

УДК 618.3-06

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш., Михеенко Г.А., Кох Л.И., Юрьев С.Ю.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Томск, e-mail: an_podgornaya@mail.ru

К числу основных причин рецидивирующего течения бактериального вагиноза относится недостаточная функция неспецифического иммунитета влагалища, в частности, нарушение продукции антимикробных пептидов. Цель настоящего исследования заключалась в изучении клинической эффективности профилактической терапии бактериального вагиноза в межрецидивный период у беременных женщин с использованием рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b. В исследование вошли 77 беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом в сроке гестации $14,8 \pm 2,3$ нед., которые были случайным образом разделены на две группы сравнения. Основную группу составили 38 пациенток, которым с профилактической целью назначали рекомбинантный человеческий интерферона альфа-2b в дозе 250 000 МЕ в виде интравагинальных суппозиторий 2 раза в день двумя курсами продолжительностью по 10 дней. В контрольную группу вошли 39 пациенток, не получавшие профилактическую терапию. В работе изучали частоту рецидивов бактериального вагиноза, характер течения беременности, проводили лабораторные исследования для оценки уровня β -дефензина-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ в смывах из влагалища. В результате исследования было выявлено, что при использовании профилактической терапии рекомбинантным интерфероном альфа-2b у пациенток основной группы при сравнении с группой контроля статистически значимо снижалась частота рецидивов бактериального вагиноза, реже встречались такие осложнения беременности, как преждевременные роды и их угроза, дородовое излитие околоплодных вод при доношенной беременности, послеродовый эндометрит. Снижение частоты осложнений беременности и послеродового периода было ассоциировано с увеличением концентрации изучаемых цитокинов и β -дефензина-2 во влагалище. Таким образом, терапия рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом оказывает влияние на неспецифический иммунитет влагалища, что способствует снижению частоты повторных эпизодов заболевания и акушерских осложнений.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, беременность, антимикробные пептиды, цитокины, неспецифический иммунитет.

MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH RECURRENT BACTERIAL VAGINOSIS

Podgornaya A.V., Makhmutkhodzhaev A.Sh., Mikheenko G.A., Kokh L.I., Iurev S.Iu.

Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: an_podgornaya@mail.ru

A dysfunction of vaginal innate immunity, in particular, a concentration of the antimicrobial peptides, can lead to recurrent bacterial vaginosis among pregnant women. The purpose of this research was to study the clinical effectiveness after prophylactic treatment with recombinant human interferon alpha-2b in interrecurrent period of bacterial vaginosis among pregnant women. The study included 77 pregnant women in gestational age $14,8 \pm 2,3$ weeks with recurrent bacterial vaginosis, which were divided into two groups. The patients of the first group ($n=38$) received prophylactic treatment with intravaginal suppositories of 250 000 ME human recombinant interferon alfa-2b two times a day for two courses lasting 10 days. The second group included 39 patients without prophylactic therapy. We evaluated the frequency of recurrence of bacterial vaginosis, the gestation course, the vaginal level of β -defensin-2, IL-6, IL-10, IFN- γ . It was revealed that the frequency of recurrence of bacterial vaginosis, preterm labor, preterm delivery, premature rupture of membrane, postpartum endometritis was less among pregnant women with the prophylactic therapy. This results were associated with high levels of the vaginal cytokines and β -defensin-2. In this way, the therapy with recombinant human interferon alfa-2b among pregnant women with recurrent bacterial vaginosis can influence on the vaginal innate immunity, reduce the frequency of repeated incident of the disease and obstetric complications.

Keywords: bacterial vaginosis, pregnancy, antimicrobial peptides, cytokines, innate immunity.

Бактериальный вагиноз (БВ) у беременных женщин ассоциируется с увеличением частоты акушерских осложнений, среди которых преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, внутриутробное инфицирование, послеродовые гнойно-септические заболевания [5, 7, 10, 11]. Особую проблему представляет рецидивирующий БВ, возникновение которого обусловлено нарушением неспецифического иммунитета влагалища, в частности снижением продукции антимикробных пептидов (АМП) и изменением выработки цитокинов [2,8, 13, 14]. АМП оказывают не только прямое микробицидное действие, но и опосредованно через стимуляцию синтеза различных цитокинов проявляют иммуномодулирующее действие [3, 4]. С другой стороны, цитокины, являясь главными регуляторными молекулами в работе иммунитета, способны модифицировать экспрессию АМП [6, 9, 12]. Поэтому нарушение продукции и механизмов взаимодействия отдельных звеньев неспецифического иммунитета, может изменять нормальное функционирование последнего.

