2	51 ± 3	51 ± 2	0,71
	Преждевременные роды	44 ± 1	44 ± 1	44 ± 2	0,90

Баллы Апгар во всех случаях срочных родов соответствовали нормальным показателям от 7 до 9 на первой минуте и с 8 до 10 на пятой минуте. Преждевременные роды сопровождались оценкой по Апгар 6 на первой минуте после рождения у 85 % детей (у 3; 8 % новорожденных в группе 1 и 8; 20 % новорожденных в группе 2, $p = 0,01$ при сравнении трех групп и $p = 0,11$ при сравнении групп 1 и 2). Случаев нахождения новорожденных в палате интенсивной терапии, необходимости проведения сердечно-легочной реанимации, наличия признаков внутриутробного инфицирования не было ни в одном случае. Таким образом, рецидивирующий бактериальный вагиноз во время беременности не оказал значимого влияния на неонатальные исходы.

Таким образом, применение препарата рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом способствует снижению частоты акушерских осложнений.

3.5 Особенности неспецифической защиты влагалища у беременных с рецидивами бактериального вагиноза во второй половине гестации

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. Все беременные первых двух групп были разделены на две подгруппы с учетом наличия или отсутствия рецидивов дисбиоза с момента включения в исследование и до конца беременности.

За период наблюдения у беременных, прошедших профилактическое лечение препаратом интерферона, зафиксировано в три раза меньше рецидивов дисбиоза по сравнению с женщинами без терапии (у 4; 10 % и 12; 30 % пациенток в группах 1 и 2 соответственно, ОШ = 5,29; 95 % ДИ 1,26 – 20,53, $p = 0,03$). При этом в группе без противорецидивного лечения было зарегистрировано 15 эпизодов заболевания, у 3 пациенток имели место по 2 рецидива до срока родов. Рецидивы у 12 женщин возникли до 28 недель беременности, что составило 75 % от общего количества пациенток с повторными эпизодами (у 3; 8 % и 9; 23 % пациенток в группах 1 и 2 соответственно, $p = 0,06$).

3.5.1 Характеристика биоценоза влагалища у беременных с рецидивами бактериального вагиноза во второй половине гестации

Анализ лабораторных признаков бактериального вагиноза показал увеличение рН влагалищного содержимого более 4,5 у 100 % пациенток с рецидивами в группах 1 и 2 при первом визите ($p < 0,001$ в 13 – 20 недель для групп 1 и 2). После одного курса профилактического лечения отклонение рН в щелочную сторону наблюдалось у 15 (94 %) женщин с рецидивами заболевания без статистически значимой разницы по сравнению с беременными без повторных эпизодов ($p = 0,22$ в группе 1, $p = 0,44$ в группе 2). В сроке гестации 33 – 34 недели повышение рН в щелочную сторону наблюдалось у 100 % пациенток с рецидивами аналогично результатам в первой половине беременности. При этом статистически значимыми различия являлись только в группе 2 ($p = 0,09$ в группе 1, $p = 0,01$ в группе 2). Статистически значимых различий в частоте встречаемости ключевых клеток и положительного аминного теста в изучаемые сроки гестации получено не было.

Таким образом, присутствие повышенного рН влагалищного содержимого более 4,5 у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом может являться фактором повторов заболевания.

Микрофлора влагалища у женщин с рецидивами бактериального вагиноза характеризовалась присутствием *L. iners* у 100 % пациенток ($p = 0,03$ при сравнении с пациентками без рецидивов). Бактерии *L. crispatus* обнаруживались в единичных случаях (у 3; 25 % женщин с повторными эпизодами в обеих группах, $p < 0,001$). При этом у пациенток с рецидивами при сроке 13 – 20 недель обнаружены более низкие показатели *L. crispatus* ($10^{4,20 \pm 0,52}$ при $10^{5,75 \pm 1,23}$ у женщин без рецидивов, $p = 0,04$) и более высокий уровень *L. iners* ($10^{6,64 \pm 0,37}$ при $10^{6,17 \pm 0,90}$ у женщин без рецидивов, $p = 0,04$). Различий в показателях ОБМ ($p = 0,50$) и общем количестве лактобацилл выявлено не было ($p = 0,73$). После первого курса противорецидивного лечения аналогичная зависимость сохранялась только в уровне *L. crispatus* в группе 2 ($10^{4,63 \pm 0,57}$ у женщин с рецидивами против $10^{5,86 \pm 1,05}$ у женщин без рецидивов, $p = 0,04$) при отсутствии различий в группе 1 ($p = 0,97$). Так же не выявлено различий в ОБМ ($p = 0,05$ в группе 1, $p = 0,81$ в группе 2), общем количестве лактобацилл ($p = 0,18$ в группе 1, $p = 0,99$ в группе 2), *L. iners* ($p = 0,06$ в группе 1, $p = 0,74$ в группе 2). В 33 – 34 недели в группе 2 были обнаружены более низкие показатели общего количества лактобацилл ($10^{6,79 \pm 0,32}$ у женщин с рецидивами против $10^{7,13 \pm 0,39}$ у женщин без рецидивов, $p = 0,02$) и *L. crispatus* ($10^{5,53 \pm 0,57}$ у женщин с рецидивами против $10^{6,52 \pm 0,94}$ у женщин без рецидивов, $p = 0,04$), при отсутствии различий данных показателей в группе 1 ($p = 0,37$ для *Lactobacillus spp.* и $p = 0,93$ для *L. crispatus*). Различий в содержании ОБМ ($p = 0,96$ в группе 1, $p = 0,08$ в группе 2) и *L. iners* выявлено не было ($p = 0,71$ в группе 1, $p = 0,47$ в группе 2).

Таким образом, сохранение низкой концентрации *L. crispatus* у беременных с повторными эпизодами бактериального вагиноза во втором и третьем триместре гестации, не получавших профилактическое лечение, и отсутствие таковых различий у пациенток с интерферонотерапией позволяет предположить наличие положительного влияния препарата интерферона альфа-2b на лактобациллярный состав влагалища.

Анализ анаэробного состава полового тракта показал присутствие *Sneathia* spp., *Leptotrihia* spp., *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp., у всех беременных с рецидивами заболевания на протяжении всей беременности, $p < 0,001$. При этом было выявлено повышение относительного содержания перечисленных видов у женщин с рецидивами в 13 – 20 недель. Так относительное количество *Sneathia* spp., *Leptotrihia* spp., *Fusobacterium* spp. составило $-0,63 \pm 0,31$ у женщин с рецидивами и $-0,92 \pm 0,29$ у женщин без рецидивов, так же как и концентрация *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp. была на уровне $-0,54 \pm 0,23$ у женщин с рецидивами и $-0,85 \pm 0,42$ у женщин без рецидивов, $p = 0,01$. После первого и второго курсов профилактического лечения такая зависимость сохранялась только для видов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister* в группе женщин, не получивших терапию ($-0,36 \pm 0,77$ у женщин с рецидивами против $-1,07 \pm 0,48$ у женщин без рецидивов во втором триместре, $p = 0,03$; $-0,61 \pm 0,22$ у женщин с рецидивами против $-0,87 \pm 0,07$ у женщин без рецидивов в третьем триместре гестации, $p = 0,002$). У пациенток, прошедших лечение, различий в содержании анаэробов этой группы не было выявлено ($p = 0,85$ и $p = 0,42$ после первого и второго курсов соответственно). Количество бактерий видов *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium* во втором и третьем триместрах между пациентками с и без рецидивов не различалось ($p = 0,30$ для группы 1 и $p = 0,13$ для группы 2 во втором триместре; $p = 0,56$ для группы 1 и $p = 0,21$ для группы 2 в третьем триместре). Сохранение высокого содержания отдельных видов анаэробов влагалища у пациенток с рецидивами дисбиоза во второй половине беременности исключительно в группе женщин, не прошедших профилактическое лечение, вероятно, объясняются способностью препарата интерферона улучшать биоценоз влагалища путем уменьшения содержания обозначенных микроорганизмов.

Таким образом, выявленные особенности микрофлоры полового тракта, заключающиеся в недостатке штамма лактабацилл, ответственного за продукцию молочной кислоты и перекись водорода, и относительном повышении отдельных

видов анаэробов, может являться одной из причин возникновения повторных эпизодов заболевания. Отсутствие различий в микрофлоре полового тракта при сравнении пациенток после интерферонотерапии с рецидивами бактериального вагиноза и без них позволяет заключить о положительном влиянии профилактического лечения на бактериальный состав влагалища. С другой стороны, данные улучшения не позволили предотвратить повторные эпизоды дисбиоза, что вероятнее определяется не только флорой, но и другими иммунными факторами.

3.5.2 Содержание цитокинов и антимикробного пептида во влагалище беременных с рецидивами бактериального вагиноза во второй половине гестации

Анализ показателей цитокинового и антимикробного компонентов неспецифической защиты влагалища у пациенток с рецидивами бактериального вагиноза во вторую половину беременности проводился на всех трех этапах исследования.

При первичном обследовании в 13 – 20 недель у большинства беременных с повторными эпизодами БВ реакция на HBD-2 была отрицательна (15; 94 % женщин), в отличие от женщин этих же групп без рецидивов (24; 37 % женщин, $p < 0,001$). При этом статистически значимых различий в частоте выявления цитокинов обнаружено не было. На следующих этапах обследования после первого и второго курсов профилактического лечения интерфероном частота обнаружения цитокинов и HBD-2 значимо не изменилась, как в группе с терапией, так и без таковой.

Сравнение концентрации антимикробного пептида и интерлейкинов показало значимые различия только в уровне HBD-2, концентрация которого преобладала у пациенток без рецидивов с момента включения в исследование и далее на всех этапах обследования. Так в группах 1 и 2 при сроке гестации 13 – 20 недель у пациенток с рецидивами медиана концентраций HBD-2 была нулевой

при медиане 512,5 пг/мл у женщин без последующих рецидивов до конца беременности, $p = 0,01$.

После первого курса профилактического лечения содержание HBD-2 у женщин в группе 1 с рецидивами и без них было в пределах 0[0 – 170,0] пг/мл и 764,0[369,0 – 954,5] пг/мл соответственно, $p = 0,01$. После второго курса терапии уровень HBD-2 практически не изменился и составил 0[0 – 264,0] пг/мл у пациенток с рецидивами и 827,5[403,0 – 1000,0] пг/мл у женщин при их отсутствии, $p = 0,01$. В группе 2 наблюдалась аналогичная картина преобладания антимикробного пептида у беременных без повторных эпизодов дисбиоза (109,0[0 – 252,5] пг/мл и 641,0[0 – 809,5] пг/мл у пациенток с рецидивами и без них соответственно во втором триместре; 0[0 – 200,5] пг/мл и 679,5[0 – 837,5] пг/мл у пациенток с рецидивами и без них соответственно в третьем триместре, $p = 0,02$).

Таким образом, изменения неспецифической защиты влагалища у беременных с рецидивами бактериального вагиноза во втором и третьем триместрах гестации характеризовались значительным дефицитом антимикробного дефенсина, не смотря на интерферонотерапию. Выявленные особенности могут являться непосредственной причиной или следствием рецидивов, а так же свидетельствовать о возможности прогнозирования повторных эпизодов по уровню антимикробного пептида.

Анализ течения беременности, родов и послеродового периода показал статистически значимую большую распространенность угрожающих преждевременных родов (у 13; 81 % с рецидивами и 16; 25 % без рецидивов, $p < 0,001$) и поздних преждевременных родов (у 11; 69 % с рецидивами и 5; 8 % без рецидивов, $p < 0,001$), травм мягких родовых путей (у 16; 100 % с рецидивами и 27; 42 % без рецидивов, $p < 0,001$) у женщин с повторными эпизодами дисбиоза по сравнению с теми, у кого после включения в исследование рецидивов не наблюдалось. Одновременно с этим отсутствовала разница в частоте преждевременного разрыва плодных оболочек ($p = 0,11$), раннего излития

околоплодных вод ($p = 0,68$), послеродового эндометрита ($p = 0,29$), а так же показателях состояния новорожденных отдельно при срочных и преждевременных родах.

В целом, выявленные особенности неспецифической защиты влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом, заключающиеся в преобладании как качественном, так и количественном *L. iners* над *L. crispatus*, увеличении относительного содержания отдельных видов анаэробов и недостатке антимикробного пептида, позволяют выделить женщин в группу высокого риска по возникновению повторных эпизодов заболевания в течение гестации.

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., *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp. и уровень HBD-2 в первой половине беременности (таблица 34).

