

# Прегавидарная подготовка пациенток с бактериальным вагинозом и хронической генитальной герпетической инфекцией

У.В. Столярова<sup>1</sup>, И.Е. Рогожина<sup>1</sup>, Н.Ф. Хворостухина<sup>1</sup>, Д.А. Новичков<sup>1</sup>, О.С. Однокозова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

**Реферат. Введение.** Бактериальный вагиноз – один из наиболее распространенных видов инфекционной патологии половых органов женщин (10-70%), повышающий вероятность возникновения осложнений беременности, родов, что отражается и на здоровье новорожденных. Не менее важное значение в этиологии генитальной и акушерской патологии принадлежит вирусной инфекции. **Цель.** Оценка эффективности применения комбинированного препарата с интерфероном альфа-2b, метронидазолом и флуконазолом в комплексе традиционной терапии бактериального вагиноза в сочетании с рецидивирующим генитальным герпесом в программе прегавидарной подготовки. **Материал и методы.** В исследование включены 120 женщин в возрасте от 18 до 35 лет, страдающих рецидивирующим генитальным герпесом и бактериальным вагинозом, у которых после окончания курса предложенной терапии в течение 12 месяцев наступила беременность, завершившаяся рождением ребенка. В I группе (n=60) проводилась стандартная противовирусная терапия ацикловиром в дозе 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней и топическая – интерферон альфа-2b, метронидазол, флуконазол, интравагинально в течение 10 дней; во II группе (n=60) – аналогичная противовирусная терапия и свечи с клиндамицином в течение 3 дней. Программа обследования пациенток состояла из методов традиционной диагностики (микроскопия, pH-метрия отделяемого влагалища, выделение ДНК вируса), анкетирования. Дополнительно определяли концентрацию цитокинов в цервикальной слизи методом иммуноферментного анализа. Для статистической обработки использованы программы «Excel MS» и «Statistica 7.0». Статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ . **Результаты и их обсуждение.** Отмечена более высокая клиническая эффективность лечения в I группе в сравнении с данными II группы бактериального вагиноза: через 10 дней – в 2 раза, 30 дней – в 4,8 раза, 6 месяцев – в 4 раза; генитального герпеса, соответственно, в 1,8; 2,3; 2,6 раза, при достижении большего микробиологического эффекта спустя 6 месяцев в I группе: при бактериальном вагинозе – в 4,4 раза, герпесе – в 2,8 раза. Установлено более значимое снижение концентрации цитокинов на 10-й день терапии в I группе по отношению к показателям II группы (IL-10 – в 1,4 раза, IL-6 – в 3 раза, IL-1 $\beta$  – в 2 раза, TNF $\alpha$  – в 2,7 раза и IFN- $\gamma$  – в 1,8 раза) ( $p < 0,001$ ), с сохранением иммуномодулирующего эффекта в течение 30 дней. **Выводы.** Использование предложенного варианта прегавидарной подготовки способствует снижению риска обострения генитального герпеса при беременности в 3,8 раза ( $p < 0,001$ ), бактериального вагиноза – в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), в 4,9 раза реже выявлялись маркеры внутриутробной инфекции при ультразвуковом исследовании ( $p < 0,001$ ), что улучшает исходы беременности, повышая показатели здоровья новорожденных в 4,7 раза ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** прегавидарная подготовка, бактериальный вагиноз, рецидивирующая генитальная герпетическая инфекция, цитокины

**Для цитирования:** Столярова У.В., Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф., [и др.]. Прегавидарная подготовка пациенток с бактериальным вагинозом и хронической генитальной герпетической инфекцией // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 4. – С. 62–70. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(4).62-70.

## Preconception preparation of patients with bacterial vaginosis and chronic genital herpes infection

Ulyana V. Stolyarova<sup>1</sup>, Irina E. Rogozhina<sup>1</sup>, Natalia F. Khvorostukhina<sup>1</sup>, Denis A. Novichkov<sup>1</sup>, Oksana S. Odnokozova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russian Federation

**Abstract. Introduction.** Bacterial vaginosis is one of the most common types of infectious pathology of the female genital organs (10-70%), increasing the likelihood of complications during pregnancy and childbirth, which also affects the health of newborns. Viral infection is also a significant factor in the etiology of genital and obstetric disorders. **Aim.** To evaluate the effectiveness of using a combined drug with interferon alpha-2b, metronidazole, and fluconazole in conjunction with traditional comprehensive therapy of bacterial vaginosis combined with recurrent genital herpes in a pre-pregnancy preparation program. **Materials and Methods.** The study included 120 women aged 18 to 35 years suffering from recurrent genital herpes and bacterial vaginosis, who became pregnant within 12 months after completing the proposed therapy and gave birth. In Group I (n=60), standard antiviral therapy was used with acyclovir at a dose of 200 mg 5 times a day for a period of 5 days, along with the topical application of interferon alpha-2b, metronidazole, and fluconazole intravaginally for 10 days. In Group II (n=60), similar antiviral therapy was used, along with clindamycin suppositories for 3 days. The patient examination program included traditional diagnostic methods, such as microscopy, vaginal discharge pH measurement, and virus DNA detection, as well as questionnaires. Additionally, the concentration of cytokines in cervical mucus was tested using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). MS Excel and Statistica 7.0 software programs were used for statistical processing. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results and Discussion.** A higher clinical effectiveness of treatment of bacterial vaginosis was noted in Group I compared to Group II: 2 times higher after 10 days, 4.8 times higher after 30 days, and 4 times higher after 6 months; while for genital herpes, the respective figures were 1.8; 2.3; and 2.6 times higher. A greater microbiological effect was achieved after 6 months in Group I: 4.4 times higher for bacterial vaginosis and 2.8 times higher for herpes. A more significant decrease in cytokine concentration was established on the 10th day of therapy in Group I compared to the indicators of Group II (IL-10 was 1.4 times lower, IL-6 was 3 times lower, IL-1 $\beta$  was 2 times lower, TNF $\alpha$  was 2.7 times lower, and IFN- $\gamma$  was 1.8 times lower) ( $p < 0.001$ ), with the immunomodulatory effect persisting for 30 days. **Conclusions.** The use of the proposed pre-pregnancy preparation option contributes to reducing the risk of genital herpes exacerbation during pregnancy by 3.8 times ( $p < 0.001$ ), bacterial vaginosis by 1.9 times ( $p < 0.001$ ), and intrauterine infection markers were detected 4.9 times less often on ultrasound examination ( $p < 0.001$ ), which improves pregnancy outcomes, increasing newborn health indicators by 4.7 times ( $p < 0.001$ ).