Представляется актуальной разработка оптимальной тактики ведения беременных женщин с бактериальным вагинозом, основанное на профилактике его рецидивов, возникающих у 30 % женщин в течение трех месяцев после лечения [1]. Рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b оказывает влияние на неспецифический иммунитет путем увеличения выработки цитокинов, которые, в том числе, способны повышать уровень антимикробных пептидов.

Можно предположить, что назначение интерферона альфа-2b в виде вагинальных суппозиторий (Генферон Лайт) беременным женщинам с бактериальным вагинозом в межрецидивный период, способно оказывать корректирующее влияние на важные звенья неспецифического иммунитета влагалища, тем самым способствовать предупреждению рецидивов заболевания, осложнений беременности, улучшению перинатальных исходов.

Цель исследования заключалась в изучении клинической эффективности профилактической терапии бактериального вагиноза у беременных женщин с использованием рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 77 беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом. Диагноз рецидивирующего БВ устанавливали при наличии не менее двух подтвержденных эпизодов заболевания за истекший период беременности. Пациентки включались в исследование в период ремиссии, которую устанавливали при отсутствии клинических и лабораторных признаков БВ, к которым относились обильные выделения с неприятным запахом из половых путей, положительный аминный тест, наличие ключевых

клеток и увеличение рН содержимого влагалища более 4,4. В исследование не включались беременные женщины с наличием инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта другой этиологии, в числе которых заболевания передающиеся половым путем, кандидоз, аэробные вагиниты.

Все женщины были случайным образом распределены на 2 группы наблюдения. Пациентки основной группы (n=38) получали препарат рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b (Генферон Лайт) по 1 суппозиторию (250 000 МЕ) интравагинально 2 раза в день в течение 10 дней. Курс терапии повторяли в том же режиме в сроке гестации 30 недель. Контрольную группу составили 39 пациенток, которые проходили стандартные процедуры диспансерного наблюдения без профилактического назначения интерферона альфа-2b. Через 24 дня от начала первого профилактического курса терапии у пациенток основной группы проводили гинекологическое обследование, получали смывы со слизистой влагалища для анализа содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона- γ (ИНФ- γ), β -дефензина-2 (HBD-2). Пациентки контрольной группы проходили аналогичное обследование в те же сроки.

Определение уровня HBD-2 и цитокинов проводили с помощью иммуноферментного анализа наборами ELISA и BenderMedSystems (БиоХимМак) по рекомендуемой производителями методике. В обеих группах проводилась ретроспективная оценка течения беременности, родов и послеродового периода на основе анализа медицинской документации.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионной программы Statistica 8,0 (StatSoft). Использовались методы описательной статистики с вычислением центральных тенденций и их размаха для количественных переменных, процентной доли признака для качественных данных. Результаты выражали в виде медианы и интерквартильного интервала, среднего арифметического, его стандартного отклонения и в процентах. Для сравнения исследуемых групп по количественным переменным применяли непараметрический критерий Манна – Уитни, по качественным признакам группы сопоставляли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На момент включения пациенток в исследование средний срок гестации составлял $14,8 \pm 2,3$ нед (от 13 до 20 нед). Возраст беременных женщин колебался от 20 до 37 лет, составляя в среднем 26 ± 5 года. Пациентки основной и контрольной группы были сопоставимы по возрастным характеристикам, сроку гестации и паритету. Профилактическое лечение с использованием препарата рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b в основной

группе пациенток ни в одном случае не вызвало значимых нежелательных эффектов, требующих отмены препарата.

Через 24 дня после включения в исследование пациенток обеих группах было выполнено клиническое и лабораторное обследование, при котором оценивали наличие признаков БВ, используя критерии Амсея. На этом этапе ни у одной из пациенток не было выявлено достаточного количества критериев для постановки диагноза БВ. В то же время у многих женщин присутствовали изолированные лабораторные проявления (табл. 1).

Таблица 1

Частота отдельных лабораторных критериев Амсея у пациенток исследуемых групп

Критерии	Основная группа (n=38)	Контрольная группа (n=39)	p
pH влагалища > 4,4	30 (78,9 %)	32 (82,1 %)	0,735
Ключевые клетки	11 (28,9 %)	8 (20,5 %)	0,397
Положительный аминный тест	13(34,2 %)	15 (38,5 %)	0,703

Как видно из табл. 1, у большинства пациенток (62 человек – 80,5 %) имело место смещение pH среды влагалища в сторону щелочной реакции. У трети женщин наблюдалась положительная проба с гидроксидом калия. При этом ключевые клетки были обнаружены в четверти случаев (19 человек – 24,7 %). Сравнение между основной и контрольной группами по частоте встречаемости отдельных лабораторных проявлений БВ статистически значимых различий не выявило (табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющемся потенциале к рецидивированию заболевания, что, возможно, связано с особенностями биоценоза влагалища у данной популяции беременных женщин, в частности, снижением числа лактобактерий с повышением относительного содержания анаэробных микроорганизмов.