Таблица 34 – Результаты дискриминантного анализа показателей неспецифической защиты влагалища у беременных с рецидивами бактериального вагиноза

Показатели	Лямбда Уилкса	F	p	Предсказанная принадлежность к группе с рецидивом, %
HBD-2	0,67	9,41	0,004	86
<i>Sneathia</i> spp., <i>Leptotrihia</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.	0,71	11,40	0,002	
<i>Megasphaera</i> spp., <i>Veilonella</i> spp., <i>Dialister</i> spp.	0,62	6,15	0,02	

Таким образом, дискриминантная функция для предсказания возникновения рецидивов у беременных с бактериальным вагинозом представлена в формуле (2).

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

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

4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ведение беременных с бактериальным вагинозом относится к актуальным вопросам акушерства и гинекологии, особенно при его рецидивирующем течении. Бактериальный вагиноз встречается до 50 % женщин во время гестации и рецидивирует у каждой третьей пациентки в течение месяца после лечения. В настоящее время ведется активный поиск возможных причин и механизмов рецидивов заболевания. Повторные эпизоды бактериального вагиноза значительно повышают риск акушерских осложнений, таких как невынашивание, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, внутриутробные инфекции, послеродовые гнойно-воспалительные заболевания. В связи с этим одним из важных условий нормального течения беременности является поддержание нормобиоценоза полового тракта, который обеспечивается адекватной работой факторов неспецифической защиты влагалища. Нарушения анатомического, бактериального, цитокинового или антимикробного компонентов системы неспецифической защиты влагалища могут приводить к изменениям ее функциональной активности и в случаях с бактериальным вагинозом являться причиной рецидивов. Понимание процессов, происходящих в половом тракте у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом лежит в основе разработки методов профилактического лечения данного заболевания.

Появление новых методов изучения бактериального состава организма человека расширило представление о микробиоте полового тракта как у здоровых женщин, так и при развитии дисбиотического процесса. Несмотря на длительный период изучения бактериального вагиноза, в том числе во время беременности, в большинстве исследований демонстрируются только изменения микроценоза влагалища во время острого эпизода заболевания и проводится сравнение полученных результатов с показателями здоровых женщин. При этом данных о микроценозе влагалища в период ремиссии, который предшествует рецидиву заболевания недостаточно. Исследования, посвященные изучению цитокинового

и антимикробного компонентов неспецифической защиты влагалища у беременных с бактериальным вагинозом имеют противоречивые результаты, что связано, возможно, с неоднородными группами наблюдения, различными критериями при постановке диагноза, использовании разных лечебных препаратов и схем.

Особенно много нерешенных вопросов связано с профилактикой рецидивов заболевания во время беременности. В существующих рекомендациях по ведению женщин с бактериальным вагинозом отсутствуют схемы противорецидивного лечения во время беременности. При этом предложенные методы профилактического лечения, представленные в отдельных исследованиях, как правило, воздействуют на единичные этиологические факторы и не имеют высокого уровня доказательности [198].

Таким образом, изучение состояния отдельных компонентов неспецифической защиты влагалища в межрецидивный период поможет сформировать представление о возможных причинах повторных эпизодов бактериального вагиноза и способствовать разработке методов их предотвращения для улучшения перинатальных исходов.

На первом этапе данного исследования был проведен сравнительный анализ микроценоза влагалища у здоровых беременных и пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом в период ремиссии в первой половине гестации. Микробиота влагалища здоровых беременных характеризовалась доминированием лактобактерий, в частности *L. crispatus*, количество которых было сопоставимо с ОБМ и соответствовало в среднем $10^{7,6}$ ГЭ/мл. Полученные нами результаты согласуются с данными российских и зарубежных исследований [43; 186; 202]. Данный вид лактобактерий обеспечивает нормоценоз за счет наибольшей адгезивной, протективной способности, а так же продукции большого количества молочной кислоты и бактериоцинов [111; 138]. Перечисленные свойства помогают *L. crispatus* создавать биопленку на поверхности эпителия, тем самым препятствовать прикреплению и размножению

условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и поддерживать стабильность системы [247; 248]. Это подтверждается в нашем исследовании у здоровых женщин при анализе количества анаэробов влагалища, относительное содержание которых в ОБМ составило менее 1 %.

Микробиом влагалища у пациенток с РБВ отличался снижением абсолютного и относительного количества лактобацилл, а так же изменением их видового состава. Абсолютное количество лактобактерий составило $10^{6,7}$ ГЭ/мл, что было значимо меньше, по сравнению с их количеством у здоровых беременных. При этом у большинства пациенток с РБВ в период ремиссии наблюдалось снижение доли лактобактерий в общей бактериальной массе менее 80 %, то есть присутствовал умеренный дисбиоз, в отличие от нормоценоза у здоровых беременных. Анализ видового разнообразия показал более высокое содержание *L. iners* у женщин с умеренным дисбиозом, в отличие от преобладания *L. crispatus* при нормоценозе. Преобладание *L. iners* у беременных с РБВ, вероятно, связано с индивидуальными особенностями данного вида лактобактерий, которые были описаны в других исследованиях [186; 269]. На фоне продукции цитолизина и разрушения эпителиальных клеток, *L. iners* не способна проявлять конкурентные свойства с анаэробными микроорганизмами, поэтому поддерживает состояние дисбиоза. Данное состояние микроценоза является менее стабильным, больше подвержено переходу в абсолютный дисбиоз и препятствует размножению *L. crispatus*. В нашем исследовании обнаружена отрицательная корреляция между содержанием *L. crispatus* и *L. iners*, что подтверждает различие в свойствах этих видов и вносит вклад в создание биоценоза полового тракта. Обращает внимание, что комбинация обоих видов лактобактерий встречается статистически чаще у здоровых беременных в отличие от пациенток с дисбиозом. Выявленная особенность, по нашему мнению, препятствует нарушению биоценоза полового тракта у женщин с нормоценозом и не исключает возможность возникновения повторного эпизода бактериального вагиноза у беременных с рецидивирующим течением заболевания.

Умеренный дисбиоз у беременных с РБВ ассоциируется не только с уменьшением относительного содержания общего количества лактобактерий и преобладанием *L. iners*, но и увеличением концентрации анаэробов таких видов, как *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium*, доля которых в общей бактериальной массе составила от 10 до 40 %. При этом наличие положительной корреляции между содержанием *L. iners* и указанными видами анаэробов подтверждает гипотезу о роли *L. iners* в умеренном дисбиозе и отсутствии защитного эффекта в поддержании нормоценоза путем конкуренции с анаэробами. Значение данных видов анаэробов в качестве этиологического фактора бактериального вагиноза было показано и другими авторами, в том числе при возникновении рецидивов заболевания [152; 186; 263]. В исследовании D.W. Hilbert et al. (2016) показано, что присутствие *Megasphaera* Phylotype 2, BVAB2, *G. vaginalis* во влагалище в относительно высоких концентрациях после лечения, повышало риск возникновения рецидива бактериального вагиноза [263]. В работах J.M. Mrazek et al. (2008, 2010) выявлена роль BVAB, *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia* spp, *Peptoniphilus lacrimalis* и *Megasphaera* phylotype 1 и 2 в появлении повторных эпизодов заболевания [227; 231]. В свою очередь *Lactobacillus crispatus* снижает риск рецидивов, увеличивая эффективность лечения [227]

Оценка бактериального состава влагалища в нашем исследовании проводилась посредством полимеразной цепной реакции. Однако в практической деятельности для постановки диагноза бактериального вагиноза применяется более простой метод, включающий критерии Амсея. Несмотря на отсутствие жалоб и клинических признаков дисбиоза, у большинства беременных с РБВ в период ремиссии сохранялись отдельные лабораторные признаки БВ. Наиболее часто у пациенток с РБВ, в сравнении со здоровыми женщинами, встречались изменение рН влагалищного содержимого и положительный аминный тест. Статистически значимых различий в частоте обнаружения ключевых клеток не было обнаружено, что, скорее всего, связано с субъективностью данного

критерия. С одной стороны, присутствие одного или двух критериев Амсея не дает оснований установить диагноз БВ. С другой стороны, их сохранение после лечения может являться признаком неполного восстановления биоценоза влагалища, что увеличивает риск возникновения рецидивов.

Присутствие отдельных признаков БВ в межрецидивный промежуток демонстрируют работы авторов [50; 52; 60; 189; 197; 263]. При этом многие указывают на изменение бактериального состава, проявляющееся отсутствием преобладания лактобактерий, что свидетельствует об определяющем влиянии микробиоты полового тракта на лабораторные критерии дисбиоза. Так повышение рН свидетельствует об уменьшении продукции лактобактериями молочной кислоты в результате уменьшения количества продуцирующих ее видов. Подтверждением этого является наличие положительной связи между *L. iners* и рН влагалищного содержимого, обнаруженной в нашем исследовании.

В свою очередь, известно, что по наличию положительного аминного теста можно судить об увеличении относительного количества анаэробов, способных синтезировать летучие амины. Мы не обнаружили связи между лабораторными признаками дисбиоза и анаэробным составом влагалища. Тем не менее, в исследовании З.А. Муртазиной и др. (2016) выявлена корреляция между наличием «ключевых» клеток и анаэробами *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia amnionii*, *Sneathia sanguinegens*, *Eggerthella* spp., *Gardnerella vaginalis*. Повышение рН (более 4,5) прямо коррелировало с перечисленными видами анаэробов, кроме *Atopobium vaginae*, а положительный аминный тест выявлялся в присутствии *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia amnionii* и *Eggerthella* spp. [5]. Следует отметить, что в вышеприведенном исследовании проводился анализ ограниченного количества видов бактериальной флоры полового тракта и, в отличие от нашей работы, а группы исследования составили женщины вне периода гестации с активным течением бактериального вагиноза. В исследовании J. Lambert et al. (2013) у небеременных в момент, предшествующий острому БВ, было обнаружено

присутствие *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, BVAB-2, *G. vaginalis* на фоне *L. iners* и повышенного pH [197].

Таким образом, в результате проведенного нами исследования было обнаружено преобладание *L. crispatus* на фоне низкого содержания анаэробов во влагалище у беременных с нормоценозом, что согласуется с сообщениями других работ. Получены новые данные относительно особенностей биоценоза влагалища беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом в период ремиссии. Доминирование *L. iners* на фоне снижения общего количества лактобактерий и увеличения содержания отдельных видов анаэробов способствует поддержанию умеренного дисбиоза полового тракта, проявляющегося повышением pH влагалищного содержимого. При этом наиболее значимым фактом, по нашему мнению, является изменение лактобациллярного состава микроценоза у беременных с РБВ по сравнению со здоровыми женщинами, а не уменьшение общего количества лактобактерий. Возможно высокое содержание обозначенных видов анаэробов и *L. iners* определяется генетической предрасположенностью женщин с РБВ и тем самым создает предпосылки для повторных эпизодов дисбиоза, либо другие факторы биоценоза влагалища, включая особенности неспецифической защиты, участвуют в формировании специфических условий для активного размножения анаэробных микроорганизмов. Этот вопрос мы пытались решить на следующем этапе работы.

Для анализа цитокинового звена неспецифической защиты влагалища были выбраны про- и противовоспалительные цитокины, которые первыми реагируют на повреждение в системе. Сравнительный анализ выявил более высокие концентрации провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 у здоровых беременных в сравнении с женщинами с рецидивирующим бактериальным вагинозом. При этом статистически значимой разницы в уровне других цитокинов выявлено не было. По данным других исследований, в которых изучали уровень цитокинов у беременных с БВ, было показано повышение концентрации большинства цитокинов во время острого периода БВ [114; 269]. В

нашем исследовании проводился забор материала для анализа в межрецидивный период дисбиоза. Вероятно, реакция цитокинов зависит от периода заболевания: рецидива или ремиссии.

Одновременно с относительным снижением концентрации цитокинов, у беременных с РБВ наблюдалась более низкая частота выявления HBD-2. При этом уровень данного фактора был так же снижен. Недостаточное количество исследований по изучению уровня HBD-2 у беременных с БВ затрудняет проведение сравнительного анализа с результатами нашего исследования. В ряде работ показано снижение продукции АМП во время острого эпизода БВ [92; 136; 270]. Принимая во внимание важную роль АМП в поддержании биоценоза влагалища, уменьшение его продукции может свидетельствовать об ослаблении протективной функции неспецифической защиты, что может являться как следствием, так и причиной повторных эпизодов бактериального вагиноза. В случае генетических нарушений в аллелях генов, ответственных за синтез HBD-2, возможно, происходит уменьшение его выработки, что приводит к снижению защитной функции мукозального иммунитета. Можно предположить, что изначально сниженная иммунореактивность или особенности бактериального состава при РБВ в межрецидивный период не способствуют полноценной активации рецепторов, что изменяет антимикробный ответ, проявляющийся недостаточным синтезом АМП.