**Keywords:** preconception preparation, bacterial vaginosis, recurrent genital herpes infection, cytokines.

**For citation:** Stolyarova, U.V.; Rogozhina, I.E.; Khvorostukhina, N.F.; et al. Preconception preparation of patients with bacterial vaginosis and chronic genital herpes infection. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (4), 62-70. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(4).62-70.

**Введение.** Бактериальный вагиноз относится к одним из наиболее распространенных видов инфекционной патологии половых органов женщин [1, 2, 3]. Частота бактериального вагиноза варьирует от 10-30% (среди беременных) до 30-70% (среди женщин с воспалительными заболеваниями половых путей в анамнезе) [4, 5, 6]. Нарушение микробиоты половых путей при бактериальном вагинозе является фактором риска последующего развития цервицита, эндометрита, сальпингоофорита и связанных с ними другими гинекологическими заболеваниями, повышающими вероятность возникновения осложнений беременности, родов, пуперперия, что отражается и на здоровье новорожденных [7, 8, 9].

Не менее важное значение в этиологии генитальной и акушерской патологии принадлежит вирусной инфекции [10, 11]. Согласно результатам сероэпидемиологических исследований антитела к вирусу простого герпеса выявляются у 70–100% населения [10, 12, 13]. Показатель заболеваемости генитальным герпесом в России варьирует от 0,1 до 17,2 случая на 100 тысяч населения, в зависимости от возрастной группы [14]. Особую опасность представляет заражение вирусом простого герпеса беременных, что нередко приводит к невынашиванию беременности, преждевременному разрыву плодных оболочек (ПРПО), внутриутробной инфекции плода, а также отдаленным последствиям для новорожденного [13, 15].

По данным литературы инфекционные заболевания при беременности служат причиной формирования фетоплацентарной недостаточности более, чем в 90% наблюдений, увеличивая риск мертворождений до 1/3 [11, 15, 16]. Однако следует признать, что, инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов смешанной этиологии представляют определенные трудности для лечения, так как зачастую протекают в латентной, малосимптомной или клинически невыраженной форме [17, 18, 19, 20]. В связи с этим, вопросы выбора оптимальных схем лечения генитального герпеса в период прегравидарной подготовки женщин, а также смешанных вульвовагинальных инфекций сохраняют свою актуальность до настоящего времени.

**Цель исследования.** Оценка эффективности применения комбинированного препарата

с интерфероном альфа-2b, метронидазолом и флуконазолом в комплексе традиционной терапии бактериального вагиноза в сочетании с рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ) в программе прегравидарной подготовки.

**Материал и методы исследования.** В исследование включены 120 женщин в возрасте от 18 до 35 лет, страдающих РГГ и бактериальным вагинозом, у которых, после окончания курса предложенной терапии в течение 12 месяцев наступила беременность, завершившаяся рождением ребенка. Все пациентки были разделены на две репрезентативные группы методом случайной выборки: I группа (основная) – 60 пациенток, которым проводилось комплексное лечение, включающее стандартную противовирусную терапию ацикловиром в дозе 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней [14] и топическая – интерферон альфа-2b, метронидазол и флуконазол, интравагинально в течение 10 дней; II группа – 60 пациенток, получавших аналогичную традиционную противовирусную терапию и свечи с клиндамицином 100 мг, во влагалище на ночь, 3 дня [21]. В обеих группах противовирусную терапию начинали во время обострения генитального герпеса одновременно с применением вагинальных свечей.

Критериями включения явились: возраст от 18 до 35 лет; диагностические критерии бактериального вагиноза и герпетической инфекции; отсутствие беременности на момент взятия в программу исследования и планирование беременности по окончании исследования; отказ от использования вагинальных препаратов или антибиотиков, выходящих за рамки исследования за 3 месяца до начала и во время проведения исследования; подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 и старше 35 лет; выявление лабораторных маркеров других урогенитальных инфекций; сопутствующая патология внутренних половых органов (миома матки, генитальный эндометриоз, новообразования яичников); тяжелые сопутствующие заболевания; отсутствие репродуктивных планов.

Всем женщинам проводилось стандартное обследование – первичное (до начала лечения) и в динамике: через 10, 30 дней и 6 месяцев от начала комплексной терапии. Помимо методов традиционной диагностики бактериального вагиноза (микроскопия и pH-метрия отделяемого

влагалища) использовалась панель «Фемофлор». Для выявления активности генитального герпеса применяли разновидность полимеразной цепной реакции (ПЦР) – метод Real-Time PCR (первично, через 30 дней и 6 месяцев) ввиду его высокой чувствительности (95–97%), специфичности (90–100%) и скорости проведения. Дополнительно определяли концентрацию цитокинов в цервикальной слизи (интерлейкинов (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, фактора некроза опухоли (TNF) $\alpha$ , интерферона (IFN) $\gamma$ ), методом иммуноферментного анализа (Caltag Laboratories, USA, ELISA). Анализ содержания цитокинов проводился трижды – исходно, через 10 дней и через месяц от начала терапии.

Оценка субъективных клинических проявлений герпетической инфекции основывалась на заполнении пациентками разработанной анкеты на каждом этапе обследования. Анкета включала возможные клинические симптомы генитального герпеса (жжение, зуд, боль и покалывание в области гениталий), где пациентка выражала субъективное мнение о выраженности симптома в баллах: 0 – отсутствие симптомов, 1 – умеренная симптоматика, 2 – выраженная. Объективные проявления герпетической инфекции (высыпания, пузырьки, язвы, налет, корочки) оценивались врачом при динамических осмотрах. Для динамического анализа клинической картины заболевания в группах использовалась суммарная интегральная субъективно-объективная балльная оценка: исходно – до лечения, через 10, 30 дней и через 6 месяцев от начала терапии.