Анализ содержания во влагалище изучаемого антимикробного пептида и цитокинов выявил статистически значимое преобладание уровней β -дефензина-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИНФ- γ у пациенток, получавших профилактическую терапию рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b (табл. 2).

Таблица 2

Содержание НВД-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИНФ- γ во влагалище у беременных женщин исследуемых групп, Me [25 %-75 %]

Показатели	Основная группа (n=38)	Контрольная группа (n=39)	p

ИЛ-6, пг/мл	0,9 [0-19,8]	2,7 [0-6,9]	0,026
ИЛ-10, пг/мл	21,7 [0-53,4]	7,3 [0-26,0]	0,017
ИНФ- γ , пг/мл	4,0 [0-17,4]	2,5 [0-7,5]	0,043
HBD-2, пг/мл	738,5 [73,0-948,0]	229 [0-749,0]	0,036

Примечание: Me – медиана, 25 % – нижний квартиль, 75 % – верхний квартиль.

У пациенток основной группы β -дефензин-2 обнаружили во влагалище в 76,3 % случаев, в то время как у пациенток контрольной группы данный антимикробный пептид присутствовал только в 53,8 % смывов ($p=0,039$). Частота обнаружения во влагалищном содержимом изученных цитокинов основной и контрольной групп статистически значимо не различалась и составила 49,35 %, 54,55 %, 57,14 % соответственно для ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ . Обращает на себя внимание значительное увеличение противовоспалительного цитокина ИЛ-10, в отличие от провоспалительных ИЛ-6 и ИНФ- γ . Возможно, степень повышения уровней цитокинов определяет направление реализации иммунного ответа.

Таким образом, профилактическое назначение препаратов рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b беременным пациенткам с рецидивирующим бактериальным вагинозом приводит к росту содержания во влагалище β -дефензина-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИНФ- γ , что может свидетельствовать о влиянии препарата на ключевые звенья неспецифического иммунитета влагалища.

Эффективность профилактической терапии рецидивирующего БВ оценивалась на основании изучения частоты рецидивов заболевания, осложнений беременности, родов и послеродового периода. Как показал проведенный анализ, рецидивы БВ наблюдались в обеих группах женщин, но при этом частота рецидивов была статистически значима меньше в группе женщин, получавших Генферон Лайт (10,5 % и 30,8 % пациенток в основной и контрольной группах соответственно; $p=0,029$). При этом в контрольной группе женщин было зарегистрировано 15 эпизодов заболевания, у 3 пациенток имели место 2 рецидива БВ до срока родов. Анализ частоты обнаружения и концентрации антимикробного пептида и цитокинов показал значительное снижение показателей у пациенток с последующими рецидивами. Так HBD-2 обнаруживался только у 1 женщины в основной и у 6 в контрольной группах, что в целом составило 43,75 %. Частота встречаемости цитокинов также была значимо меньше у беременных женщин с повторными эпизодами после профилактического лечения (31,25 % для ИЛ-6, ИЛ-10 и 37,5 % для ИНФ- γ). Обращает на себя внимание низкие значения всех

показателей у данных пациенток. В большинстве случаев, как отдельно для основной и контрольной, так и в целом для обеих групп, медиана и ее нижний квартиль представляли нулевое значение с невысоким показателем верхнего квартиля (табл. 3).

Таблица 3

Содержание НВД-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИНФ- γ во влагалище у беременных женщин исследуемых групп с рецидивами БВ после профилактического лечения, Ме [25 %-75 %]

Показатели	Основная группа (n=4)	Контрольная группа (n=12)	Всего (n=16)
ИЛ-6, пг/мл	0 [0-0]	0 [0-5,2]	0 [0-3,6]
ИЛ-10, пг/мл	6,9 [0-29,5]	0 [0-11,9]	0 [0-18,7]
ИНФ- γ , пг/мл	0 [0-6,6]	0 [0-3,6]	0 [0-3,6]
НВД-2, пг/мл	0 [0-170,0]	109,0 [0-252,5]	0 [0-252,5]

На основании полученных данных можно сделать заключение, что профилактическое интравагинальное назначение интерферона альфа-2b по предложенной схеме позволяет уменьшить частоту рецидивирования БВ у беременных женщин, что может иметь значение для течения беременности.