Важным моментом в функционировании неспецифической защиты полового тракта является взаимовлияние различных звеньев, описанное многими авторами [25; 26; 55; 126; 140; 173]. В нашей работе были обнаружены корреляции между показателями бактериального, цитокинового и антимикробного компонентов неспецифической защиты влагалища. Обращает на себя внимание более низкий уровень HBD-2 при умеренном дисбиозе, изменении рН в щелочную сторону, положительном аминном тесте и повышенном количестве бактерий видов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, а так же при низком уровне ИЛ-1 β , ИЛ-6. Кроме этого, выявлена ассоциация между высокими

значениями интерлейкинов и смещением рН влагалищного содержимого в кислую сторону.

Таким образом, описанные изменения на уровне цитокинового и антибактериального звеньев неспецифической защиты влагалища в межрецидивный период бактериального вагиноза во время беременности, являются отражением недостаточного восстановления нормобиоценоза полового тракта на фоне сниженной иммунореактивности и могут являться причиной повторных эпизодов. Применение препаратов, способствующих улучшению функционирования защитных компонентов половых путей, вероятно, будет способствовать снижению риска повторных эпизодов заболевания и перинатальных осложнений.

Основной группой лекарственных препаратов, непосредственно воздействующих на отдельные компоненты неспецифической защиты влагалища, являются иммуномодулирующие средства. В настоящее время большое распространение в комбинированном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний получил человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b, оказывающий, помимо противовирусного, антибактериальное, антиоксидантное и репаративное действие. Препарат рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b был выбран с учетом возможности его применения во время беременности и механизма действия, заключающегося в активации клеток иммунной системы (CD8⁺ Т-лимфоцитов, НК-клеток, моноцитов, макрофагов), усилении дифференцировки В-лимфоцитов, повышении экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I типа. Важным аспектом является возможность интравагинального применения препарата в форме суппозитория в терапии урогенитальных инфекций, что характеризуется максимальной концентрацией ИФН-α в половом тракте и более продолжительным действием [58].

На втором этапе нашего исследования проводился анализ лабораторных признаков бактериального вагиноза, бактериального, цитокинового и

антимикробного компонентов неспецифической защиты влагалища через две недели после профилактического лечения у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом. Терапия подразумевала интравагинальное применение препарата рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b в дозе 250 000 МЕ дважды в сутки в течение 10 дней.

При анализе полученных данных заслуживает внимания изменение бактериального состава влагалища после профилактического лечения, проявляющееся в увеличении ОБМ, общего количества лактобактерий и, в частности, *L. crispatus* по сравнению с показателями у пациенток, не получавших терапию. Изменений в концентрации анаэробных бактерий не наблюдалось. После лечения наблюдалось увеличение частоты случаев нормоценоза с более высокими значениями *L. crispatus* и более низкими *L. iners* и анаэробов у беременных после профилактического лечения. В то же время, у большинства женщин в этой группе сохранялся умеренный дисбиоз с повышенными значениями pH влагалищного содержимого. Это, возможно, было связано с повышением количества *L. iners*, которое наблюдалось у беременных обеих групп в течение месяца наблюдения на фоне отсутствия рецидивов дисбиоза. В итоге у беременных с РБВ сохранялся повышенный риск повторных эпизодов заболевания, несмотря на проведенный курс интерферонотерапии.

Способность препарата интерферона оказывать влияние на бактериальный состав влагалища, вероятно, опосредовано модификацией условий существования микроорганизмов, о чем можно судить по изменениям показателей неспецифической защиты полового тракта. По результатам нашего исследования у пациенток с дисбиозом после применения интерферона наблюдались более высокие значения ИЛ-1 β , ИЛ-10 и HBD-2 по сравнению с уровнем до начала терапии и концентрацией у беременных, не получавших лечение. Можно предположить, что назначение рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b беременным с РБВ способствует активации цитокинового и антимикробного компонентов влагалища.

Применение иммуномодуляторов для лечения дисбиотических процессов во влагалище получило большее распространение в российских исследованиях [45; 51]. В то же время, количество работ по применению препарата интерферона альфа-2b в комплексной терапии бактериального вагиноза сравнительно невелико [37; 44; 48]. В исследовании Ю.Э. Доброхотовой и др. (2007) было показано уменьшение уровня ИЛ-1 β и ИЛ-8 до значений у здоровых женщин после комплексного лечения рецидивирующего БВ вне периода гестации [15]. В указанном исследовании начальные концентрации цитокинов соответствовали острому периоду дисбиоза, что не позволяет проводить аналогию с результатами нашей работы. Немаловажным является равенство конечных показателей интерлейкинов таковым у здоровых женщин, что может свидетельствовать о нормализации работы факторов неспецифической защиты. Подобную тенденцию мы наблюдали в нашем исследовании в виде роста концентрации цитокинов и АМП во влагалищном содержимом после профилактического лечения до уровня, соответствующего здоровым беременным.

Влияние интерферона альфа-2b на иммунные показатели полового тракта у беременных было продемонстрировано в исследовании Л.Г. Назаренко, Н. П. Соловьевой (2013), в котором проводилось сравнение эффективности различных схем терапии бактериального вагиноза и неспецифического вагинита. Наибольший клинический эффект наблюдали в группе женщин, получивших монотерапию интерфероном альфа-2b в сравнении с монотерапией метронидазолом или комбинированной схемой метронидазола и интерферона альфа-2b. Одновременно с этим снижение частоты осложнений гестационного процесса обнаружили только у пациенток, которым назначался интерферон [30]. Так же в работе Л.В. Майсурадзе и др. (2008) проводилось лечение БВ во время беременности с применением клиндамицина и дополнением его препаратом интерферона альфа-2b. Показан наилучший клинический эффект, большая частота излеченности и меньшая продолжительность терапии в группе женщин, получивших комбинированное лечение [18].

Таким образом, назначение рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b беременным с РБВ в сроки гестации 13–20 недель способствует нормализации биоценоза влагалища, что связано с увеличением количества *L. crispatus*. При этом одновременное увеличение *L. iners* на фоне высокого содержания отдельных видов анаэробов приводит к сохранению у большинства беременных с РБВ умеренного дисбиоза влагалища, что сопровождается смещением рН влагалищного содержимого в щелочную сторону и повышенным риском рецидивов заболевания. Учитывая данные о снижении уровня цитокинов и АМП в межрецидивный период у пациенток с дисбиозом, возможно предположить, что усиление синтеза как про-, так и противовоспалительных цитокинов на фоне интерферонотерапии нормализует функцию иммунной защиты, в том числе путем стимуляции продукции АМП и влияния на микроценоз влагалища.

На третьем этапе нашего исследования при сроке гестации 33–34 недели проводили контрольные анализы у всех беременных, вошедших в исследование. К этому времени пациентки с РБВ окончили повторный курс интерферонотерапии. По-прежнему, как и в первой половине беременности, более чем у половины женщин с РБВ сохранялись высокие значения рН влагалищного содержимого. При этом у пациенток, получивших препарат интерферона, произошло статистически значимое снижение частоты встречаемости критериев Амсея в отличие от женщин без терапии. Это свидетельствует о положительном влиянии препарата интерферона альфа-2b на микроценоз влагалища, что сопровождается нормализацией лабораторных критериев дисбиоза и вероятно, является косвенным признаком приближения бактериального состава полового тракта к состоянию, характерному для здоровых женщин.

Анализ микрофлоры влагалища у здоровых женщин в III триместре гестации показал сохранение высоких значений ОБМ, содержания лактобактерий, в том числе *L. crispatus*, на фоне небольшого количества *L. iners*. При этом сравнение показателей в первой и второй половинах беременности выявило

увеличение содержания *L. crispatus*. Данный результат согласуется другими исследованиями, в которых показано улучшение биоценоза влагалища к моменту родов и снижение риска развития БВ [63; 202; 259]. В работе R. Romero et al. (2014) описано увеличение относительного содержания лактобактерий (*L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* and *L. vaginalis*) и уменьшение количества анаэробов, таких как *Eggerthella*, *Parvimonas micra*, *Dialister* spp. type 2, *Gemella*, *BVAB1*, *BVAB2*, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium rimaе*, *Sneathia sanguinegens*, *Ureaplasma parvum* при сравнении пациенток в первой и второй половинах беременности [259]. Осовремененно с этим по результатам нашего исследования можно утверждать об относительной стабильности биоценоза влагалища за счет отсутствия изменения других изученных показателей и сохранения бактериального сообщества. Похожие данные были получены в других исследованиях [207; 258].

Большой интерес вызывает изменение биоценоза полового тракта у беременных с РБВ. Микробиота влагалища у пациенток после профилактического лечения характеризовалась более высокими показателями ОБМ, общего количества лактобацилл и *L. crispatus* в сравнении с женщинами без терапии. В третьем триместре гестации по сравнению с первой половиной беременности мы наблюдали увеличение ОБМ, общего количества лактобактерий, *L. crispatus*, *L. iners* у всех женщин с РБВ. При этом у пациенток после применения препарата интерферона альфа-2b доминировала *L. crispatus*, в отличие от женщин без профилактического лечения, у которых преобладала *L. iners*. Одновременно с этим в третьем триместре у пациенток первых двух групп сохранялись повышенные значения относительного количества видов анаэробов *Megasphaera*, *Veillonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium* в сравнении со здоровыми беременными. В группе, где проводили противорецидивное лечение, в отличие от беременных без терапии, выявлялось статистически значимые низкие показатели концентрации перечисленных видов анаэробов. При этом в динамике гестации в группе с терапией наблюдалось уменьшение количества бактерий видов

Megasphaera, Veilonella, Dialister без изменения уровня видов Sneathia, Leptotrihia, Fusobacterium.

Исследование уровня цитокинов и АМП в третьем триместре показало сохранение более высоких значений ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, HBD-2 у здоровых беременных по сравнению с пациентками с РБВ. Тем не менее, у женщин с РБВ, получавших профилактическое лечение, наблюдались более высокие показатели ИЛ-1 β , ИЛ-10, HBD-2 по сравнению с пациентками, у которых не использовали интерферон. Сравнение показателей в динамике беременности продемонстрировало статистически значимое увеличение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, HBD-2 у пациенток с РБВ после терапии.

Изначально сниженные уровни интерлейкинов и HBD-2 у беременных с РБВ свидетельствуют, возможно, о недостаточной активности цитокинового и антимикробного компонентов неспецифической защиты влагалища. Повышение их уровней после интерферонотерапии, демонстрирует тенденцию к улучшению защитной функции влагалища. В то же время стоит отметить, что концентрации ИЛ-1 β и HBD-2 несмотря на рост, не достигли уровней здоровых беременных. Происходящие изменения, возможно, снижают риск рецидивов бактериального вагиноза. В то же время, недостаточная активация провоспалительного звена может способствовать сохранению умеренного дисбиоза полового тракта и затрудняет восстановление нормобиоценоза.

Таким образом, интерферонотерапия у беременных с РБВ способствует переходу одного бактериального сообщества с доминированием *L. iners* в другое с преобладанием *L. crispatus*, аналогичное здоровым беременным, что приводит к восстановлению у части пациенток нормоценоза влагалища. В то же время, сохранение у большинства беременных с РБВ умеренного дисбиоза, возможно, является следствием высокого содержания *L. iners* и отдельных видов анаэробов, которые препятствуют полноценной нормализации микроценоза влагалища. Причиной перечисленных особенностей бактериального состава, по нашему мнению, может являться генетическая предрасположенность к определенным

условиям биоценоза, пригодного для жизнедеятельности *L. iners* и анаэробов, что создает условия для рецидивирования бактериального вагиноза.

С практической точки зрения наиболее важным аспектом у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом является оценка течения беременности, родов и частоты перинатальных осложнений. В нашем исследовании вне зависимости от срока гестации, угроза преждевременных родов чаще встречалась у беременных с РБВ, не получавших профилактическое лечение. При этом если до срока 34 недели угрожающие преждевременные роды чаще возникали у всех пациенток с РБВ, то в сроках после 34 недель угроза чаще выявлялась в группе женщин, не прошедших противорецидивное лечение. Излитие околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности и укорочение шейки матки наблюдались также чаще у беременных с РБВ, не получавших терапию.

Поздние преждевременные роды встречались в три раза чаще у пациенток, не прошедших профилактическое лечение. Травмы мягких родовых путей статистически значимо реже встречались у здоровых женщин, чем у рожениц с РБВ. Преимущественно это касалось пациенток без противорецидивного лечения.