В дальнейшем мы проанализировали особенности течения беременности и родов у всех пациенток, прошедших предложенную прегравидарную подготовку с оценкой следующих параметров: 1) обострение герпеса во время беременности, 2) обострение бактериального вагиноза, 3) ультразвуковые признаки инфекции во время беременности (изменение объема/ характера околоплодных вод, утолщение плаценты, появление кальцинатов, нарушение её структуры), 4) осложненные роды (преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), аномалии родовой деятельности, острый дистресс плода), 5) инфекции новорожденных.

Статистический анализ выполнен при помощи программ «Excel MS» и «Statistica 7.0» (Россия). Для проверки исходных данных использовали критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели представляли в виде средних арифметических значений (M) и стандартных отклонений (SD), номинальные данные – в виде абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Для сравнения средних значений применяли t-критерий Стьюдента, номинальных данных – критерий  $\chi^2$  Пирсона (статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ ). Оценка степени статистических различий между исследуемыми параметрами проведена на основании расчета показателей относительного риска (RR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

**Результаты и их обсуждение.** Динамика клинических симптомов бактериального вагиноза у пациенток обеих групп представлена в *таблице 1*.

Всех пациенток до начала терапии беспокоили выделения из влагалища с неприятным запахом. При микроскопии отделяемого влагалища «ключевые» клетки обнаружены у 54/60 (90%) – в I группе и у 55/60 (91,7%) – во II группе ( $\chi^2 = 0,10$ ,  $p = 0,75$ ), частота визуализации мелких коккобактерий и кокков в группах была идентична и составляла 16%, лактобактерии выявлялись у обследуемых лишь в единичных наблюдениях (1,7%), в то время, как доля представителей анаэробной флоры по результатам исходной микроскопии достигала в I группе – 49/60 (81,7%) и 50/60 (83,3%) ( $\chi^2 = 0,06$ ,  $p = 0,81$ ) – во II группе. Исходное значение pH влагалищных выделений у всех женщин в обеих группах превышало 4,5.

К 10-му дню терапии динамика клинических симптомов показала статистически значимое снижение частоты выявления всех исследуемых признаков в обеих группах (таблица 1). В то же время при сопоставлении показателей в динамике установлено, что на 10-й день лечения во II группе выделения из влагалища с неприятным запахом беспокоили пациенток в 2 раза чаще ( $p < 0,001$ ; RR 1,88 95%ДИ 1,36;2,61). Через 30 дней данные жалобы преобладали большая часть участниц II группы – почти в 5 раз превышая показатель I группы ( $p < 0,001$ ; RR 4,75 95%ДИ 2,42;9,31), а спустя 6 месяцев – в 4 раза ( $p < 0,001$ ; RR 3,64 95%ДИ 2,07;6,39) (таблица 1). Похожая ситуация прослежена и при сравнении других симптомов бактериального вагиноза в динамике. Частота обнаружения «ключевых клеток» на 10-й день комплексной терапии в I группе была ниже значения II группы в 2 раза ( $p < 0,001$ ; RR 2,11 95%ДИ 1,37;2,25), на 30-й день – в 3 раза ( $p < 0,001$ ; RR 3,11 95%ДИ 1,61;6,02), через 6 месяцев – в 4,4 раза ( $p < 0,001$ ; RR 4,43 95%ДИ 2,12;9,26). Риск появления возбудителей анаэробной микрофлоры в динамике снижался у женщин I группы в 1,5-1,6 раза: на 10-й день (RR 1,61 95%ДИ 1,01;2,57), 30-й день (RR 1,64 95%ДИ 0,94;2,88), через 6 месяцев (RR 1,55 95%ДИ 0,79;3,02), с установлением значимых различий показателей между группами только на 10-й день лечения ( $p = 0,04$ ). Вместе с тем вероятность восстановления лактобактерий в I группе повышалась, в сравнении с аналогичными показателями II группы, на 10-е сутки в 2,4 раза ( $p = 0,02$ ; RR 2,38 95%ДИ 1,13;5,00), через 30 дней – в 1,4 раза ( $p = 0,01$ ; RR 1,41 95%ДИ 1,09;1,82), с сохранением межгрупповой разницы значений – в 1,3 раза спустя 6 месяцев от начала лечебных мероприятий ( $p = 0,10$ ; RR 1,31 95%ДИ 0,95;1,81), что способствовало нормализации pH отделяемого влагалища у большего числа женщин I группы во все сроки обследования (таблица 1).

Полученные результаты демонстрируют статистически значимую разницу частоты купирования симптомов бактериального вагиноза в динамике лечения пациенток двух групп, что свидетельствует о более значимом клиническом эффекте комбинированного препарата с интерфероном альфа-2b, метронидазолом, флуконазолом и согласуется с данными, представленными другими исследователями [2, 12, 20, 22].