Сравнительный анализ характера течения беременности и послеродового периода пациенток исследуемых групп представлен в табл. 4.

Таблица 4

Течение беременности и послеродового периода у беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом

Показатели	Основная группа (n=38)	Контрольная группа (n=39)	p
Угроза преждевременных родов	10 (26,3 %)	19 (48,7 %)	0,043
Преждевременные роды	4(10,5 %)	12 (30,8 %)	0,029
Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности	5 (13,2 %)	13 (33,3 %)	0,037
Послеродовый эндометрит	3 (7,9 %)	10 (25,6 %)	0,038

Как видно из табл. 4, у пациенток, не получавших лечение с использованием интерферона альфа-2b, статистически значимо чаще наблюдались такие осложнения, как

преждевременные роды и их угроза, преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности, послеродовой эндометрит, что позволяет сделать заключение об эффективности интерферонотерапии в профилактике акушерских осложнений у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом. При анализе встречаемости осложнений среди женщин с повторными эпизодами заболевания во втором и третьем триместрах беременности выявлена ассоциация между данными характеристиками. Практически у всех женщин с рецидивами (93,75 %) встречалось от двух до трех осложнений периода гестации или после родов. У 12 пациенток зарегистрирована угроза преждевременных родов, которая реализовалась в 10 случаях, и 1 дополнительный случай без предварительной угрозы. Диагноз преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности и послеродового эндометрита были поставлены у 4 женщин.

Заключение

Таким образом, применение препарата рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b по рекомендуемой нами схеме у беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом оказывает влияние на неспецифический иммунитет влагалища и способствует снижению частоты рецидивов заболевания и акушерских осложнений.

Список литературы

1. Бактериальная пленка при бактериальном вагинозе / Е.С. Березовская, И.О. Макаров, М.А. Гомберг, Е.И. Боровкова, Е.А. Чулкова, Л.А. Аракелян // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2013. – № 2. – С. 34-36.
2. Решетько О.В. Бактериальный вагиноз при беременности: современное состояние проблемы и значение фармакотерапии / О.В. Решетько, К.А. Луцевич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия: Научный журнал. – 2007. – Т. 9, No. 4. – С. 337-351.
3. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета / В.Н. Кокряков, Г.М. Алешина, О.В. Шамова, Д.С. Орлов, Ю.В. Андреева // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 149-160.
4. Шамова О.В. Молекулярно-клеточные основы реализации биологической активности антимикробных пептидов лейкоцитов [Текст]: дис. ... д-ра биол. наук: 14.03.03; 03.01.04 / Шамова Ольга Валерьевна; ФГБНУ "ИЭМ". – Санкт-Петербург, 2013. – 46 с.

5. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery / T.R. Das, S. Jahan, S.R. Begum, M.F. Akhtar // *Mymensingh Med.* – 2011. – Vol. 20. – P. 115–120.
6. Bals Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection // *Respir Res.* 2000, 1:141–150.
7. Correlation of bacterial vaginosis with preterm labour: a case control study / W. Nigeen, A.S. Bhat, K. Gulzar, S. Taing // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 1868-74.
8. 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(12). – P. 1989-99.
9. IL-10 inhibits while calcitriol reestablishes placental antimicrobial peptides gene expression / A. Olmos-Ortiz, N. Noyola-Martínez, D. Barrera, V. Zaga-Clavellina, E. Avila, A. Halhali, B. Biruete, F. Larrea, L. Díaz // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2015. – Vol. 148. – P. 187-93.
10. Persistent microbial dysbiosis in preterm premature rupture of membranes from onset until delivery / E.A. Baldwin, M. Walther-Antonio, A.M. MacLean, D.M. Gohl, K.B. Beckman, J. Chen et al. // *Peer J.* – 2015. – Vol. 3. – P. e1398.
11. Role of lactobacillus species in the intermediate vaginal flora in early pregnancy: a retrospective cohort study / A. Farr, H. Kiss, M. Hagmann, S. Machal, I. Holzer, V. Kueronya et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(12). – P. e0144181.
12. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity / J. Oppenheim, A. Biragyn, L. Kwak, D. Yang // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2003. – Vol. 62 (Suppl 2). – P. ii17-21.
13. Sialidase activity in aerobic vaginitis is equal to levels during bacterial vaginosis / C. Marconi, G.G. Donders, G. Bellen, D.R. Brown, C.M. Parada, M.G. Silva // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 167. – P. 205–209.
14. Yarbrough V.L. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications / V.L. Yarbrough, S. Winkle, M.M. Herbst-Kralovetz // *Hum Reprod Update.* – 2015. – Vol. 21(3). – P. 353-77.