Результаты нашей работы согласуются с другими исследованиями, проследившими связь между бактериальным вагинозом и акушерскими осложнениями [30; 200; 210; 247; 265].

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. В исследованиях других авторов описано увеличение частоты возникновения септических осложнений у детей, родившихся от матерей с дисбиозом [90; 95]. Полученные нами результаты могут быть связаны с особенностями проведения исследования, более частыми осмотрами беременных по сравнению со стандартным наблюдением и своевременным обнаружением и лечением рецидивов заболевания.

Таким образом, течение беременности, родов и послеродового периода у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом характеризуется повышенным риском развития угрозы преждевременных родов, истмико-цервикальной недостаточности, поздних преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек, травм мягких родовых путей, послеродового эндометрита. При этом профилактическое лечение с назначением рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b уменьшает риск возникновения данных осложнений.

Согласно нашим результатам рецидивы дисбиоза во второй половине беременности возникли у каждой пятой пациентки с РБВ и, наиболее часто, у женщин без профилактического лечения. По данным других исследований, добавление интерферона в терапию БВ способствует увеличению продолжительности нормоценоза влагалища и снижению частоты рецидивов заболевания [44; 48; 51]. Так по данным А.В. Тюниной и др. (2016), лечение бактериального вагиноза у женщин вне периода гестации с использованием вагинальных инсуффляций озоно-кислородной смеси и комбинированного препарата, включавшего интерферон приводило к снижению частоты повторных эпизодов заболевания в 2,5 раза в течение года по сравнению со стандартной терапией [44].

Согласно нашим результатам, микроценоз влагалища у беременных с рецидивами бактериального вагиноза во второй половине беременности характеризовался повышенными значениями рН влагалищного содержимого, присутствием *L. iners* и анаэробов *Sneathia* spp., *Leptotrihia* spp., *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp. в высоких концентрациях, на фоне относительно редкого обнаружения *L. crispatus*, причем в небольшой концентрации, в первой половине беременности. У пациенток, прошедших профилактическое лечение не было выявлено различий в содержании *L. crispatus*, *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp. между женщинами с рецидивами и без них, что подтверждает положительное влияние препарата интерферона на

бактериальный состав полового тракта, выразившееся в росте концентрации лактобацилл вида *crispatus* и уменьшении количества отдельных видов анаэробов. При этом в группе беременных без профилактического лечения не наблюдалось статистически значимых различий в содержании *L. iners*, *Sneathia* spp., *Leptotrihia* spp., *Fusobacterium* spp. между пациентками с рецидивами и без них. Это может быть связано с изменением бактериального состава влагалища под действием противомикробных препаратов, которые были назначены женщинам с повторными эпизодами дисбиоза.

Дополнительным важным фактором является снижение антимикробной активности неспецифической защиты полового тракта у беременных с рецидивами бактериального вагиноза в течение гестации. Согласно нашим результатам практически у всех пациенток с рецидивами бактериального вагиноза НВД-2 не выявлялся. Значение данного АМП было статистически значимо меньше в сравнении с показателями у женщин без рецидивов во второй половине гестации в обеих группах с РБВ. При этом 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 с повторяющимися эпизодами БВ наблюдалось увеличение частоты угрожающих и преждевременных родов, а также травм мягких родовых путей. В связи с этим пациентки с РБВ представляют группу высокого риска по развитию акушерских осложнений.

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 компонентов неспецифической защиты влагалища, 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 -дефенсина-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 СОКРАЩЕНИЙ

- BVAB – Bacterial vaginosis-associated bacteria
HBD – human-beta defensin
HNP – human neutrophil peptide
IP-10 – Interferon Gamma Induced Protein
MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein 1
PAMP – Pathogen-associated molecular pattern
TLR – Toll-like receptor – Toll-подобные рецепторы
АД – артериальное давление
БВ – бактериальный вагиноз
ВСД – высота стояния дна матки
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИНФ – интерферон
ИРК – индивидуальная регистрационная карта
ИФА – иммуноферментный анализ
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
КС – кесарево сечение
КСФ – колониестимулирующие факторы
ОЖ – окружность живота
ОБМ – общая бактериальная масса
РБВ – рецидивирующий бактериальный вагиноз
САД – систолическое артериальное давление
ФНО – фактор некроза опухолей
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Акопян, Т.Э. Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз у беременных : дис. ... канд. мед. наук / Т.Э. Акопян. – Москва, 1996. – 114 с.
2. Антимикробные пептиды – первая линия антиинфекционной защиты женских половых путей / О.П. Лебедева, Н.А. Рудых, И.С. Полякова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2010. – N 22. – С. 25–30.
3. Бактериальная пленка при бактериальном вагинозе / Е.С. Березовская, И.О. Макаров, М.А. Гомберг [и др.] // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2013. – N 2. – С. 34–36.
4. Бактериальные сообщества, формирующие микроэкосистему влагалища в норме и при бактериальном вагинозе / В.В. Назарова, Е.В. Шипицына, К.В. Шалепо, А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017 – Т. 66, N 6. – С. 30–43.
5. Бактериальный вагиноз: проблемы ранней диагностики / З.А. Муртазина, А.Г. Ящук, А.В. Масленников [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, N 4. – С. 156–161.
6. Балан, В.Е. Рецидивирующий бактериальный вагиноз – возможность увеличения продолжительности ремиссии / В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, В.В. Овчинникова // Акушерство и гинекология. – 2017. – N 1. – С. 83–88.
7. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: изменения и коррекция во время беременности / Е.С. Ворошила, Л.В. Тумбинская, А.Е. Донников [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2010. – N 3. – С. 108–111.
8. Будихина, А.С. Дефензимы – мультифункциональные катионные пептиды человека / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – N 2. – С. 31–40.
9. Веропотвелян, П.Н. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности / П.Н. Веропотвелян,

Н.П. Веропотвелян, И.В. Гужевская // Здоровье женщины. – 2013. – N 1. – С. 126–129.

10. Видовой состав лактобактерий при различном состоянии микробиоты влагалища у беременных / А.Р. Мелкумян, Т.В. Припутневич, А.С. Анкирская [и др.] // Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15, N 1. – С. 72–79.

11. Возможности лечения оппортунистических инфекций влагалища во время беременности / Т.Э. Карапетян, В.В. Муравьева, А.С. Анкирская [и др.] // Гинекология. – 2017. – N 6. – С. 11–15.

12. Ворошилина, Е.С. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения / Е.С. Ворошилина, Д.Л. Зорников, Е.Э. Плотко // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2017. – N 2. – С. 42–46.

13. Гариб, Ф.Ю. Взаимодействие патогенов с врожденным иммунитетом / Ф.Ю. Гариб. – Москва, 2013. – 48 с. – ISBN 978-5-211-06412-6.

14. Дисбиоз влагалища: видовой состав лактофлоры и возможности немедикаментозной коррекции / Е.Э. Плотко, Д.Л. Зорников, Л.В. Хаютин, Е.С. Ворошилина // Акушерство и гинекология. – 2015. – N 2. – С. 112–117.

15. Доброхотова, Ю.Э. Особенности применения Генферона при проведении комплексного лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки / Ю.Э. Доброхотова, Т.А. Чернышенко, Л.А. Дорофеева // Эффективная фармакотерапия. – 2007. – N 10. – С. 18–21.

16. Доброхотова, Ю.Э. Современные подходы к терапии вагинальных дисбиозов у беременных групп риска / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – N 1. – С. 62–65.

17. Иммунология : практикум : учебное пособие / под ред. Л.В. Ковальчука, Г.А. Игнатъевой, Л.В. Ганковской. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 176 с. – ISBN 978-5-9704-1317-3.

18. Иммуномодулирующая терапия бактериального вагиноза беременных / Л.В. Майсурадзе, Л.В. Цаллагова, И.В. Кабулова, А.С. Хашхожева // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2008. – N 8. – С. 442–440.
19. Карапетян, Т.Э. Бактериальный вагиноз в первом триместре беременности / Т.Э. Карапетян, А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Медицинский совет. Гинекология. – 2015. – N 20. С. 68–71.
20. Карапетян, Т.Э. Диагностическая значимость маркеров воспаления в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом / Т.Э. Карапетян, Н.А. Ломова, М.И. Кесова // Акушерство и гинекология. – 2018. – N 1. – С. 71–74.
21. Кира, Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. – Санкт-Петербург : Нева-Люкс, 2001. – 95 с. – ISBN 978-5-8948-1916-7.
22. Кира, Е.Ф. Биологическая роль молочной кислоты в обеспечении стабильности микрэкосистемы влагалища / Е.Ф. Кира, О.Л. Молчанов, К.Е. Семенова // Акушерство и гинекология. – 2014. – N 12. – С. 31–36.
23. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / Российское общество акушеров-гинекологов – Москва, 2019. – 56 с. – Текст : электронный / Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ : [сайт]. – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/899> (дата обращения: 08.03.2020).
24. Кравченко, Е.Н. Эффективность оригинального комбинированного препарата рекомбинантного интерферона альфа в лечении бактериального вагиноза / Е.Н. Кравченко, М.В. Набока // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, N 2. – С. 9–14.
25. Кремлева, Е.А. Провоспалительные цитокины как регуляторы состояния микробиоценоза влагалища / Е.А. Кремлева, А.В. Сгибнев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, N 7. – С. 88–91.

26. Кремлёва, Е.А. Состояние мукозального иммунитета влагалища при интравагинальной пробиотической терапии / Е.А. Кремлёва, О.Д. Константинова // Медицинский альманах. – 2013. – № 6. – С. 93–96.

27. Кязмирчук, В.Е. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями : учебник / В.Е. Кязмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев. – 2-е изд., перераб. и доп. – Киев : ВСИ «Медицина», 2012. – 520 с. – ISBN 978-617-505-168-9.

28. Маклецова, С.А. Бактериальный вагиноз: видимые горизонты проблемы и перспективы диагностики и лечения бактериального вагиноза: что говорят эксперты / С.А. Маклецова, Т.С. Рябинкина // StatusPraesens. – 2014. – № 3. – С. 47–57.

29. Микробиоценозы открытых полостей и мукозальный иммунитет / С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Е.А. Воропаева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. – 2013. – № 2 – С. 6–12.

30. Назаренко, Л.Г. Новая идеология профилактики внутриутробных инфекций при беременности на фоне дисбиотических и воспалительных заболеваний вагины / Л.Г. Назаренко, Н.П. Соловьева // Жіночий лікар. – 2013. – № 5. – С. 60–66.

31. Окороченков, С. А. Антимикробные пептиды: механизмы действия и перспективы практического применения / С.А. Окороченков, Г.А. Желтухина, В.Е. Небольсин // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, вып. 2. – С. 131–143.

32. Патент N 2217155 Российская Федерация, МПК А61 К35/74, А61 Р15/02. Способ лечения бактериального вагиноза : N 2001135345/14 : заявл. 27.12.2001 : опубл. 27.11.2003 / В.М. Коршунов, Б.А. Ефимов, Л.И. Кафарская, Н.Н. Володин, О.В. Коршунова. – 5 с.

33. Патент N 2326688 Российская Федерация, МПК А61К 38/21 (2006.01), А61К 9/00 (2006.01), А61Р 31/00 (2006.01). Гипоаллергенное лекарственное средство для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний различной

этиологии : N 2007130771/15 : заявл. 13.08.2007 : опубл. 20.06.2008 / В.В. Малиновская, Е.Ю. Малиновский, Ю.Е. Малиновский. – 12 с.

34. Патент N 2398575 Российская Федерация, МПК А61К 31/185 (2006.01), А61К 38/16 (2006.01), А61Р 13/00 (2006.01), А61Р 15/00 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01), А61Р 31/10 (2006.01). Композиция, содержащая молочную кислоту и лактоферрин : N 2007102273/15 : заявл. 27.07.2008 : опубл. 10.09.2010 / Ингер Маттсбю-Бальтзер, Бьери Андерск. – 26 с.

35. Патент N 2444370 Российская Федерация, МПК А61К 36/81 (2006.01), А61К 9/06 (2006.01), А61Р 15/02 (2006.01). Пребиотик, стимулирующий рост вагинальной лактофлоры : N 2010126820/15 : заявл. 30.06.2010 : опубл. 10.03.2012 / В.М. Мельников, О.В. Тюмина, С.В. Стулова, О.Б. Калинин. – 8 с.