## Changes in the clinical symptoms of bacterial vaginosis in patients by groups

Симптомы	Динамика	I группа (n=60)	II группа (n=60)	$\chi^2$	p
Выделения с неприятным запахом	До лечения	60 (100%)	60 (100%)	NaN	1,0
	Через 10 дней	25 (41,7%)* p < 0,001	47 (78,3%)* p < 0,001	16,81	<0,001
	Через 30 дней	8 (13,3%)* p < 0,001	38 (63,3%)* p=0,07	31,73	<0,001
	Через 6 мес	11 (18,3%)* p=0,45	40 (66,7%)* p=0,70	28,68	<0,001
Наличие «ключевых клеток»	До лечения treatment	54 (90%)	55 (91,7%)	0,10	0,75
	Через 10 дней	18 (30%)* p < 0,001	38 (63,3%)* p < 0,001	13,39	<0,001
	Через 30 дней	9 (15%)* p=0,05	28 (46,7%)* p=0,07	14,11	<0,001
	Через 6 мес	7 (11,7%)* p=0,59	31 (51,7%)* p=0,58	22,18	<0,001
Наличие лактобактерий	До лечения	1 (1,7%)	1 (1,7%)	0,00	1,0
	Через 10 дней	19 (31,7%)* p < 0,001	8 (13,3%)* p=0,02	5,78	0,02
	Через 30 дней	48 (80%)* p < 0,001	34 (56,7%)* p < 0,001	7,55	0,01
	Через 6 мес	38 (63,3%)* p=0,04	29 (48,3%)* p=0,36	2,74	0,10
Наличие анаэробной микрофлоры	До лечения	49 (81,7%)	50 (83,3%)	0,06	0,81
	Через 10 дней	18 (30%)* p < 0,001	29 (48,3%)* p < 0,001	4,23	0,04
	Через 30 дней	14 (23,3%)* p=0,41	23 (38,3%)* p=0,27	3,17	0,08
	Через 6 мес	11 (18,3%)* p=0,50	17 (28,3%)* p=0,25	1,68	0,20
pH отделяемого влагалища >4,5	До лечения Before treatment	60 (100%)	60 (100%)	NaN	1,0
	Через 10 дней	10 (16,7%)* p < 0,001	21 (35%)* p < 0,001	5,26	0,02
	Через 30 дней	6 (10%)* p=0,46	18 (30%)* p=0,56	7,50	0,01
	Через 6 мес	3 (5%)* p=0,30	13 (21,7%)* p=0,30	7,21	0,01

Примечания: \* – статистически значимые различия по отношению к предыдущему показателю в группе.

Notes: \* – statistically significant differences in relation to the previous indicator in the group.

Исходные усредненные суммы баллов в группах при оценке клинических проявлений герпетической инфекции были сопоставимы (таблица 2).

Через 10 дней в обеих группах отмечено значимое снижение суммы баллов при отсутствии межгрупповой разницы полученных значений, что доказывает адекватность выбора противовирусной терапии. Однако, спустя 30 дней от начала лечения, во II группе зафиксировано существенное увеличение данного показателя по отношению к предыдущему – в 1,8 раза (p=0,02), а через 6 месяцев – еще в 1,6 раза (p<0,001), в то время как в I группе сумма балльной оценки повышалась незначительно и спустя 30 дней (p=0,31), и через 6 месяцев (p=0,05) (таблица 2). Данный факт можно объяснить фармакологическими свойствами комбинированного препарата с интерфероном альфа-2b, метронидазолом и флуконазолом, обладающим не только микробиологической эффективностью, но и способствующим

восстановлению естественного микробиоценоза влагалища, нормализации параметров местного иммунитета и повышению противовирусной резистентности [2, 23, 24].

Подтверждением данного факта стали полученные результаты наблюдения и обследования пациенток в динамике (через 30 дней и 6 месяцев). Обнаружено, что спустя 6 месяцев после проведенного лечения рецидив заболевания с возвращением прежней симптоматики по сумме баллов происходило в 2,6 раза чаще во II группе (6,8 – во II группе против 2,6 – в I) (таблица 2). Более того, большая доля случаев обнаружения вируса в I группе зафиксирована через 30 дней наблюдения, а спустя 6 месяцев частота его выявления значительно снижалась (рисунок 1).

По данным молекулярно-биологического исследования через 30 дней от начала комплексной терапии при проведении ПЦР-теста в I группе вирус

## Динамика клинических проявлений герпетической инфекции (суммарная балльная оценка клинических проявлений генитального герпеса)

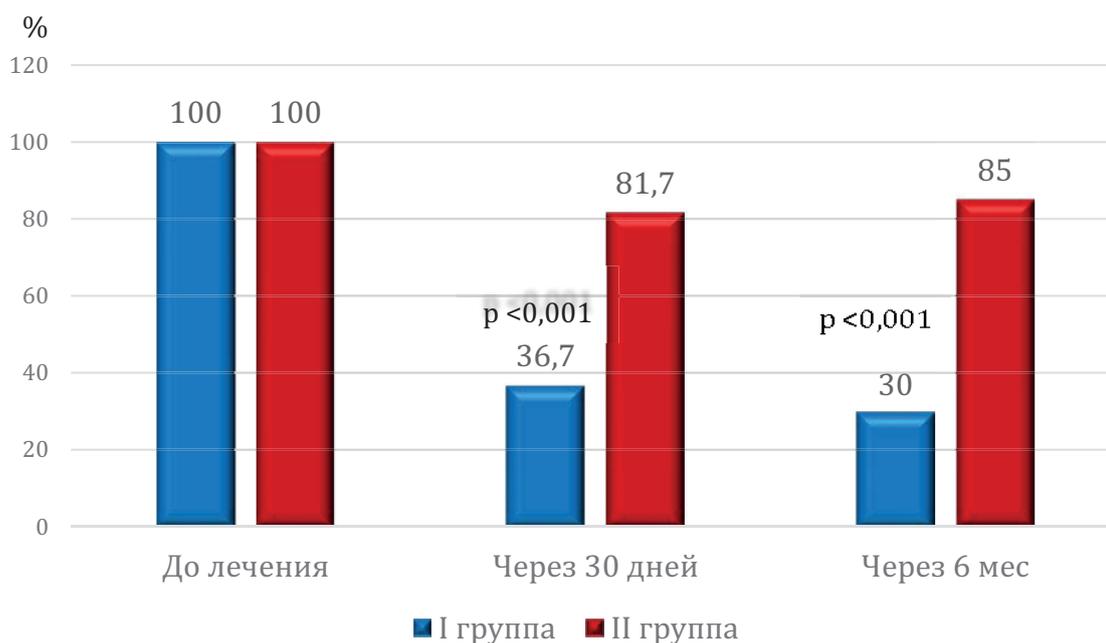
Table 2

Changes in the clinical manifestations of herpes infection (total score of the clinical manifestations of genital herpes)

Динамика	I группа (n=60)	II группа (n=60)	p
До лечения – M (SD)	8,4 (1,1)	8,4 (1,0)	1,0
Через 10 дней	1,3 (0,5) * p < 0,001	2,4 (0,7) * p < 0,001	0,20
Через 30 дней	1,9 (0,3) p=0,31	4,3 (0,4) * p=0,02	<0,001
Через 6 мес	2,6 (0,2) p=0,05	6,8 (0,3) * p < 0,001	<0,001

Примечания: \* – статистически значимые различия по отношению к предыдущему показателю в группе.