36. Патент N 2458135 Российская Федерация, МПК С12Q 1/00 (2006.01), С12Q 1/04 (2006.01). Способ определения влияния вагинальных эпителиоцитов на биологические свойства бактерий (варианты) : N 2010144750/10 : заявл. 01.11.2010 : опубл. 10.02.2011 / Е.А. Кремлева, С.В. Черкасов, О.В. Бухарин. – 14 с.

37. Патент N 2484669 Российская Федерация, МПК А23L 1/29 (2006.01), А61К 31/122 (2006.01), А61К 31/201 (2006.01), А61К 31/202 (2006.01), А61К 31/203 (2006.01), А61К 31/23(2006.01), А61К 31/355 (2006.01), А61К 31/41 (2006.01), А61К 31/593 (2006.01), А61К 35/66 (2006.01), А61К 38/19 (2006.01), А61Р 15/02 (2006.01). Способ коррекции дисбиоза влагалища при метаболическом синдроме : N 2012113670/15 : заявл. 06.04.2012 : опубл. 20.06.2013 / Н.И. Потатуркина-Нестерова, И.С. Немова, О.И. Ивандеева, Н.И. Кан. – 12 с.

38. Патент N 2486913 Российская Федерация, МПК А61К 36/28 (2006.01), А61К 33/14 (2006.01), А61К 9/14 (2006.01), А61Р 15/02 (2006.01). Средство для спринцевания влагалища в первую фазу лечения бактериального вагиноза : N 2012126562/15 : заявл. 25.06.2012 : опубл. 10.07.2013 / А.Е. Супрун. – 6 с.

39. Патент N 2500411 Российская Федерация, МПК А61К 35/74 (2006.01), А61Р 15/02 (2006.01), С12Q 1/00 (2006.01), С12Q 1/04 (2006.01). Способ индивидуального подбора препаратов, содержащих пробиотические штаммы лактобактерий для эффективной интравагинальной терапии : N 2012136487/15 : заявл. 20.03.2013 : опубл. 10.12.2013 / Е.А. Кремлева, С.В. Черкасов, О.В. Бухарин. – 12 с.

40. Патент N 2519553 Российская Федерация, МПК А61К 38/21 (2006.01), А61К 39/395 (2006.01), А61Р 37/00 (2006.01). Лекарственный препарат комплексного действия и способ его производства : – N 2012155731/15 : заявл. 21.12.2012 : опубл. 10.06.2014 / А.В. Анисимов, В.В. Решетник. – 22 с.

41. Патент N 2566733 Российская Федерация, МПК А61К 36/00 (2006.01), А61Р 15/02 (2006.01). Способ профилактики и лечения вульвовагинита и вагиноза : N 2013145754/15 : заявл. 20.04.2015 : опубл. 27.10.2015 / В.М. Дворников, Н.И. Фадеева, О.В. Ремнёва, С.Д. Яворская. – 7 с.

42. Патент N 2603720 Российская Федерация, МПК А61М 11/00 (2006.01), А61М 31/00 (2006.01), А61F 13/20 (2006.01), А61К 31/43 (2006.01), А61К 35/02 (2015.01), А61К 35/08 (2015.01), А61Р 15/02 (2006.01). Способ лечения бактериального вагиноза у небеременных женщин : N 2015130175/14 : заявл. 21.07.2015 : опубл. 27.11.2016 / Н.А. Жаркин, Т.Н. Савченко, В.С. Замараев, Н. А. Булова, О.И. Марушкина. – 8 с.

43. Патент N 2627648 Российская Федерация, МПК А61К 47/48 (2006.01), А61К 38/05 (2006.01), А61Р 17/00 (2006.01), А61Р 31/00 (2006.01). Короткие антимикробные липопептиды : N 2014142038 : заявл. 10.05.2016 : опубл. 09.08.2017 / Лицзюан Чжан, Робин Кармайл. – 23 с.

44. Патогенетическое обоснование комбинированного использования озона и препарата «Вагиферон» у больных бактериальным вагинозом / А.В. Тюнина, Г.О. Гречканев, Т.М. Мотовилова [и др.] // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – N 3. – С. 148–149.

45. Петрунин, Д.Д. Врождённое звено иммунитета при урогенитальной патологии: особенности иммунопатогенеза и подходы к фармакологической коррекции / Д.Д. Петрунин // Эффективная фармакотерапия. – 2009. – N 26. – С. 18–25.
46. Пребиотическая коррекция при бактериальном вагинозе / А.Л. Тихомиров, В.В. Казенашев, С.И. Сарсания, К.С. Тускаев // Медицинский совет. – 2017. – N 2. – С. 66–68.
47. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» // Справочник фельдшера и акушерки. – 2013. – N 9. – С. 79–93.
48. Провоторова, Т. В. Применение препарата интерферона альфа в комбинированной терапии бактериального вагиноза / Т. В. Провоторова, Н. Н. Минаев // Болезни влагалища и шейки матки. Специальный выпуск. – 2015. – N 2. – С. 25–28.
49. Пути решения проблемы бактериального вагиноза в практике врача акушера-гинеколога / М.В. Духанина, М.В. Мазуркевич, Т.А. Фирсова, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – N 1. – С. 101–108.
50. Пути совершенствования профилактики рецидивов бактериального вагиноза / З.А. Муртазина, А.Г. Ящук, А.В. Масленников [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, N 6. – С. 115–119.
51. Репин, И.В. Роль иммуностропной терапии в лечении хронических урогенитальных инфекций у женщин: опыт клинического применения препаратов интерферона / И.В. Репин, С.А. Хлынова, Е.В. Черняева // Эффективная фармакотерапия в дерматовенерологии и дерматокосметологии. – 2010. – N 4. – С. 34–42.
52. Роль ацидофильных лактобактерий в противорецидивной терапии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза: восстановление нормоценоза влагалища / И.А. Аполихина, Г.Ф. Гасанова, Е.Г. Додова, Е.А.

Горбунова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, N 1. – С. 5–10.

53. Руднева, О.Д. Рецидивы баквагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям / О.Д. Руднева, Т.А. Добрецова, С.А. Маклецова ; под ред. В.Е. Радзинского. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2013. – 16 с. – ISBN 978-5-905796-24-1.

54. Семенов, Д.М. D-лактат как маркер дисбиотических и воспалительных заболеваний нижнего отдела половых путей у женщин / Д.М. Семенов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – N 15. – С. 40–45.

55. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета / В.Н. Кокряков, Г.М. Алешина, О.В. Шамова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10, N 4. – С. 149–160.

56. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза / Е.Ф. Кира, В.Н. Прилепская, М.Н. Костава [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – N 7. – С. 59–67.

57. Содержание цитокинов в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом / Т.Э. Карапетян, Л.В. Кречетова, М.М. Зиганшина, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2011. – N 5. – С. 39–44.

58. Сравнительное изучение фармакокинетики различных лекарственных форм интерферона-альфа-2b / В.Н. Корсунский, А.Б. Брускин, Л.А. Денисов, Р.А. Иванов // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2007. – N 8. – С. 24-29.

59. Строкова, О. А. Влияние интравагинального воздействия ретинола ацетата и аскорбиновой кислоты на состояние мукозального иммунитета нижних отделов репродуктивного тракта молодых женщин / О.А. Строкова, Е.А. Кремлева, О.Д. Константинова // Вестник ОГУ. – 2014. – N 13. – С. 104–108.

60. Товстановская, В.А. Оценка микрофлоры влагалища у женщин с бактериальным вагинозом после проведенного лечения с целью определения его эффективности / В.А. Товстановская, А.Е. Алаторских, Фаранак Парсай // Здоровье женщины. – 2016. – N1. – С. 154–159.

61. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом / Российское общество дерматовенерологов и косметологов – Москва, 2013. – 16 с. – Текст : электронный. – URL: https://mz19.ru/upload/iblock/1b2/ba_va.pdf (дата обращения: 10.03.2020).

62. Функциональное состояние естественных киллеров в периферической крови и децидуальной оболочке у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков / И.Б. Лепилова, Н.Ю. Борзова, Н.Ю. Сотникова, Н.В. Крошкина // Вестник РУДН. – 2009. – N 6. – С. 268–273.

63. Хасиева, А.Б. Характер и частота распространенности бактериального вагиноза среди беременных / А.Б. Хасиева // Фундаментальные исследования. – 2015. – N 1. – С. 2091–2094.

64. Хаютин, Л.В. Анаэробный дисбиоз влагалища во время беременности: возможности коррекции / Л.В. Хаютин, Е.Э. Плотко, Е.С. Ворошила // Ремедиум Приволжье. – 2016. – N 3. – С. 55–60.

65. Хрянин, А.А. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Акушерство и гинекология. – 2016. – N 4. – С. 133–139.

66. Царькова, М.А. Комплексное лечение и профилактика рецидивов бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста / М.А. Царькова // Медицинский совет. – 2014. – N 2. – С. 68–72.

67. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm / L. Hardy, V. Jespers, S. Abdellati [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2016. – Vol. 92, N 7. – P. 487–91.

68. A multi-platform metabolomics approach identifies highly specific biomarkers of bacterial diversity in the vagina of pregnant and non-pregnant women / A. McMillan, S. Rulisa, M. Sumarah [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – N 5. – P. 14174.
69. A randomized, double-blind clinical trial of vaginal acidification versus placebo for the treatment of symptomatic bacterial vaginosis / R.L. Holley, H.E. Richter, R.E. Varner [et al.] // *Sex. Transmis. Dis.* – 2004. – Vol. 31, N 4. – P. 236–238.
70. Activity of a *Lactobacillus acidophilus*-based douche for the treatment of bacterial vaginosis / L. Drago, E. De Vecchi, L. Nicola [et al.] // *J. Altern. Compl. Med.* – 2007. – Vol. 13, N 4. – P. 435–438.
71. Adherent biofilms in bacterial vaginosis / A. Swidsinski, W. Mendling, V. Loening-Baucke [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 106, N 5, Pt. 1. – P. 1013–1023.
72. Adhesion of *Lactobacillus iners* AB-1 to human fibronectin: a key mediator for persistence in the vagina? / A. McMillan, J.M. Macklaim, J.P. Burton, G. Reid // *Reprod. Sci.* – 2012. – Vol. 20, N 7. – P. 791–796.
73. Administration of a multi-strain probiotic product to women in the perinatal period differentially affects the breast milk cytokine profile and may have beneficial effects on neonatal gastrointestinal function symptoms. A Randomized Clinical Trial / M.E. Baldassarre, A. Di Mauro, P. Mastromarino [et al.] // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8, N 11. – P. 677.
74. Aduloju, O.P. Prevalence of bacterial vaginosis in pregnancy in a tertiary health institution, south western Nigeria / O.P. Aduloju, A.A. Akintayo, T. Aduloju // *Pan. Afr. Med. J.* – 2019. – Vol. 33. – P. 9.
75. Algburi, A. Natural antimicrobials subtilosin and lauramide arginine ethyl ester synergize with conventional antibiotics clindamycin and metronidazole against biofilms of *Gardnerella vaginalis* but not against biofilms of healthy vaginal lactobacilli / A. Algburi, A. Volski, M.L. Chikindas // *Pathog. Dis.* – 2015. – Vol. 73, N 5. – P. ftv018.

76. An exploratory pilot study evaluating the supplementation of standard antibiotic therapy with probiotic lactobacilli in south African women with bacterial vaginosis / H. Marcotte, P.G. Larsson, K.K. Andersen [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 824.

77. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review / W. Mendling, A. Palmeira-de-Oliveira, S. Biber, V. Prasauskas // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 300, N 1. – P. 1-6.

78. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis / C.A. Muzny, C.M. Taylor, W.E. Swords [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 220, N 9. – P. 1399-1405.

79. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes / J.L. Patterson, A. Stull-Lane, P.H. Girerd, K.K. Jefferson // *Microbiology.* – 2010. – Vol. 156, Pt 2. – P. 392–399.

80. Analysis of the vaginal microecological status and genital tract infection characteristics of 751 pregnant women / F. Yu, Y.T. Tang, Z.Q. Hu, X.N. Lin // *Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 5338–5345.

81. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery / U.S. Sangkomkarn, P. Lumbiganon, W. Prasertcharoensuk, M. Laopaiboon // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2015. – Vol. 2. – P. NCD006178.

82. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity / J. Thinkhamrop, G.J. Hofmeyr, O. Adetoro [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2015, N 6. – P. CD002250.

83. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis / H. Leitch, M. Brunbauer, B. Bodner-Adler [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 188, N 3. – P. 752–758.

84. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy / P. Brocklehurst, A. Gordon, E. Heatley, S.J. Milan // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – N 1. – P. CD000262.
85. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis / R.H. Beigi, M.N. Austin, L.A. Meyn [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 191, N 4. – P. 1123–1129.
86. Antimicrobial resistance genes and modeling of treatment failure in bacterial vaginosis: clinical study of 289 symptomatic women / D.G. Bostwick, J. Woody, C. Hunt, W. Budd // *J. Med. Microbiol.* – 2016. – Vol. 65, N 5. – P. 377–386.
87. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review / H. Verstraelen, R. Verhelst, K. Roelens, M. Temmerman // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12. – P. 148.
88. Antonio, M.A. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis / M.A. Antonio, L.K. Rabe, S.L. Hillier // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192, N 3. – P. 394–398.
89. Association between vaginal 70-kd heat shock protein, interleukin-1 receptor antagonist, and microbial flora in mid trimester pregnant women / M.R. Genc, E. Karasahin, A.B. Onderdonk [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2005. – Vol. 192, N 3. – P. 916–921.
90. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study / U. Laxmi, S. Agrawal, C. Raghunandan [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 64–67.
91. Association of *Lactobacillus crispatus* with fructo-oligosaccharides and ascorbic acid in hydroxypropyl methylcellulose vaginal insert / B. Vitali, A. Abruzzo, C. Parolin [et al.] // *Carbohydr. Polym.* – 2016. – Vol. 136. – P. 1161–1169.
92. Associations between vaginal bacteria and levels of vaginal defensins in pregnant women / C. Mitchell, M.L. Gottsch, C. Liu [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 208, N 2. – P. 132.e1–132.e7.

93. Bacteria-free solution derived from *Lactobacillus plantarum* inhibits multiple NF-KappaB pathways and inhibits proteasome function / E.O. Petrof, E.C. Claud, J. Sun [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, N 10. – P. 1537–1540.
94. Bacterial identification of the vaginal microbiota in Ecuadorian pregnant teenagers: an exploratory analysis / A.M. Salinas, V.G. Osorio, P.F. Endara [et al.] // *PeerJ.* – 2018. – Vol. 6. – P. e4317.
95. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study / A.S. Dingens, T.S. Fairfortune, S. Reed, C. Mitchell // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 278.
96. Bacterial vaginosis and the effect of intermittent prophylactic treatment with an acid lactate gel / B. Andersch, D. Lindell, I. Dahlen, A.Brandberg // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1990. – Vol. 30, N 2. – P. 114–119.
97. Bacterial vaginosis and vaginal fluid defensins during pregnancy / R.B. Balu, D.A. Savitz, C.V. Ananth [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 187, N 5. – P. 1267–1271.
98. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis / B. Jacobsson, P. Pernevi, L. Chidekel, J.J. Platz-Christensen // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2002. – Vol. 81, N 11. – P. 1006–1010.
99. Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma / P.G. Larsson, M. Bergström, U. Forsum [et al.] // *APMIS.* – 2005. – Vol. 113, N 4. – P. 233–45.
100. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge / D. Nasioudis, I.M. Linhares, W.J. Ledger, S.S. Witkin // *BJOG.* – 2017. – Vol. 124, N 1. – P. 61–69.
101. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400 / C. Gaspar, G.G. Donders, R. Palmeira-de-Oliveira [et al.] // *AMB Express.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 153.
102. Barbieri, R.L. Successful treatment of chronic vaginitis / R.L. Barbieri // *OBG Manag.* – 2013. – N 25. – P. 10–12.

103. Basso, B. IL-1beta, IL-6 and IL-8 levels in gynecologic infections / B. Basso, F. Gimenez, C. Lopez // *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. – 2005. – Vol. 13, N 4. – P. 207–211.
104. Biological properties and production of bacteriocins-like-inhibitory substances by *Lactobacillus* spp. strains from human vagina / V. Fuochi, V. Cardile, G. Petronio Petronio, P.M. Furneri // *J. Appl. Microbiol.* – 2019. – Vol. 126, N 5. – P. 1541-1550.
105. Cationic amphiphiles against *Gardnerella vaginalis* resistant strains and bacterial vaginosis-associated pathogens / R.M. Weeks, A. Moretti, S. Song [et al.] // *Pathog Dis.* – 2019. – Vol. 77, N 8. – P. ftz059.
106. Cervical cytokine network patterns during pregnancy: the role of bacterial vaginosis and geographic ancestry / K.K. Ryckman, H.N. Simhan, M.A. Krohn, S.M. Williams // *J. Reprod. Immunol.* – 2009. – Vol. 79, N 2. – P. 174–182.
107. Cervical length versus vaginal PH in the second trimester as preterm birth predictor / F. Foroozanfard, Z. Tabasi, E. Mesdaghinia [et al.] // *Pak. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 31, N 2. – P. 374–378.
108. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract / M.N. Anahtar, E.H. Byrne, K.E. Doherty [et al.] // *Immunity*. – 2015. – Vol. 42, N 5. – P. 965–976.
109. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier / H. Borgdorff, R. Gautam, S.D. Armstrong [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2016. – Vol. 9, N 3. – P. 621–633.
110. Changes in vaginal bacterial concentrations with intravaginal metronidazole therapy for bacterial vaginosis as assessed by quantitative PCR / D.N. Fredricks, T.L. Fiedler, K.K. Thomas [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2009. – Vol. 47, N 3. – P. 721–726.
111. Characterisation of probiotic properties in human vaginal lactobacilli strains / P. Hütt, E. Lapp, J. Štěpetova [et al.] // *Microb. Ecol. Health Dis.* – 2016. – Vol. 27. – P. 30484.

112. Characterization and selection of vaginal *Lactobacillus* strains for the preparation of vaginal tablets / P. Mastromarino, P. Brigidi, S. Macchia [et al.] // *J. Appl. Microbiol.* – 2002. – Vol. 93, N 5. – P. 884–93.
113. Characterization of the vaginal microbiota of Japanese women / A. Matsumoto, Y. Yamagishi, K. Miyamoto [et al.] // *Anaerobe.* – 2018. – Vol. 54. – P. 172–177.
114. Colonization of the cervicovaginal space with *Gardnerella vaginalis* leads to local inflammation and cervical remodeling in pregnant mice / L.J. Sierra, A.G. Brown, G.O. Barilá [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, N1. – P. e0191524.
115. Comparative genomics of *Gardnerella vaginalis* strains reveals substantial differences in metabolic and virulence potential / C.J. Yeoman, S. Yildirim, S.M. Thomas [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, N 8. – e12411.
116. Comparing the effect of sucrose gel and metronidazole gel in treatment of clinical symptoms of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial / S. Khazaeian, A. Navidian, S.D. Navabi-Rigi [et al.] // *Trials.* – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 585.
117. Cumming, H.E. Type I IFNs in the female reproductive tract: The first line of defense in an ever-changing battleground / H.E. Cumming, N.M. Bourke // *J. Leukoc. Biol.* – 2019. – Vol. 105, N 2. – P. 353–361.
118. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis / J. Ravel, R.M. Brotman, P. Gajer [et al.] // *Microbiome.* – 2013. – Vol. 1, N 1. – P. 29.
119. Detection of *Methanobrevibacter smithii* in vaginal samples collected from women diagnosed with bacterial vaginosis / G. Grine, H. Drouet, F. Fenollar [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 38, N9. – P. 1643-1649.
120. Dietary supplementation with probiotics during late pregnancy: Outcome on vaginal microbiota and cytokine secretion / B. Vitali, F. Cruciani, M.E. Baldassarre [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 236.
121. Differences in inflammatory cytokine and Toll-like receptor genes and bacterial vaginosis in pregnancy / A.R. Goepfert, M. Varner, K. Ward, [et al.] //

American journal of obstetrics and gynecology. – 2005. – Vol. 193, N 4. – P. 1478–1485.

122. Differential expression of the natural antimicrobials, beta-defensins 3 and 4, in human endometrium / A.E. King, D.C. Fleming, H.O. Critchley, R.W. Kelly // *J. Reprod. Immunol.* – 2003. – Vol. 59, N 1. – P. 1–16.

123. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections / C. Ceccarani, C. Foschi, C. Parolin [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 14095.

124. DNase inhibits *Gardnerella vaginalis* biofilms in vitro and in vivo / S.R. Hymes, T.M. Randis, T.Y. Sun, A.J. Ratner // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 207, N 10. – P. 1491–1497.

125. Do *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* sp. and *Leptotrichia* sp. change the local innate immune response and sialidase activity in bacterial vaginosis? / C. Marconi, G.G. Donders, C.M. Parada [et al.] // *Sexually transmitted infections.* – 2013. – Vol. 89, N 2. – P. 167–173.

126. Doerflinger, S.Y. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner / S.Y. Doerflinger, A.L. Throop, M.M. Herbst-Kralovetz // *J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 209, N 12. – P. 1989–1999.

127. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial / D. Subtil, G. Brabant, E. Tilloy [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392, N 10160. – P. 2171–2179.

128. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease / S. Greenbaum, G. Greenbaum, J. Moran-Gilad, A.Y. Weintraub // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 220, N 4. – P. 324–335.

129. Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women – a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial / C. Laue, E. Papazova, A. Liesegang [et al.] // *Benef. Microbes.* – 2018. – Vol. 9, N 1. – P. 35–50.

130. Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy. EFFPRO, a randomized controlled trial / C. Gille, B. Böer, M. Marschal [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, N 5. – P. 608.e1–608.e7.
131. Effectiveness of vaginal tablets containing lactobacilli versus pH tablets on vaginal health and inflammatory cytokines: a randomized, double-blind study / R. Hemalatha, P. Mastromarino, B.A. Ramalaxmi [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 31, N 11. – P. 3097-3105.
132. Elias, J. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? / J. Elias, P. Bozzo, A. Einarson // *Can. Fam. Physician.* – 2011. – Vol. 57, N 3. – P. 299-301.
133. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation / H.S. Jung, M.M. Ehlers, H. Lombaard [et al.] // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2017. – P. 1–17.
134. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge / J. Sherrard, J. Wilson, G. Donders [et al.] // *Int. J. STD. AIDS.* – 2018. – Vol. 29, N 13. – P. 1258-1272.
135. Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis / J.M. Marrazzo, T.L. Friedler, S. Srinivasan [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205, N 10. – P. 1580–1588.
136. Fan, S.R. Human defensins and cytokines in vaginal lavage fluid of women with bacterial vaginosis / S.R. Fan, X.P. Liu, Q.P. Liao // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2008. – Vol. 103, N 1. – P. 50–54.
137. Faught, B.M. Characterization and treatment of recurrent bacterial vaginosis / B.M. Faught, S. Reyes // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2019. – Vol. 28, N 9. – P. 1218-1226
138. France, M.T. Genomic comparisons of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus iners* reveal potential ecological drivers of community composition in the vagina / M.T. France, H. Mendes-Soares, L.J. Forney // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2016. – Vol. 82, N 24. – P. 7063–7073.

139. Fredricks, D.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis / D.M. Fredricks, T.L. Fiedler, J.M. Marazzo // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, N 18. – P. 1899–1910.
140. Fruitwala, S. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms / S. Fruitwala, D.W. El-Naccache, T.L. Chang // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2019. – Vol. 88. – P. 163–172.
141. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model / P. Alves, J. Castro, C. Sousa [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 210, N 4. – P. 593–596.
142. Genc, M.R. Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation / M.R. Genc, A. Onderdonk // *BJOG.* – 2011. – Vol. 118, N 2. – P. 154–163.
143. Greenwood, J. R. Transfer of *Haemophilus vaginalis* Gardner and Dukes to a New Genus, *Gardnerella*: *G. vaginalis* (Gardner and Dukes) comb. nov. / J.R. Greenwood, M.J. Pickett // *International journal of systematic bacteriology.* – 1980. – Vol. 30, N 1. – P. 170-178
144. Gupta, S. Crosstalk between vaginal microbiome and female health: a review / S. Gupta, V. Kakkar, I. Bhushan // *Microb. Pathog.* – 2019. – Vol. 136. – P. 103696.
145. Hay, P. Recurrent bacterial vaginosis / P. Hay // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 22, N 1. – P. 82–86.
146. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence / C.S. Bradshaw, A.N. Morton, J. Hocking [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2006a. – Vol. 193, N 11. – P. 1478–1486.
147. Human beta defensin (HBD) gene copy number affects HBD2 protein levels: impact on cervical bactericidal immunity in pregnancy / C.P. James, M. Bajaj-Elliott, R. Abujaber [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2018. – Vol. 26, N 3. – P. 434–439.

148. Human β -defensin-1: A natural antimicrobial peptide present in amniotic fluid that is increased in spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection / A. Varrey, R. Romero, B. Panaitescu [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol. 80, N 4. – P. e13031.

149. Human β -defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues / E.V. Valore, C.H. Park, A.J. Quayle [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101, N 8. – P. 1633–1642.

150. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli are associated with lower levels of vaginal interleukin-1 β , independent of bacterial vaginosis / C. Mitchell, D. Fredricks, K. Agnew, J. Hitti // *Sex. Transm. Dis.* – 2015. – Vol. 42, N 7. – P. 358–63.

151. Identification and characterization of bacterial vaginosis associated pathogens using a comprehensive cervical-vaginal epithelial coculture assay / C.R. Eade, C. Diaz, M.P. Wood [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. e50106.

152. Identification of vaginal bacteria diversity and its association with clinically diagnosed bacterial vaginosis by denaturing gradient gel electrophoresis and correspondence analysis / Q. Xia, L. Cheng, H. Zhang [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2016. – Vol. 44. – P. 479–486.

153. IL-10 inhibits while calcitriol reestablishes placental antimicrobial peptides gene expression / A. Olmos-Ortiz, N. Noyola-Martínez, D. Barrera [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 148. – P. 187–193.

154. Immunology of the Female genital tract : a review / E.R. Weissenbacher, M. Wirth, I. Mylonas [et al.] . – 2007. – ISBN 978-3-642-14906-1.

155. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2g) and *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / R.C. Martinez, S.A. Franceschini, M.C. Patta, [et al.] // *Can. J. Microbiol.* – 2009. – Vol. 55, N 2. – P. 133–138.

156. Improvement of abnormal vaginal flora in Ugandan women by self-testing and short use of intravaginal antimicrobials / G. Donders, G. Bellen, F. Donders [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 36, N 4. – P. 731–738.
157. Individualized medicine and the microbiome in reproductive tract / A. G. Braundmeier, K.M. Lenz, K.S. Inman [et al.] // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 97.
158. Induction of antimicrobial peptides secretion by IL-1 β enhances human amniotic membrane for regenerative medicine / F.A. Tehrani, K. Modaresifar, S. Azizian, H. Niknejad // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 17022.
159. Inflammation biomarkers in vaginal fluid and preterm delivery / B.D. Taylor, C.B. Holzman, R.N. Fichorova [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28, N 4. – P. 942–952.
160. Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35 / A. Nivoliez, O. Camarez, M. Paquet-Gachinat, S. Bornes // *J. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 160, N 3–4. – P. 236–241.
161. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections / S.S. Witkin, H. Mendes-Soares, I.M. Linhares [et al.] // *mBio.* – 2013. – Vol. 4, N 4. – P. e00460-13.
162. Intake of probiotic food and risk of spontaneous preterm delivery / R. Myhre, A.L. Brantsæter, S. Myking [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 93, N1. – P. 151–157.
163. Jayaram, P.M. Bacterial vaginosis in pregnancy – a storm in the cup of tea / P.M. Jayaram, M.K. Mohan, J. // *Konje Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2020. – Vol. 253. – P. 220–224.
164. Kairys, N. Bacterial Vaginosis / N. Kairys, M. Garg // *StatPearls* [Internet]. – 2018. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459216/> (дата обращения: 13.03.2021).

165. Kalia, N. Immunopathology of recurrent vulvovaginal infections: new aspects and research directions / N. Kalia, J. Singh, M. Kaur // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2034
166. Kremleva, E.A. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal Microbiota / E.A. Kremleva, A.V. Sgibnev // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2016. – Vol. 162, N 1. – P. 75-78.
167. Kroon, S.J. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes / S.J. Kroon, J. Ravel, W.M. Huston // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110, N 3. – P. 327-336.
168. Kuitunen, M. Pro- and prebiotic supplementation induces a transient reduction in hemoglobin concentration in infants / M. Kuitunen, K. Kukkonen, E. Savilahti // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nut.* – 2009. – Vol. 49, N 5. – P. 626–630.
169. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidosis / S. Ehrstrom, K. Daroczy, E. Rylander [et al.] // *Microbes Infect.* – 2010. – Vol. 12, N 10. – P. 691–699.
170. *Lactobacillus crispatus* inhibits growth of *Gardnerella vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* on a porcine vaginal mucosa model / L.M. Breshears, V.L. Edwards, J. Ravel, M. L. Peterson // *BMC Microbiol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 276.
171. *Lactobacillus crispatus* mediates antiinflammatory cytokine interleukin-10 induction in response to *Chlamydia trachomatis* infection in vitro / A. Rizzo, M. Fiorentino, E. Buommino [et al.] // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2015. – Vol. 305, N 8. – P. 815–27.
172. *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* La-14 attenuate *Gardnerella vaginalis*-infected bacterial vaginosis in mice / S.E. Jang, J.J. Jeong, S.Y. Choi [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9, N 6. – P. 531.
173. *Lactobacillus crispatus* strain SJ-3C-US induces human dendritic cells (DCs) maturation and confers an anti-inflammatory phenotype to DCs / S. Eslami, J. Hadjati, E. Motevaseli [et al.] // *APMIS.* – 2016. – Vol. 124, N 8. – P. 697–710.

174. Liu, L. By IL-1 signaling, monocyte-derived cells dramatically enhance the epidermal antimicrobial response to lipopolysaccharide / L. Liu, A. A. Roberts, T. Ganz // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170, N 1. – P. 575–580.

175. Longitudinal trajectory of vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis, and bacterial vaginosis during pregnancy as well as the impact on pregnancy outcomes: a preliminary study / C.Y. Hu, F.L. Li, X.G. Hua [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 3. – P. 1–6.

176. Longitudinal trajectory of vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis, and bacterial vaginosis during pregnancy as well as the impact on pregnancy outcomes: a preliminary study / C.Y. Hu, F.L. Li, X.G. Hua [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32, N 21. – P. 3612-3617.

177. Long-term vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* as a complementary approach to management of bacterial vaginosis / V. Marcone, G. Rocca, M. Lichtner, E. Calzolari // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 110, N 3. – P. 223–226.

178. Machado, A. Influence of biofilm formation by *Gardnerella vaginalis* and other anaerobes on bacterial vaginosis / A. Machado, N. Cerca // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 212, N 12. – P. 1856–1861.

179. Machado, A. Interactions between *Lactobacillus crispatus* and bacterial vaginosis (BV)-associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation / A. Machado, K.K. Jefferson, N. Cerca // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013 – Vol. 14, N 6. – P. 12004–12012.

180. Machado, L.R. An evolutionary history of defensins: a role for copy number variation in maximizing host innate and adaptive immune responses / L.R. Machado, B. Ottolini // *Front. Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 115.

181. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicides / D. Yang, A. Biragyn, L.W. Kwak, J.J. Oppenheim // *Trends Immunol.* – 2002. – Vol. 23, N 6. – P. 291–296.

182. Mastromarino, P. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics / P. Mastromarino, B. Vitali, L. Mosca // *New Microbiol.* – 2013. – Vol. 36, N 3. – P. 229–238.

183. Maternal risk factors for abnormal vaginal flora during pregnancy / C. Tibaldi, N. Cappello, M.A. Latino [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2016. – Vol. 133, N 1. – P. 89–93.

184. McFarland, L.V. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review / L.V. McFarland // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4, N 8. – P. e005047.

185. Meade, K.G. β -Defensins: farming the microbiome for homeostasis and health / K.G. Meade, C. O'Farrelly // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 3072.

186. Mendling W. Vaginal Microbiota // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 902. – P. 83–93.

187. Microbial composition predicts genital tract inflammation and persistent bacterial vaginosis in South African adolescent females / K. Lennard, S. Dabee, S.L. Barnabas [et al.] // *Infect. Immun.* – 2017. – Vol. 86, N 1. – P. e00410-17.

188. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery / J. Xu, C.B. Holzman, C.G. Arvidson [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 112, N 3. – P. 524–531.

189. Miller, M. Recurrent vulvovaginitis: Tips for treating a common condition / M. Miller // *Contemporary OB/GYN.* – 2014. – URL: <http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/contemporary-obgyn/news/recurrent-vulvovaginitis-tips-treating-common-condition?page=full> (дата обращения: 10.03.2021).

190. Mitchell, C. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response / C. Mitchell, J. Mrazek // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 71, N 6. – P. 555–563.

191. Modified classification of grams-stained vaginal smears to predict spontaneous preterm birth: a prospective cohort study / H. Verstraelen, R. Verhelst,

K. Roelens [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196, N 6. – P. 528e1–528e6.

192. Molecular assessment of bacterial vaginosis by *Lactobacillus* abundance and species diversity / J.A. Dols, D. Molenaar, J.J. van der Helm, [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 180.

193. Moreno, I. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction / I. Moreno, C. Simon // *Reprod. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 18, N 1. – P. 40–50.

194. Muzny, C.A. Biofilms: an underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections / C.A. Muzny, J.R. Schwebke // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61, N 4. – P. 601–606.

195. *Mycoplasma*, bacterial vaginosis-associated bacteria BVAB3, race, and risk of preterm birth in a highrisk cohort / B. Foxman, A. Wen, U. Srinivasan [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2014. – Vol. 210, N 3. – P. 226.e1–226.e7.

196. Non-antibiotic treatment of bacterial vaginosis – a systematic review / F.D. Tidbury, A. Langhart, S. Weidlinger, P. Stute // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2021. – Vol 303, N 1. – P. 37–45.

197. Novel PCR-based methods enhance characterization of vaginal microbiota in a bacterial vaginosis patient before and after treatment / J. Lambert, A. Kalra, C.T. Dodge [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2013. – Vol. 79, N 13. – P. 4181–4185.

198. O'Hanlon, D.E. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota / D.E. O'Hanlon, T.R. Moench, R.A. Cone // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 11. – P. e80074.

199. Otsuki, K. Effects of lactoferrin in 6 patients with refractory bacterial vaginosis / K. Otsuki, N. Imai // *Biochem. Cell Biol.* – 2017. – Vol. 95, N 1. – P. 31–33.

200. Persistent microbial dysbiosis in preterm premature rupture of membranes from onset until delivery / E.A. Baldwin, M. Walther-Antonio, A.M. MacLean [et al.] // *PeerJ*. – 2015. – Vol. 3. – P. e1398.
201. Phillips, N.A. Recurrent bacterial vaginosis: a recurrent clinical dilemma / N.A. Phillips // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2019. – Vol. 28, N 9. – P. 1179.
202. Pilot assessment of probiotics for pregnant women in Rwanda / A. McMillan, S. Rulisa, G.B. Gloor [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, N 6. – P. e0195081.
203. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report / A. Swidsinski, V. Loening-Baucke, S. Swidsinski, H. Verstraelen // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291, N 3. – P. 605–609.
204. Polymorphism in intron 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene, local midtrimester cytokine response to vaginal flora, and subsequent preterm birth / M.R. Genc, A.B. Onderdonk, S. Vardhana [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2004. – Vol. 191, N 4. – P. 1324–1330.
205. Potter, R.F. In silico analysis of *Gardnerella* genomospecies detected in the setting of bacterial vaginosis / R.F. Potter, C.D. Burnham, G. Dantas // *Clin. Chem.* – 2019. – Vol. 65, N 11. – P. 1375–1387.
206. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis / A. Jarde, A.M. Lewis-Mikhael, P. Moayyedi [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 14.
207. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome / M.R. Walther-Antonio, P. Jeraldo, M.E. Berg Miller [et al.] // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9, N 6. – P. e98514.
208. Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal / B.L. Anderson, H. Mendez-Figueroa, J.D. Dahlke [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 208, N 4. – P. 321.e1–9.

209. Pregnant women's attitudes about topical microbicides for the prevention and treatment of bacterial vaginosis during pregnancy / M. Catalozzi, L.D. Fraiz, K.M. Hargreaves et al. // *Int. J. STD AIDS*. – 2017. – Vol. 28, N 9. – P. 881–886.

210. Prevalence of and risk factors for abnormal vaginal flora and its association with adverse pregnancy outcomes in a rural district in north-east Bangladesh / A.H. Baqui, A.C. Lee, A.K. Koffi [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. – 2019. – Vol. 98, N 3. – P. 309-319.

211. Prevalence of vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis and trichomoniasis in pregnant women attending antenatal clinic in the middle belt of Ghana / D.G. Konadu, A. Owusu-Ofori, Z. Yidana [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 341.

212. Prevalence of bacterial vaginosis in pregnant and non-pregnant Iranian women: a systematic review and meta-analysis / S. Sabour, M. Arzanlou, H. Vaez [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2018. – Vol. 297, N 5. – P. 1101–1113.

213. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte beta-defensin 2 / M. Schlee, J. Harder, B. Koten [et al.] // *Clin. Exp. Immunol*. – 2008. – Vol. 151, N 3. – P. 528–535.

214. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. / J.J. Dugoua, M. Machado, X. Zhu [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can*. – 2009. – Vol. 31, N 6. – P. 542–552.

215. Probiotics administered intravaginally as a complementary therapy combined with antibiotics for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review protocol / L. Ma, J. Su, Y. Su [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, N 10. – P. e019301.

216. Probiotics and prebiotics / F. Guarner, M.E. Sanders, R. Eliakim [et al.] // *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. – 2017, фев. – 35 p.

217. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis / A.C. Senok, H. Verstraelen, M. Temmerman, G.A. Botta // *Cochrane Summaries*. – 2009. – URL:

https://www.cochrane.org/CD006289/STI_probiotics-for-the-treatment-of-bacterial-vaginosis (дата обращения: 14.03.2021).

218. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / C. Li, T. Wang, Y. Li [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 864. – P. 172660.

219. Pybus, V. Evidence for a commensal, symbiotic relationship between *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis / V. Pybus, A. Onderdonk // *J. Inf. Dis.* – 1997. – Vol. 175, N 2. – P. 406–413.

220. Quantitative analysis of initial adhesion of bacterial vaginosis-associated anaerobes to ME-180 cells / A. Machado, D. Salgueiro, M. Harwich, K.K. Jefferson // *Cerca. N. Anaerobe.* – 2013. – Vol. 23. – P. 1–4.

221. Randomized trial of Lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis / Cohen C.R., Wierzbicki M.R., French A.L. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, N 20. – P. 1906–1915.

222. Rapid and profound shifts in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for bacterial vaginosis / B.T. Mayer, S. Srinivasan, T.L. Fiedler [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 212, N 5. – P. 793–802.

223. Rationale of probiotic supplementation during pregnancy and neonatal period / M.E. Baldassarre, V. Palladino, A. Amoroso [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, N 11. – P. 1693.

224. Ravel, J. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease / J. Ravel, I. Moreno, C. Simón // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 224, N 3. – P. 251–257.

225. Reid, G. The need to focus on therapy instead of associations / G. Reid // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 327.

226. Relationship between a toll-like receptor-4 gene polymorphism, bacterial vaginosis-related flora and vaginal cytokine responses in pregnant women / M.R. Genc,

S. Vardhana, M.L. Delaney [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2004. – Vol. 116, N 2. – P. 152–156.

227. Relationship of specific vaginal bacteria and bacterial vaginosis treatment failure in women who have sex with women / J.M. Marrazzo, K.K. Thomas, T.L. Fiedler [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149, N 1. – P. 20–28.

228. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilization treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis / T. Haahr, J. Zacho, M. Bräuner [et al.] // *BJOG*. – 2019. – Vol. 126, N. 2. – P. 200-207.

229. Retrocyclin inhibits *Gardnerella vaginalis* biofilm formation and toxin activity / T.A. Hooven, T.M. Randis, S.R. Hymes [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67, N 12. – P. 2870–2872.

230. Risk and protective factors associated with BV chronicity among women in Rakai, Uganda / M.E. Thoma, R.M. Brotman, R.H. Gray [et al.] // *Sex. Transm. Infect.* – 2020. – Vol. 96, N 5. – P. 380–386.

231. Risks for acquisition of bacterial vaginosis among women who report sex with women: a cohort study / J.M. Marrazzo, K.K. Thomas, T.L. Fiedler [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, N 6. – P. e11139.

232. Screening of compounds against *Gardnerella vaginalis* biofilms / C. Gottschick, S.P. Szafranski, B. Kunze [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 4. – P. e0154086.

233. Sexually transmitted diseases treatment guidelines / K.A. Workowski, G.A. Bolan // *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm. Rep.* – 2015. – Vol. 64, N 3. – P. 1–140.

234. Short and inflamed cervix predicts spontaneous preterm birth (COLIBRI study) / E. Raiche, A. Ouellet, M. Berthiaume [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 27, N 10. – P. 1015–1019.

235. Simhan, H.N. First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth / H.N. Simhan, M.A. Krohn // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200, N 4. – P. 377.e1377-e3774.

236. Simhan, H.N. Lower genital tract inflammatory milieu and the risk of subsequent preterm birth: an exploratory factor analysis / H.N. Simhan, L.M. Bodnar, K.H. Kim // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 25, N 3. – P. 277-282.

237. Slight pro-inflammatory immunomodulation properties of dendritic cells by *Gardnerella vaginalis*: the “invisible man” of bacterial vaginosis? / T. Bertran, P. Brachet, M. Vareille-Delarbre [et al.] // *J. Immunol. Res.* – 2016. – P. 1–13.

238. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome / E. Gratocos, F. Figueras, M. Barranco [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 1998. – Vol. 77, N 1. – P. 37–40.

239. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes / R. Romero, J. Miranda, P. Chaemsaihong [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28, N 12. – P. 1394–1409.

240. Subtle perturbations of genital microflora alter mucosal immunity among low-risk pregnant women / B.L. Anderson, S. Cu-Uvin, C.A. Raker [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* – 2011. – Vol. 90, N 5. – P. 510–515.

241. Sucrose gel for treatment of bacterial vaginosis: a randomized, double-blind, multi-center, parallel-group, phase III clinical trial / B.B. Xiao, D. Zhang, R. Chen [et al.] // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2015. – Vol. 47, N 6. – P. 925–932.

242. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / P.B. Heczko, A. Tomusiak, P. Adamski [et al.] // *BMC Women’s Health.* – 2015. – Vol. 15. – P. 115.

243. Susceptibility of *Gardnerella vaginalis* biofilms to natural antimicrobials subtilosin, ϵ -poly-L-lysine, and lauramide arginine ethyl ester / Y. Turovskiy,

T. Cheryian, A. Algburi, [et al.] // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 284762.

244. Swidsinski, A. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole / A. Swidsinski, W. Mendling, V. Loening-Baucke // *Am. J. Obstet. Gyn.* – 2008. – Vol. 198, N 1. – P. 97–103.

245. Tachedjian, G. The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota / G. Tachedjian, D.E. O'Hanlon, J. Ravel // *Microbiome.* – 2018. – Vol. 6, N 1. – P. 29.

246. Technological and biological evaluation of tablets containing different strains of lactobacilli for vaginal administration / L. Maggi, P. Mastromarino, S. Macchia, [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2000. – Vol. 50, N 3. – P. 389-395.

247. Temporal and spacial variation of the human microbiota during pregnancy / D.B. DiGiulio, B.J. Callhan, P.J. McMurdie [et al.] // *PNAS.* – 2015. – Vol. 112, N 35. – P. 11060-11065.

248. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota / P. Gajer, R.M. Brotman, G. Bai [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 4, N 132. – P. 132-152.

249. The human beta-defensins expression in female genital tract and pregnancy-related tissues / Y. Feng, X. Pan, N. Huang [et al.] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2003. – Vol. 34, N 2. – P. 217–219.

250. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual, and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis / J.E. Bilardi, S. Walker, M. Temple-Smith [et al.] . // *PloS One.* – 2013. – Vol. 8, N 9. – P. e74378.

251. The effect of prebiotic vaginal gel with adjuvant oral metronidazole tablets on treatment and recurrence of bacterial vaginosis: a triple-blind randomized controlled study / S. Hakimi, F. Farhan, A. Farshbaf-Khalili [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 297, N 1. – P. 109–116.

252. The presence of the putative *Gardnerella vaginalis* sialidase A gene in vaginal specimens is associated with bacterial vaginosis biofilm / L. Hardy, V. Jespers, M. Van den Bulck, [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 2. – P. e0172522.

253. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health / G. Tachedjian, M. Aldunate, C.S. Bradshaw, R.A. Cone // *Res. Microbiol.* – 2017. – Vol. 168, N 9–10. – P. 782–792.

254. The role of neutrophil activation in determining the outcome of pregnancy and modulation by hormones and/or cytokines / S. Hahn, P. Hasler, L. Vokalova [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2019. – Vol. 198, N 1. – P. 24–36.

255. The role of vaginal *Lactobacillus Rhamnosus* (Normogin®) in preventing bacterial vaginosis in women with history of recurrences, undergoing surgical menopause: a prospective pilot study / M. Parma, M. Dindelli, L. Caputo [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17, N 10. – P. 1399–1403.

256. The use of *Lactobacillus rhamnosus* in the therapy of bacterial vaginosis. Evaluation of clinical efficacy in a population of 40 women treated for 24 months / A. Rossi, T. Rossi, M. Bertini, G. Caccia // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 281, N 6. – P. 1065–1069.

257. The vaginal microbiome and preterm birth / J.M. Fettweis, M.G. Serrano, J.P. Brooks [et al.] // *Nat. Med.* – 2019. – Vol. 25, N 6. – P. 1012–1021.

258. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population / D.A. MacIntyre, M. Chandiramani, Y.S. Lee [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 8988.

259. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term / R. Romero, S.S. Hassan, P. Gajer [et al.] // *Microbiome*. – 2014. – Vol. 2. – P. 18.

260. Toll-like receptor gene variants and bacterial vaginosis among HIV-1 infected and uninfected African women / R.D. Mackelprang, C.W. Scoville, C.R. Cohen [et al.] // *Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Genes. Immun.* – 2015. – Vol. 16, N 5. – P. 362–365.

261. Toll-like receptor variants and cervical *Atopobium vaginae* infection in women with pelvic inflammatory disease / B.D. Taylor, P.A. Totten, S.G. Astete [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol. 79, N 2. – P. 10.1111/aji.12804.
262. Treatment of bacterial vaginosis before 28 weeks of pregnancy to reduce the incidence of preterm labor / K.F. Rebouças, J.Jr. Eleutério, R.C. Peixoto [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 146, N 3. – P. 271-276.
263. Utilization of molecular methods to identify prognostic markers for recurrent bacterial vaginosis / D.W. Hilbert, W.L. Smith, T.E. Paulish-Miller [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 86, N 2. – P. 231–242.
264. Vaginal colonization by probiotic *Lactobacillus crispatus* CTV-05 is decreased by sexual activity and endogenous lactobacilli / M.A. Antonio, L.A. Meyn, P.J. Murray [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 199, N 10. – P. 1506–1513.
265. Vaginal microbiome and metabolome highlight specific signatures of bacterial vaginosis / B. Vitali, F. Cruciani, G. Picone [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 34, N 12. – P. 2367–2376.
266. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2011. – Vol. 108, Suppl. 1. – P. 4680–4687.
267. Vaginal microbiome signature is associated with spontaneous preterm delivery / K. Hočevár, A. Maver, M. Vidmar Šimic [et al.] // *Front. Med. (Lausanne)*. 2019. – Vol. 6. – P. 201.
268. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis / A. Lev-Sagie, D. Goldman-Wohl, Y. Cohen [et al.] // *Nat. Med.* – 2019. – Vol. 25, N 10. – P. 1500–1504.
269. Vaginal mucosal homeostatic response may determine pregnancy outcome in women with bacterial vaginosis: a pilot study / E. Faure, K. Faure, M. Figeac [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, N 5. – P. e2668.

270. Valore, E.V. Reversible deficiency of antimicrobial polypeptides in bacterial vaginosis / E.V. Valore, D.J. Wiley, T. Ganz // *Infect. Immun.* – 2006. – Vol. 74, N 10. – P. 5693–5702.

271. Vicariotto, F. Effectiveness of the two microorganisms *Lactobacillus fermentum* LF15 and *Lactobacillus plantarum* LP01, formulated in slow-release vaginal tablets, in women affected by bacterial vaginosis: a pilot study / F. Vicariotto, L. Mogna, M. Del Piano // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 48, Suppl. 1. – P. S106–12.

272. Vijay, K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: past, present, and future / K. Vijay // *Int. Immuno. pharmacol.* – 2018. – Vol. 59. – P. 391–412.

273. Wang, Z. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis / Z. Wang, Y. He, Y. Zheng // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16, N 20. – P. 3859.

274. Women's management of recurrent bacterial vaginosis and experiences of clinical care: a qualitative study / J. Bilardi, S. Walker, R. McNair [et al.] // *PloS One.* – 2016. – Vol. 11, N 3. – P. e0151794.

275. Yeruva, T. Vaginal lactobacilli profile in pregnant women with normal & abnormal vaginal flora / T. Yeruva, H. Rajkumar, V. Donugama // *Indian J Med Res.* – 2017. – Vol. 146, N 4. – P. 534–540.