Notes: \* – statistically significant differences in relation to the previous indicator in the group

Рис. 1. Динамика обнаружения вируса при ПЦР-тестировании в группах  
Fig. 1. Changes in the virus detection in PCR testing

простого герпеса обнаружен у 22/60 (36,7%) больных, во II – 49/60 (81,7%) ( $\chi^2=25,15$ ,  $p<0,001$ ; RR 2,23 95%ДИ 1,56;3,17), а через 6 месяцев, соответственно, у 18/60 (30,0%) против 51/60 (85,0%) ( $\chi^2=37,14$ ,  $p<0,001$ ; RR 2,83 95%ДИ 1,90;4,23).

На основании вышеизложенного можно смело утверждать, что микробиологическая эффективность сочетанного применения ацикловира и препарата с интерфероном альфа-2b, метронидазолом и флуконазолом при лечении РГГ и бактериального вагиноза в 2,8 раза выше даже спустя 6 месяцев после проведенного курса терапии, что подтверждается публикациями отечественных и зарубежных авторов [5, 14, 24]. При этом необходимо отметить существующее мнение ученых о невозможности полной элиминации вируса простого герпеса на современном этапе [2, 10].

Дополнительное сравнительное изучение локальных цитокинов в цервикальной слизи в группах участниц в процессе лечения позволило убедиться

в наличии позитивного иммунологического эффекта предложенного варианта лечения. Исходные параметры всех исследуемых цитокинов в обеих группах были сопоставимы (таблица 3). На фоне лечения через 10 дней в группах участниц прослежено значимое уменьшение концентрации противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, что объясняется проведением противовирусной терапии, направленной на подавление размножения вируса и снижение вирусной нагрузки, способствующим уменьшению воспалительной реакции организма.

Однако, на 10-й день комплексной терапии, уровень IL-10 в I группе было ниже аналогичного показателя II группы в 1,4 раза, IL-6 – в 3 раза, IL-1 $\beta$  – в 2 раза, TNF $\alpha$  – в 2,7 раза и IFN- $\gamma$  – в 1,8 раза ( $p<0,001$ ). Через 30 дней в I группе наблюдалось дальнейшее уменьшение содержания цитокинов, с установлением статистических различий с предыдущим усредненным параметром (через 10 дней), только при сравнении IL-10 и IFN- $\gamma$  (таблица 3).

## Динамика содержания цитокинов в вагинальной слизи в группах

Table 3

## Changes in cytokines contained in vaginal mucus, by groups

Вид цитокина	Динамика	I группа (n=60)	II группа (n=60)	p
IL-10 (пг/мл)	До лечения	54,0 (2,7)	55,2 (3,1)	0,77
	Через 10 дней	21,8 (1,4) * p < 0,001	30,1 (1,6) * p < 0,001	< 0,001
	Через 30 дней	18,9 (0,6) * p=0,01	35,7 (1,3) * p=0,01	< 0,001
IL-6 (пг/мл)	До лечения	89,2 (3,3)	88,6 (4,0)	0,91
	Через 10 дней	19,8 (1,2) * p < 0,001	59,2 (2,8) * p < 0,001	< 0,001
	Через 30 дней	22,9 (1,7) p=0,14	65,7 (3,4) p=0,14	< 0,001
IL-1β (пг/мл)	До лечения	129,6 (7,5)	132,0 (8,1)	0,83
	Через 10 дней	31,0 (2,5) * p < 0,001	62,0 (3,7) * p < 0,001	< 0,001
	Через 30 дней	35,0 (2,8) p=0,29	92,0 (4,6) * p < 0,001	< 0,001
TNFα (пг/мл)	До лечения	134,5 (8,9)	133,9 (7,5)	0,96
	Через 10 дней	20,2 (1,6) * p < 0,001	53,6 (2,4) * p < 0,001	< 0,001
	Через 30 дней	23,2 (1,7) p=0,14	56,5 (2,9) p=0,44	< 0,001
IFN-γ (пг/мл)	До лечения	52,6 (2,5)	52,4 (2,2)	0,95
	Через 10 дней	22,2 (1,0) * p < 0,001	39,6 (1,3) * p < 0,001	< 0,001
	Через 30 дней	19,0 (0,4) * p=0,004	40,5 (2,6) p=0,76	< 0,001

Примечания: \* – статистически значимые различия по отношению к предыдущему показателю в группе.

Notes: \* – statistically significant differences in relation to the previous indicator in the group

В то же время во II группе спустя 30 дней от начала лечения выявлено некоторое увеличение параметров локального иммунного статуса, более значимое при определении в динамике концентрации IL-1β (p<0,001) (таблица 3). При этом во все сроки динамического обследования пациенток полученные средние значения цитокинов во II группе были значительно выше аналогичных показателей I группы, что свидетельствует о потенцирующем противовоспалительном и иммуномодулирующем эффектах комбинированного препарата с интерфероном альфа-2b, метронидазолом и флуконазолом в комплексе лечения больных с РГГ в сочетании с бактериальным вагинозом.

При динамическом наблюдении за участницами, включенными в исследование, факт успешной реализации репродуктивных планов зафиксирован у всех женщин в последующие 12 месяцев после лечения РГГ и бактериального вагиноза. Вместе с тем, сравнительный анализ особенностей течения и исходов беременностей в группах показал (рисунок 2), что у респонденток I группы в период гестации реже диагностировались по отношению к подобному показателю II группы обострения генитального герпеса – в 3,8 раза (χ<sup>2</sup>=16,42, p<0,001; RR 3,86 95%ДИ 1,82;8,17), бактериального вагиноза – в 1,9 раза (χ<sup>2</sup>=21,10, p<0,001; RR 1,89 95%ДИ 1,40;2,55), ультразвуковые маркеры внутриутробной

инфекции – в 4,9 раза (χ<sup>2</sup>=27,01, p<0,001; RR 4,86 95%ДИ 2,34;10,09).

Осложненные роды с ПРПО, аномалиями родовой деятельности и острым дистрессом плода чаще регистрировались во II группе – в 1,9 раза (χ<sup>2</sup>=3,68, p=0,06; RR 1,90 95%ДИ 0,97;3,74), при отсутствии статистической разницы показателей. В то же время, частота выявления признаков реализации внутриамниотической инфекции у новорожденных (рисунок 2) была значительно ниже в I группе – в 4,7 раза (χ<sup>2</sup>=25,35, p<0,001; RR 4,71 95%ДИ 2,27;9,81), что также доказывает большую эффективность предложенного варианта лечения РГГ в сочетании с бактериальным вагинозом на этапе прегравидарной подготовки.

#### Выводы.

1. Применение комбинированного препарата с интерфероном альфа-2b, метронидазолом и флуконазолом в комплексе системной противовирусной терапии позволяет повысить клиническую эффективность (через 30 дней) лечения бактериального вагиноза – в 4,8 раза, РГГ – в 2,3 раза, микробиологическую (спустя 6 месяцев) – в 4,4 и 2,8 раза, соответственно, уменьшить концентрацию цитокинов цервикальной слизи (IL-10 – в 1,4 раза, IL-6 – в 3 раза, IL-1β – в 2 раза, TNFα – в 2,7 раза и IFN-γ – в 1,8 раза) на 10-й день терапии (p<0,001), с сохранением иммуномодулирующего эффекта в течение 30 дней.

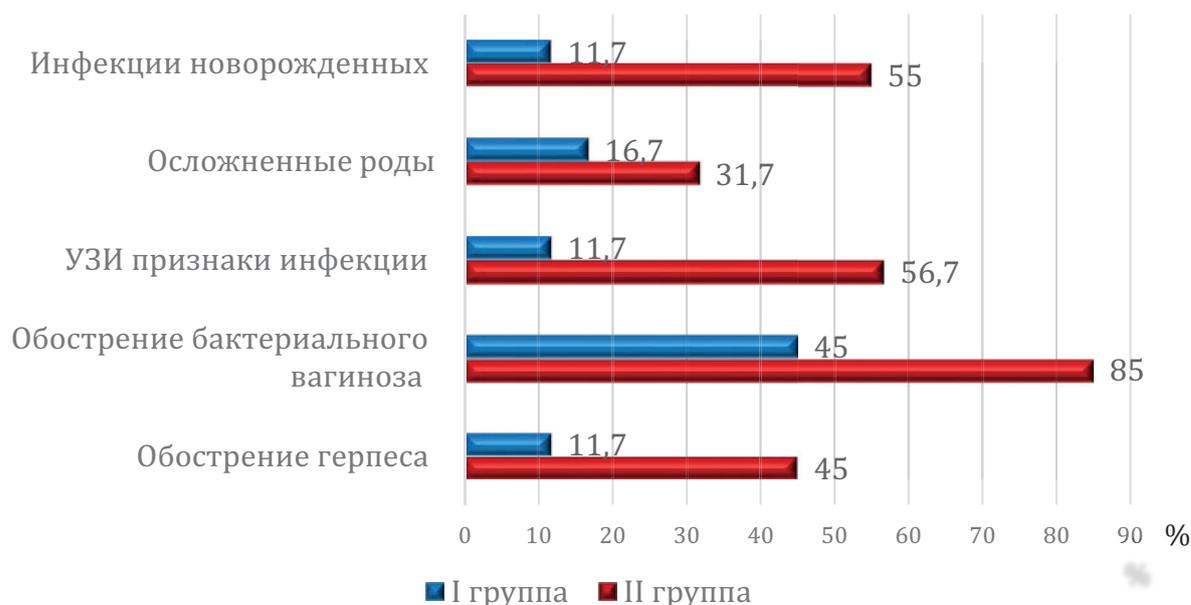


Рис. 2. Анализ течения беременности и родов у пациенток в группах  
 Fig. 2. Analysis of the course of pregnancy and childbirth in patients by groups

2. Использование предложенного варианта прегравидарной подготовки способствует снижению риска обострения генитального герпеса при беременности в 3,8 раза ( $p < 0,001$ ), бактериального вагиноза – в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), в 4,9 раза реже выявлялись маркеры внутриутробной инфекции при ультразвуковом исследовании ( $p < 0,001$ ), что улучшает исходы беременности, повышая показатели здоровья новорожденных в 4,7 раза ( $p < 0,001$ ).

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дикке Г.Б., Баранов И.И., Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз: парадокс XXI века // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9, № 4(34). – С. 52-62.  
 Dikke GB, Baranov II, Bayramova GR. Bakterial'ny'j vaginoz: paradoks XXI veka [Bacterial vaginosis: paradox of the XXI century]. Akusherstvo i ginekologiya; Novosti; Mneniya; Obuchenie [Obstetrics and gynecology; News; Views; Education]. 2021; 9 (4(34)): 52-62. (In Russ.). DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-52-62
2. Sousa LGV, Pereira SA, Cerca N. Fighting polymicrobial biofilms in bacterial vaginosis. Microb Biotechnol. 2023; 16(7): 1423-1437.  
 DOI: 10.1111/1751-7915.14261
3. Abou Chacra L, Ly C, Hammoud A, et al. Relationship between Bacterial Vaginosis and Sexually Transmitted Infections: Coincidence, Consequence or Co-Transmission? Microorganisms. 2023; 11(10): 2470.  
 DOI: 10.3390/microorganisms11102470

4. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. Front Cell Infect Microbiol. 2021; 11: 631972.  
 DOI: 10.3389/fcimb.2021.631972
5. Ahmed M, Admassu Ayana D, Abate D. Bacterial Vaginosis and Associated Factors Among Pregnant Women Attending Antenatal Care in Harar City, Eastern Ethiopia. Infect Drug Resist. 2022; 15: 3077-3086.  
 DOI: 10.2147/IDR.S364229
6. Островская А.Е., Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н., Василевич Л.К. Бактериологический пейзаж и инфекционный скрининг при миоме матки, осложненной геморрагическим синдромом // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 81, № 2.1. – С.108-115.  
 Ostrovskaya AE, Khvorostukhina NF, Stepanova NN, Vasilevich LK. Bakteriologicheskij pejzazh i infekcionny'j skрининг pri miome matki, oslozhennoj gemorragicheskim sindromom [Bacteriological landscape and infectious screening with uterine fibroids complicated by hemorrhagic syndrome]. Vrach-aspirant [Postgraduate Doctor]. 2017; 81 (2.1): 108–115. (In Russ.).  
 Режим доступа [URL]: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28843118>
7. Хворостухина Н.Ф., Михеева Ю.В., Новичков Д.А., [и др.]. Анализ причин рецидивирования эктопии шейки матки после коагуляции // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-3. – С. 562-566.  
 Khvorostukhina NF, Mikheeva YV, Novichkov DA, et al. Analiz prichin recidivirovaniya e'ktopii shejki matki posle koagulyacii [Analysis of causes of relapse of cervix ectopia after coagulation]. Fundamental'ny'e issledovaniya [Fundamental research]. 2014; 10-3: 562-566. (In Russ.).  
 Режим доступа [URL]: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22270960>
8. Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н., Новичков Д.А., Силкина А.А. Особенности течения пuerперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком // Медицинский совет. – 2021. – № 3. – С.82-88.  
 Khvorostukhina NF, Stepanova NN, Novichkov DA, Silkina AA. Osobennosti techeniya pue'rperiya pri prezhdevremenny'x rodax s dlitel'ny'm bezvodny'm promezhutkom [Features of the course of puerperium in

- preterm birth with a long anhydrous interval]. *Medicinskij sovet [Medical Council]*. 2021; 3: 82-88. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-3-82-88
9. Хворостухина Н.Ф., Бахмач В.О., Трушина О.В., [и др.]. Факторы риска родового травматизма шейки матки при срочных родах, осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2024. – Т. 24, № 1. – С. 61-68. Khvorostukhina NF, Bakhmach VO, Trushina OV, et al. Faktory` riska rodovogo travmatizma shejki matki pri srochny`x rodax, oslozhnenny`x prezhdevremenny`m razryv`vom plodny`x obolochek [Risk factors of labor traumatism of the cervix in term labor complicated by premature rupture of the fetal membranes]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa [Russian bulletin of obstetrician-gynecologist]*. 2024; 24(1): 61-68. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20242401161
  10. Alareeki A, Osman AMM, Khandakji MN, et al. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Europe: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *Lancet Reg Health Eur*. 2022; 25: 100558. DOI: 10.1016/j.lanepe.2022.100558
  11. Романовская А.В., Давыдов А.И., Хворостухина Н.Ф., [и др.]. Фетоплацентарная недостаточность и сроки ее коррекции у беременных с гриппом // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 41-44. Romanovskaya AV, Davydov AI, Khvorostukhina NF, et al. Fetoplacentalnaya nedostatochnost` i sroki ee korrekcii u beremenny`x s grippom [Fetoplacental insufficiency and terms of its management in pregnant women with influenza]. *Voprosy` ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, obstetrics and perinatology]*. 2018; 17(3): 41-44. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-41-44
  12. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021; 70(4): 1-187. DOI: 10.15585/mmwr.rr7004a1
  13. Пшеничная Н.Ю., Романова Е.Б., Твердохлебова Т.И., [и др.]. Клинико-патогенетические аспекты генитальной герпетической инфекции // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 97-101. Pshenichnaya NYu, Romanova EB, Tverdokhlebova TI, et al. Kliniko-patogeneticheskie aspekty` genital'noj gerpeticheskoy infekcii [Clinical and pathogenetic aspects of genital herpetic infection]. *Epidemiologiya i infekcionny`e bolezni: Aktual'ny`e voprosy` [Epidemiology and infectious diseases: Current items]*. 2024; 14(1): 97-101. (In Russ.). DOI: 10.18565/epidem.2024.14.1.97-101
  14. Минздрав России. Клинические рекомендации «Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция». – Москва, 2024. – 50 с. Minzdrav Rossii [Ministry of Health of the Russian Federation]. *Klinicheskiye rekomendatsii «Anogenital'naya gerpeticheskaya virusnaya infektsiya» [Clinical guidelines "Anogenital herpes viral infection"]*. Moskva [Moscow]. 2024; 50 p. Режим доступа [URL]: [https://roag-portal.ru/recommendations\\_gynecology](https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology)
  15. Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin/ACOG Practice Bulletin, Number 220. *Obstet Gynecol*. 2020; 135 (5): e193-e202. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003840
  16. Хворостухина Н.Ф., Плеханов А.А., Новичков Д.А., [и др.]. Эндотоксикоз и плацентарная дисфункция при остром пиелонефрите у беременных // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 22-27. Khvorostukhina NF, Plekhanov AA, Novichkov DA, et al. E`ndotoksikoz i placentalnaya disfunkciya pri ostrom pielonefrite u beremenny`x [Endotoxemia and placental dysfunction in pregnant women with acute pyelonephritis]. *Voprosy` ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, obstetrics and perinatology]*. 2020; 19(6): 22-27. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-22-27
  17. Кира Е.Ф., Расторгуева Л.И., Халтурина Ю.В., Пушкина В.В. Инфекции влагалища. Двухэтапный метод лечения // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 4. – С. 201-209. Hra EF, Rastorgueva LI, Khalturina YuV, Pushkina VV. Infekcii vlagalishha. Dvuxetapny`j metod lecheniya [Vaginal infections. Two-step treatment]. *Akusherstvo i ginekologiya [Akusherstvo i ginekologiya]*. 2020; 4: 201-209. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.4.201-208
  18. Lee SWH, Gottlieb SL, Chaiyakunapruk N. Healthcare resource utilisation pattern and costs associated with herpes simplex virus diagnosis and management: a systematic review. *BMJ Open*. 2022; 12(1): e049618. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049618
  19. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Шматкова А.С., Ковалева Т.Д. Проблемы диагностики и профилактики рецидивов при хронических цервицитах и вагинитах // *Доктор.Ру*. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 57-62. Pestrikova TYu, Yurasova EA, Shmatkova AS, Kovaleva TD. Problemy` diagnostiki i profilaktiki recidivov pri khronicheskix cervicitax i vaginitax [Difficulties in diagnosing and preventing recurrence of chronic cervicitis and vaginitis]. *Doktor Ru [Doctor Ru]*. 2020; 19(6): 57-62. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-57-62
  20. Smagulova AA, Khismetova ZA, Kamaliyeva AK, Sagdatbek NS. Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis: choice of an effective therapy method. *Review. Science & Healthcare*. 2022; 24 (4): 216-223. DOI: 10.34689/SH.2022.24.4.026
  21. Минздрав России. Клинические рекомендации «Бактериальный вагиноз». – 2022. – 16 с. Minzdrav Rossii [Ministry of Health of the Russian Federation]. *Klinicheskiye rekomendatsii «Bakterial'ny`j vaginnoz» [Clinical guidelines «Bacterial vaginosis»]*. 2022: 16 p. (In Russ.). Режим доступа [URL]: [https://gkb8.ru/userfiles/video/123/%D0%9A%D0%A0/\\_%20-%20Copy%20.pdf](https://gkb8.ru/userfiles/video/123/%D0%9A%D0%A0/_%20-%20Copy%20.pdf)
  22. Бойко Е.Л., Малышкина А.И. Опыт использования комбинированного лекарственного препарата Вагиферон® для местного применения у небеременных женщин // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2017. – № 1(18). – С. 57-64. Boyko EL, Malyshkina AI. Opy`t ispol`zovaniya kombinirovannogo lekarstvennogo preparata Vagiferon® dlya mestnogo primeneniya u neberemenny`x zhenshhin [Experience of the combined medication Vagiferon® in non-pregnant women]. *Infekcionny`e bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious diseases: news, views, education]*. 2017; 1(18): 57-64. (In Russ.). Режим доступа [URL]: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28825475>
  23. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Кривчик Г.В., [и др.]. Оценка эффективности лечения женщин с высоким риском рецидивов смешанных вагинитов // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2023. – Т. 11, № 4(42). – С. 14-20.

Kravchenko EN, Kuklina LV, Krivchik GV, et al. Ocenka e`ffektivnosti lecheniya zhenshchin s vy`sokim riskom recidivov smeshanny`x vaginitov [Assessment of treatment effectiveness in women at high relapse risk for mixed vaginitis]. Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie [Obstetrics and gynecology. News. Views. Education]. 2023; 11(4(42)): 14-20. (In Russ.). DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-4-14-20

24. Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В., Куклина Л.В., [и др.]. Эффективность комбинированного препарата интерферона альфа-2b, метронидазола и флуконазола в терапии вагинальных инфекций // Акушерство и гине-

кология. Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 11, № 2(40). – С. 28-34.

Kravchenko EN, Krivchik GV, Kuklina LV, et al. E`ffektivnost` kombinirovannogo preparata interferona al`fa-2b, metronidazola i flukonazola v terapii vaginal`ny`x infekcij [The effectiveness of the combined medicine interferon alpha-2b + metronidazole + fluconazole in the treatment of vaginal infections]. Akusherstvo i ginekologiya; Novosti; Mneniya; Obuchenie [Obstetrics and gynecology; News; Views; Education]. 2023; 11(2(40)): 28-34. (In Russ.). DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-2-28-34

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**СТОЛЯРОВА УЛЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-7684-1584, SCOPUS Author ID: 57836087500, канд. мед. наук, доцент, e-mail: stolyarova.ulyana@yandex.ru;

доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

**РОГОЖИНА ИРИНА ЕВГЕНЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7200-5068, SCOPUS Author ID: 56989714200, докт. мед. наук, профессор, e-mail: itg.r@yandex.ru;

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

**ХВОРОСТУХИНА НАТАЛИЯ ФЕДОРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5864-3397, SCOPUS Author ID: 56801899300, докт. мед. наук, профессор, e-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru;

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. (Автор, ответственный за переписку).

**НОВИЧКОВ ДЕНИС АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-6945-835X, канд. мед. наук, доцент, e-mail: dnovichkov@mail.ru; доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

**ОДНОКОЗОВА ОКСАНА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8092-020X, канд. мед. наук, e-mail: oxano4ka5@mail.ru; доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

#### **ABOUT THE AUTHORS:**

**ULYANA V. STOLYAROVA**, ORCID ID: 0000-0001-7684-1584, SCOPUS Author ID: 57836087500, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: stolyarova.ulyana@yandex.ru; Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia.

**IRINA E. ROGOZHINA**, ORCID ID: 0000-0002-7200-5068, SCOPUS Author ID: 56989714200, Dr. sc. med, Professor, e-mail: itg.r@yandex.ru; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia.

**NATALIA F. KHVOROSTUKHINA**, ORCID ID: 0000-0002-5864-3397, SCOPUS Author ID: 56801899300, Dr. sc. med, Professor, e-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel.: +7 927 277 79-35 (Corresponding Author).

**DENIS A. NOVICHKOV**, ORCID ID: 0000-0001-6945-835X, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: dnovichkov@mail.ru; Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia.

**OKSANA S. ODNOKOZOVA**, ORCID ID: 0000-0001-8092-020X, Cand. sc. med., e-mail: oxano4ka5@mail.ru; Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia.