

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 3

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 3

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Профилактика преждевременных родов у пациенток с бактериальным вагинозом с использованием комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов

А.А. Суханов^{1,2}, Г.Б. Дикке³, И.И. Кукарская^{1,2}, Н.В. Шилова⁴

¹ГБУЗ Тюменской области «Перинатальный центр»; Россия, 625002 Тюмень, ул. Даудельная, д. 1;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 625013 Тюмень, ул. Пермькова, д. 10;

³ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»; Россия, 190013 Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М;

⁴ООО «Ген-лаб»; Россия, 107078 Москва, ул. Каланчевская, д. 31, стр. 4

Для контактов: Антон Александрович Суханов, e-mail: such-anton@yandex.ru

Резюме

Введение. Распространенность бактериального вагиноза (БВ) составляет 23–29 %. БВ у беременных является известным фактором риска преждевременных родов (ПР) с увеличением их частоты в 2,9 раза. Лечение БВ антибиотиками не снижает частоту ПР, что делает актуальным поиск других средств.

Цель: оценить эффективность лечения, включающего антибактериальную терапию и комплекс природных антимикробных пептидов и цитокинов, для снижения частоты ПР у беременных с БВ.

Материал и методы. Выполнено проспективное открытое сравнительное когортное исследование в параллельных группах. Обследована 101 беременная: группа I (n = 69) получала метронидазол, табл. 500 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней и комплекс природных антимикробных пептидов и цитокинов (Суперлимф®) суппозитории по 25 ЕД 1 раз в день вагинально вечером в течение 20 дней; группа II (n = 32) получала только метронидазол (по той же схеме). Методы обследования включали клинические, принятые в акушерстве, и лабораторные исследования – микроскопия мазков влагалищного содержимого, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени.

Результаты. Частота ПР (в сроки 24⁰–36⁶ нед.) у пациенток группы I была статистически значимо ниже, чем в группе II и составила 2,9 % против 21,9 % соответственно (p = 0,004) с уменьшением риска ПР в 8 раз (относительный риск (ОР) = 0,13; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,03–0,60), при этом доля беременных с высоким риском (ПР в анамнезе) и частота ПР у них была сопоставима (p = 0,39) и не отличалась от беременных без ПР в анамнезе. Микробиологического выздоровления после лечения БВ по данным ПЦР в реальном времени удалось добиться у 85,5 % пациенток группы I против 56,3 % в группе II (ОР = 1,52; 95 % ДИ = 1,10–2,10; p = 0,002). Персистенция анаэробной флоры после лечения была значимо ниже в группе I по сравнению с группой II – 7,2 % против 34,4 % (p < 0,001) с риском ПР ниже в 5 раз (ОР = 0,21; 95 % ДИ = 0,08–0,56). Прекращение выделения вирусов от числа пациенток с исходным вирусовыделением было достигнуто у 94,6 % против 8,3 % пациенток соответственно со снижением риска в 50 раз (ОР = 0,02; 95 % ДИ = 0,005–0,08; p < 0,001). Количество новорожденных с массой тела менее 2500 г было существенно меньше у пациенток, получавших Суперлимф® – 2,9 % против 15,6 % среди тех, кто его не применял (p = 0,03), при этом риск рождения маловесных детей был в 6 раз меньше (ОР = 0,16; 95 % ДИ = 0,03–0,88). Состояние детей при рождении по шкале Апгар было сопоставимым.

Заключение. Применение комплекса Суперлимф® (25 ЕД вагинально 1 раз в день № 20) наряду с антибиотиком метронидазол внутрь у беременных с БВ способствует снижению частоты ПР в сроки 24⁰–36⁶ нед до 2,9 % со снижением риска ПР, превосходящим антибактериальную терапию в 8 раз, в том числе у пациенток с ПР в анамнезе.

Ключевые слова: беременность, бактериальный вагиноз, преждевременные роды, ПР, комплекс природных антимикробных пептидов и цитокинов, Суперлимф®

Для цитирования: Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И., Шилова Н.В. Профилактика преждевременных родов у пациенток с бактериальным вагинозом с использованием комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(3):300–315. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.531>.

Prevention of premature birth in female patients with bacterial vaginosis using a complex of natural antimicrobial peptides and cytokines

Anton A. Sukhanov^{1,2}, Galina B. Dikke³, Irina I. Kukarskaya^{1,2}, Natalya V. Shilova⁴

¹Tyumen Region Perinatal Center; 1 Daudelnaya Str., Tyumen 625002, Russia;

²Tyumen State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
10 Permyakov Str., Tyumen 625013, Russia;

³Inozemtsev Academy of Medical Education; 22 Liter M, Moskovskiy Avenue, Saint Petersburg 190013, Russia;

⁴Gen-lab Ltd; 31 bldg. 4, Kalanchevskaya Str., Moscow 107078, Russia

Corresponding author: Anton A. Sukhanov, e-mail: such-anton@yandex.ru

Abstract

Introduction. The prevalence of bacterial vaginosis (BV) comprises 23–29 %, which in pregnant women is a known risk factor for premature birth (PB) that rates increases by 2.9-fold. BV treatment with antibiotics has no effect PB incidence, therefore stressing a need to search for alternative remedies.

Aim: to evaluate the effectiveness of treatment, including antibacterial therapy and a complex preparation containing natural antimicrobial peptides and cytokines, to reduce the incidence of birth defects in pregnant women with BV.

Materials and Methods. Design: a prospective open comparative cohort study in parallel groups was conducted with 101 pregnant women: Group I (n = 69) received the antibiotic Metronidazole, 500 mg tablets orally twice a day for 7 days, and a complex preparation containing exogenous natural antimicrobial peptides and cytokines (Superlymph[®]) suppositories per 25 IU once a day vaginally in the evening for 20 days; Group II (n = 32) received Metronidazole alone (the same regimen). Patient examination was carried out using approaches included clinical methods, accepted in obstetrics, and laboratory tests – microscopy of vaginal content smears, real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. The PB (within 24⁰–36⁶ weeks) incidence in Group I was significantly lower than in Group II and comprised 2.9 % vs. 21.9 %, respectively (p = 0.004), with an 8-fold decline in developing PB risk (relative risk (RR) = 0.13; 95 % confidence interval (CI) = 0.03–0.60), whereas inter-group percentage of pregnant women with high risk (PB history) was comparable (p = 0.39) so that PB incidence did not differ from pregnant women without former PB. Microbiological recovery after treatment for BV was achieved in 85.5 % of patients from Group I vs. 56.3 % in Group II (RR = 1.52; 95 % CI = 1.10–2.10; p = 0.002) based on real-time PCR data. The persistence of anaerobic flora after treatment was significantly lower in Group I vs. Group II reaching 7.2 and 34.4 % (p < 0.001), respectively, with a 5-fold lower PB risk (RR = 0.21; 95 % CI = 0.08–0.56). Cessation of viral shedding compared to the number of patients with initial viral shedding was achieved in 94.6 % vs. 8.3 % of patients, respectively, with a 50-fold decline in risk (RR = 0.02; 95 % CI = 0.005–0.08; p < 0.001). The number of newborns weighing less than 2500 g was significantly lower from paired mothers who received Superlymph[®] + Metronidazole comprising 2.9 % vs. 15.6 % treated with Metronidazole alone (p = 0.03), whereas a risk of low birth weight neonates was decreased by 6-fold (RR = 0.16; 95 % CI = 0.03–0.88). The condition of the neonates assessed by birth Apgar score was comparable.

Conclusion. The use of a complex preparation Superlymph[®] (suppositories per 25 IU once an day vaginally, for 20 days) along with oral antibiotic Metronidazole in pregnant women with BV facilitates a decline in PB incidence down to 2.9 % at gestational age of 24⁰–36⁶ weeks lowering a risk of PB exceeding that of antibacterial therapy by 8-fold, including patients with former PB.

Keywords: pregnancy, bacterial vaginosis, BV, premature birth, PB, complex of natural antimicrobial peptides and cytokines, Superlymph[®]

For citation: Sukhanov A.A., Dikke G.B., Kukarskaya I.I., Shilova N.V. Prevention of premature birth in female patients with bacterial vaginosis using a complex of natural antimicrobial peptides and cytokines. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(3):300–315. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.531>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Чаще всего причиной преждевременных родов (ПР) является инфекция.
- ▶ Нарушение микробиоценоза встречается у трети женщин во время беременности.
- ▶ Лечение нарушений микрофлоры влагалища во время беременности чаще всего антибактериальное.

Что нового дает статья?

- ▶ Показана взаимосвязь риска ПР и комплексного лечения бактериального вагиноза с помощью антимикробных пептидов и цитокинов.
- ▶ Доказано отсутствие рецидива во время беременности при комплексном лечении вагиноза у беременных.
- ▶ Доказано отсутствие отрицательного влияния комплексного лечения во время беременности на состояние новорожденного.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Снижение риска ПР в общей структуре родов и рецидивов бактериального вагиноза во время беременности.
- ▶ При снижении частоты ПР ожидается уменьшение материальных затрат и психологических нарушений у супружеских пар.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Most often, premature birth (PB) is caused by an infection.
- ▶ Altered microbiome is observed in one third of pregnant women.
- ▶ Treatment of vaginal dysbiosis during pregnancy most often relies on antibacterial agents.

What are the new findings?

- ▶ The relationship between PB risk and the combination treatment of bacterial vaginosis using antimicrobial peptides and cytokines has been shown.
- ▶ No recurrent vaginosis was found in pregnant women after combination treatment.
- ▶ A combination treatment was proved to lack any negative effect on neonates' condition.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Reducing risk and recurrence of bacterial vaginosis during pregnancy.
- ▶ With a decrease in the frequency of PB, a decrease in material costs and psychological costs of disorders in married couples is expected.

Введение / Introduction

Распространенность бактериального вагиноза (БВ) варьирует от 20 до 60 % и зависит от географических, расовых и этнических различий исследуемой популяции и использованных критериев верификации диагноза [1]. По данным систематического обзора и метаанализа, БВ является наиболее распространенной формой нарушений вагинальной среды у женщин репродуктивного возраста – в общемировом масштабе она составляет 23–29 % [2]. Сведения о распространенности БВ в Российской Федерации (РФ) ограничены. Так, по данным Центрального НИИ эпидемиологии, у субъективно асимптомных пациенток БВ выявлен у 31 % [3], в популяционном исследовании среди коренных народов Севера ханты и манси – у 7 % [4], а у женщин, проживающих в Республике Дагестан, – у 53 % [5].

Среди беременных распространенность БВ такая же, как и у небеременных и варьирует от 12 до 49 % [2]. Во время беременности у пациенток с БВ нередко возникают акушерские осложнения, в частности, самопроизвольные выкидыши (СПВ, отношение шансов (ОШ) = 9,9), преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО, ОШ = 2,6) и преждевременные роды (ПР, ОШ = 2,9) [6–8].

По данным систематического обзора и метаанализа 26 исследований, выполненного в 2023 г. и оценившего исходы для матери и плода у беременных с БВ, наиболее частым осложнением были ПР с распространенностью 17,9 % (95 % доверительный интервал (ДИ) = 13,0–23,3 %) [8].

В общей когорте беременных почти половина имеют вагинальный микробиом, классифицированный как микробное сообщество IV (высокое разнообразие), а у одной трети доминируют *L. iners* [9]. Авторами оценена связь между вагинальной микробиотой на ранних сроках беременности и спонтанными ПР, и риск оказался выше у этих беременных со значениями относительного риска (ОР) 7,7 и 4,1 соответственно. Отмечено также, что носительство *G. vaginalis*, *L. iners*, *Mobiluncus*, *A. vaginae* и *Prevotella amnii*, а также других БВ-ассоциированных бактерий было связано со спонтанными ПР.

Исследования, посвященные изучению длины шейки матки – признанного фактора риска ПР у беременных, показали, что во II и начале III триместра короткая шейка матки наблюдалась значительно чаще у пациенток с большим разнообразием микробиоты [10]. Присутствие *L. iners*, которая является доминирующим видом в вагинальной микробиоте при БВ, было связано с увеличением частоты ПР независимо от длины шейки матки [11].

Распространенность ПР (28–36 нед) в РФ остается стабильной на протяжении последних 10 лет, и в 2018 г. составила 6 % от общего числа родов, в 2022 г. – 5,81 % [12], для сравнения, в мире – 9,9 % всех родов [13]. По данным мировой статистики, 60–70 % недоношенных детей погибают в первые дни жизни. Мёртвыми рождаются в 8–13 раз чаще, чем при доношенных родах, а 50 % недоношенных детей страдают тяжёлыми неврологическими расстройствами и хроническими заболеваниями дыхательной системы [13].

Лечение бессимптомного БВ у беременных в настоящее время остается спорным; до сих пор отсутствуют сведения, позволяющие оценить эффективность лечения в отношении предотвращения ПР. В проведенном метаанализе испытаний было доказано, что лечение бессимптомных беременных не снижает частоту ПР [14].

Для лечения БВ с симптомами у беременных рекомендуют назначение препаратов перорально, допустимо также интравагинальное введение антибиотиков. Вагинальное использование антибиотиков может оказаться неэффективным, если микроорганизмы уже проникли в матку. Зарубежные исследователи рекомендуют применять у беременных системную терапию метронидазолом в связи с необходимостью элиминации возбудителей из вышележащих отделов полового тракта для предупреждения ПР.

Некоторые авторы постулируют, что своевременное и эффективное лечение БВ во время беременности является важным фактором для предотвращения ПР, однако доказательные данные также дают противоречивый результат. По данным систематического обзора и метаанализа Кохрейновского сообщества, терапия антибиотиками эффективна для эрадикации БВ во время беременности (ОР = 0,42), снижает риск позднего выкидыша (ОР = 0,20), но не снижает риск ПР ранее 37 нед или преждевременного излития околоплодных вод [15]. Однако в этом же обзоре на основании двух исследований показано, что у женщин с аномальной вагинальной флорой (промежуточная флора или БВ) лечение может снизить риск ПР до 37 нед на 53 %.

Пероральные антибиотики не более эффективны по сравнению с вагинальными в уменьшении риска ПР. Пероральный прием антибиотиков имел некоторое преимущество перед вагинальным (будь то метронидазол или клиндамицин) в отношении госпитализации новорожденных в неонатальное отделение, продления гестационного возраста (в среднем на 9 дней) и увеличения массы тела при рождении (в среднем на 342 г) [15].

Эффективность введения пробиотиков как оральным, так и вагинальным путем в отношении профилактики ПР хотя и выглядит многообещающей, но пока является неопределенной из-за отсутствия единообразия в применении [16]. Для профилактики ПР Т.Н. Бебнева и Г.Б. Дикке (2019) применяли у беременных с рецидивирующим дисбиозом антибиотикотерапию внутрь с последующим введением пробиотика вагинально и, учитывая высокий риск ПРПО у беременных с БВ (ОР = 7,3), дополнили лечение вагинальным микронизированным прогестероном и отметили снижение частоты ПР на 70 % [17].

Позиционируемое ранее преимущество клиндамицина перед метронидазолом в профилактике ПР не подтверждается метаанализом 2023 г. (23 исследо-

вания, 11979 участников, из которых в 13 исследованиях проводился анализ с использованием индивидуальных данных), где показано, что ни метронидазол, ни клиндамицин не оказывали влияния на частоту ПР [18].

Ранее причины трети всех ПР были неизвестны и классифицировались как идиопатические. Сегодня признано, что субклиническая внутриутробная инфекция играет ключевую роль в патогенезе 30–40 % ПР. К децидуальной активации приводит высвобождение провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (англ. interleukin, IL) IL-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- α), что связано с БВ [19]. Кроме того, факторы вирулентности, такие как коллагеназы, муциназы и сиалидазы, продуцируемые микроорганизмами при БВ, оказывают литическое воздействие на основное вещество шейки матки, могут синергически действовать, вызывая изменения, которые приводят к ее укорочению [20]. Показано, что существует связь между длиной шейки матки (< 25 мм), БВ, инфекциями мочевыводящих путей и ПРПО с увеличением частоты ПР [21].

Инфицирование микроорганизмами, вызывающими БВ, приводит к воспалению, о чем свидетельствует повышение уровней толл-подобного рецептора (англ. toll-like receptor, TLR) TLR4, TNF- α , IL-1 β и IL-6 в околоплодных водах [22]. Высвобождение провоспалительных цитокинов приводит к апоптозу, ПРПО, созреванию шейки матки и началу ПР [23]. Это дает основание для вывода о том, что введение противовоспалительных препаратов может быть перспективным терапевтическим вариантом для предотвращения ПР и улучшения исходов для плода [23]. Предполагается, что риск ПР, скорее всего, повышается за счет сложных взаимодействий хозяин-микроб, а не из-за присутствия одного таксона или состояния разнообразия микробного сообщества. Эффект пероральных антибиотиков был показан у беременных в отношении разрешения БВ и снижения цитокинов IL-1 β и IL-6 [23].

Несколькими отечественными исследователями было показано снижение частоты ПР у пациенток, получавших лечение по поводу инфекций мочевыводящих путей с использованием комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов [24–26]. Применение этого средства в составе комплексной терапии пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции на прегравидарном этапе способствовало наступлению беременности и снижению частоты ПР по сравнению с пациентками, получавшими лечение без него (9,3 % против 16,7 % соответственно; $p = 0,04$) с уменьшением риска рождения недоношенного ребенка почти в 2 раза [27].

Влияние комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов на снижение частоты ПР у беременных с БВ ранее не изучалось.

Цель: оценить эффективность лечения, включающего антибактериальную терапию и комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов, для снижения частоты ПР у беременных с БВ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено проспективное открытое сравнительное когортное исследование в параллельных группах. С февраля 2021 г. по январь 2023 г. на базе женской консультации ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень) проведен отбор пациенток, лечение и наблюдение. Статистическая обработка и анализ полученных результатов выполнялись экспертами, которые не были связаны с ведением пациенток, участвующих в исследовании, для создания условий объективной оценки результатов.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; беременность после 12 нед (II–III триместр); диагноз: бактериальный вагиноз, подтвержденный лабораторным исследованием; подписанное информированное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст до 18 лет; срок беременности до 12 нед гестации; инфекции, передаваемые половым путем (ИППП); тяжелые соматические заболевания; резус-отрицательная кровь; преэклампсия; угроза прерывания беременности; установленная ранее аллергическая реакция и другие побочные эффекты при использовании изучаемых препаратов; наличие противопоказаний; отказ от участия в исследовании.

Этические аспекты / Ethical aspects

Протокол исследования подготовлен с учетом положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.), документов «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей» Совета международной организации медицинских наук (ред. 2002 г.), «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 79), Приказа Минздрава России от 1 апреля 2016 г. N 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», других законодательных и нормативных документов РФ. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании после предоставления им устных и письменных объяснений относительно исследования.

Расчет выборки и контингент / Sample calculation and patient cohorts

Расчет объема выборки выполняли с помощью программы G*Power (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Германия). В расчет были приняты сведения о частоте ПР среди беременных с БВ по данным исследования в РФ, которая составила 25,0 % [17]. Предпринятое в цитируемом исследовании лечение позволило снизить показатель ПР в основной группе до 4,8 %. Учитывали α – значение допустимой ошибки I рода 0,05; β – значение допустимой ошибки II рода 0,2, коэффициент распределения 2/1. Количество пациенток для обеспечения рекомендованной (не менее 80 %) мощности статистического теста для проведения данного исследования должно составлять не менее 64 и 32 пациенток в основной и контрольной группах соответственно. Необходимым условием для принятия такой выборки является включение всей популяции пациентов на условиях intent-to-treat (получающие лечение) в статистический анализ. Для достижения цели исследования первоначально оценено на приемлемость участия в исследовании 200 беременных с диагнозом БВ. Отобрана и включена в окончательный анализ 101 (69 и 32 соответственно) участница. Пациентки с недостающими данными были исключены. Дизайн исследования представлен на **рисунке 1**.

Группы пациентов и методы лечения / Patient groups and treatment

Распределение пациенток выполняли на 2 группы случайным методом. Пациентки группы I (n = 69) получали антибиотик метронидазол, табл. 500 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней (ООО «Озон», Россия; разрешен для применения во время беременности во II–III триместрах) и комплекс экзогенных природных антимикробных пептидов и цитокинов (МНН: белково-пептидный комплекс из лейкоцитов крови свиней – Суперлимф®, ООО «Альтфарм», Россия; применение при беременности возможно) суппозитории по 25 ЕД 1 раз в день вагинально вечером в течение 20 дней. Пациентки группы II (n = 32) получали только антибиотик метронидазол по той же схеме.

Пациентки с высоким риском с момента диагностики длины шейки матки (ДШМ) 25 мм и менее применяли акушерский пессарий.

Методы обследования / Study methods

Применяли клинические, принятые в акушерстве и гинекологии, и лабораторные исследования на этапе отбора пациенток в исследование – опрос (жалобы, анамнез), общее и акушерское обследование, микроскопия мазков влагалищного содержимого (окраска по Граму, $\times 40$, $\times 100$), полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (Фемофлор 16, ООО «ДНК-Технология», Россия).

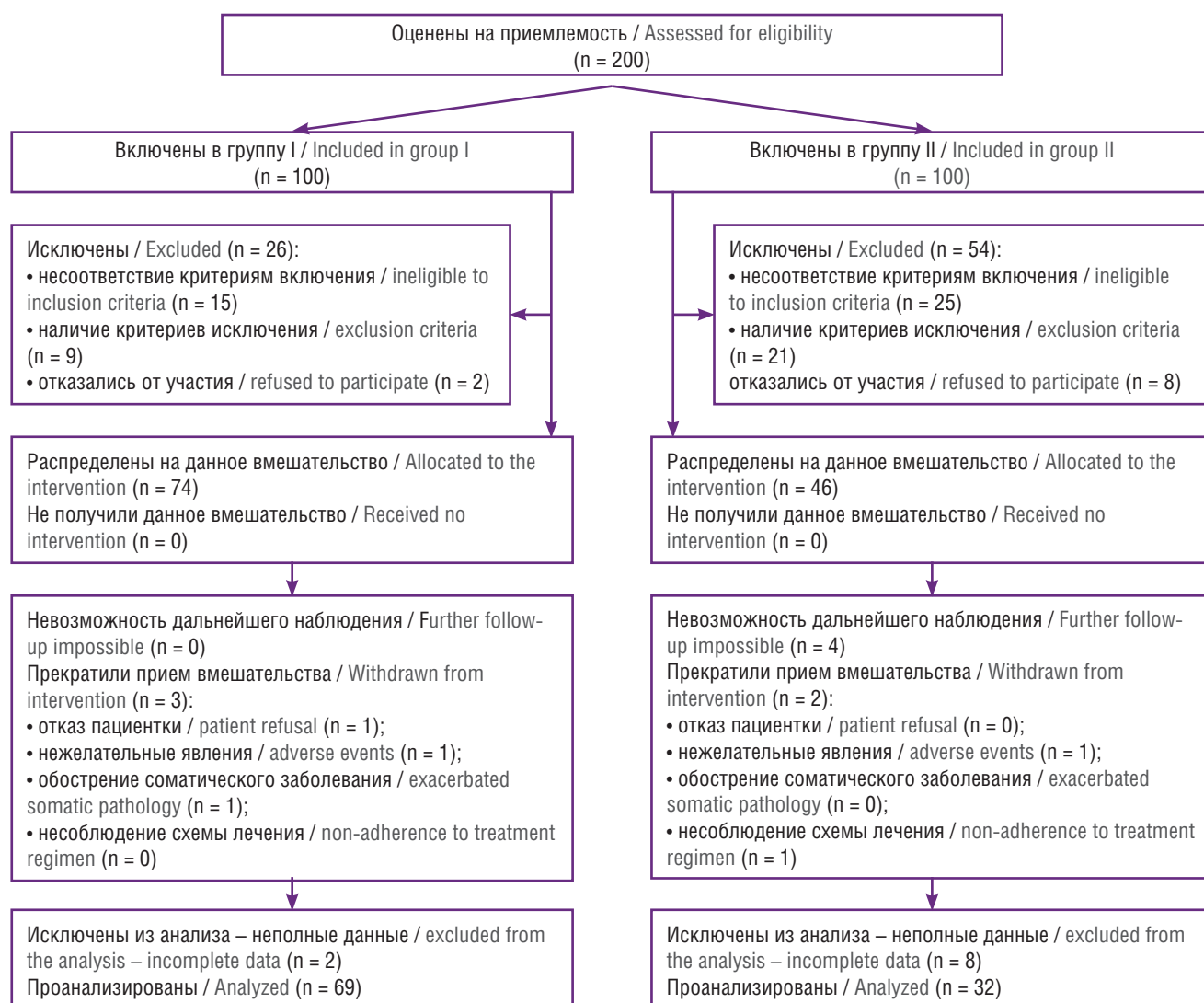


Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования.

Figure 1. Study design flowchart.

Пациенткам с высоким риском ПР (ПР в анамнезе) проводили УЗ-мониторинг ДШМ с 13–14 нед каждые 2 нед.

Безопасность лечения (наличие/отсутствие побочных эффектов) оценивали на основании дневников наблюдения, которые пациентки заполняли самостоятельно и предъявляли врачу-исследователю на каждом визите.

Наблюдение проводили на протяжении беременности до родов с оценкой первичных и вторичных результатов лечения. Сведения о результатах получали путем выкопировки из индивидуальных карт беременной и родильницы (уч. форма № 111/у-20), медицинских карт беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях (№ 096/у-20) и историй развития новорожденных (№ 097–1/у-97). Данные внесены в электронную базу (предварительно анонимизированы) и подвергались проверке специалистом-статистиком на готовность к анализу (удалялись пациентки с неполными данными).

Оценка результатов / Data assessment

Первичные исходы – частота ПР (24⁰–36⁶ нед) и срочных родов (37⁰–41⁶ нед), продолжительность гестации (нед). Вторичные исходы – частота микробиологического выздоровления после лечения БВ, состояние новорожденного (масса тела, шкала Апгар). Критерием микробиологического выздоровления считали достижение состояния нормоценоза с преобладанием лактобактерий не менее 80 % в общей бактериальной массе по данным ПЦР в реальном времени.

Статистический анализ / Statistical analysis

Использовали пакет программ SPSS Statistics Version 25,0 (IBM, США; лицензия № Z125-3301-14). Критерий Колмогорова–Смирнова применяли для оценки закона распределения количественных признаков. Количественные показатели представляли в формате медианы (Me) с межквартильным диапазоном (Q₂₅; Q₇₅), качественные признаки указывали

в абсолютных числах (n) и относительных величинах (%). Анализ различий количественных показателей в независимых выборках проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни, качественных – при помощи критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Значимость динамических изменений количественных показателей зависимых выборок оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (ошибки первого и второго рода $\alpha = 5\%$ и $\beta = 20\%$ соответственно). Зависимость вмешательства и исхода определяли путем расчета отношения рисков (ОР) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Величину эффекта оценивали путем расчета разницы абсолютных рисков (aPP) или разницы медиан с 95 % ДИ. Для расчета разности медиан использовали оценку Ходжеса–Лемана, рассчитанную с помощью пакета «NPSM», для расчета разницы рисков применяли пакет «FMSB» для программы R – статистическое программирование в среде RStudio (Posit Software, США).

Результаты / Results

Общие сведения о пациентках / General patient characteristics

Возраст пациенток варьировал от 18 до 45 лет, $Me = 35,0$ (32,0; 38,0) и 35,0 (33,0; 37,0) лет в группах I и II соответственно ($p = 0,72$). Социальная и клиническая характеристика пациенток представлены в **таблице 1**, анализ которой показал отсутствие статистически значимых различий между показателями в группах I и II.

Таблица 1 (начало). Социальная и клиническая характеристика пациенток с бактериальным вагинозом.

Table 1 (beginning). Social and clinical characteristics of patients with bacterial vaginosis.

Показатель Parameter	Группа I Group I n = 69	Группа II Group II n = 32	p
Образование и социальный статус / Education and social status, n (%)			
Высшее, ученая степень / Higher, academic degree	31 (44,9)	13 (40,6)	0,22
Среднее специальное, среднее / Secondary specialized education	38 (55,1)	19 (59,4)	
Работает / Employed	45 (65,2)	20 (62,5)	0,79
Домохозяйка / Householder	24 (34,8)	12 (37,5)	
Семейное положение / Family status, n (%)			
Замужем / Married	40 (58,0)	22 (68,8)	0,36
Не замужем / Single	18 (26,1)	8 (25,0)	
Разведена, вдова / Divorced, widow	11 (15,9)	2 (6,2)	
Отягощающие наследственные факторы / Aggravating hereditary factors, n (%)			
Наследственность не отягощена / Genetic background not burdened	37 (53,6)	19 (59,4)	0,29
Наследственность отягощена / Genetic background burdened: сахарный диабет / disbetes mellitus заболевания сердечно-сосудистой системы / cardiovascular diseases	23 (33,3)	6 (18,8)	
	8 (11,6)	5 (15,6)	
Наличие профессиональных вредностей / Occupational hazards	28 (40,6)	15 (46,9)	0,55

Как можно видеть, большинство пациенток были работающими, замужними, без отягощенной наследственности, с нормальным менструальным циклом. У половины из них не было родов, а у рожавших в большинстве наблюдений было по 2 и более родов. Около 20 % в прошлом перенесли ИППП. Преждевременные роды в анамнезе были у каждой третьей-четвертой женщины.

Оценка эффективности лечения / Evaluation of treatment effectiveness

Первичные исходы / Primary endpoints

Частота ПР и продолжительность гестации представлены в **таблице 2**. Анализ показал, что частота ПР в группе I была статистически значимо ниже, чем в группе II – 2,9 % против 21,9 % соответственно с уменьшением риска ПР в 8 раз ($OR = 0,13$; 95 % ДИ = 0,03–0,60), при этом доля беременных с ПР в анамнезе была сопоставима ($p = 0,39$).

Учитывая наличие в группах беременных с высоким риском (ПР в анамнезе), количество которых составляло 18/69 (26,1 %) и 11/32 (34,4 %) в группах I и II соответственно, оценили отдельно у них частоту ПР (**табл. 3**). Укорочение ДШМ у них диагностировано в среднем в сроках 22,0 (21,5; 24,5) нед со средним показателем 24,5 (24,0; 28,6) мм. Средний срок родоразрешения составил 32,0 (29,0; 34,8) нед.

В группе I частота ПР составила 1/69 (1,5 %), в группе II – 4/32 (12,5%) без статистически значимой разницы ($OR = 0,12$; 95 % ДИ = 0,01–1,0; $p = 0,10$). Также статистически значимой разницы не было по срав-

Таблица 1 (окончание). Социальная и клиническая характеристика пациенток с бактериальным вагинозом.

Table 1 (ending). Social and clinical characteristics of patients with bacterial vaginosis.

Показатель Parameter	Группа I Group I n = 69	Группа II Group II n = 32	p
Менструальная и половая функции / Menstrual and sexual functions			
Менархе, лет, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) / Menarche, years, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	14 (13; 14)	14 (13; 14)	0,46
Продолжительность менструаций, дней, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) Duration of menstruation, days, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	5 (5; 7)	6 (5; 6)	0,86
Менструальный цикл, дней, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) / Menstrual cycle, days, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	29 (28; 30)	30 (30; 30)	0,30
Объем менструаций, n (%) / Volume of menstruation, n (%): умеренные / moderate скудные / hypomenorrhea обильные / excessive	50 (73,5)	27 (84,4)	0,48
	3 (4,4)	1 (3,1)	
	15 (22,1)	4 (12,5)	
Нерегулярный характер менструаций, n (%) / Irregular menstruation, n (%)	9 (13,2)	5 (15,6)	0,76
Коитархе, лет, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) / Coitarche, years, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	18 (18; 18)	18 (18; 18)	0,58
Коитархе до 18 лет, n (%) / Coitarche under 18, n (%)	15 (21,7)	4 (12,5)	0,27
Репродуктивная функция / Reproductive function, n (%)			
Не было родов / No delivery	36 (52,2)	15 (46,9)	0,62
Одни роды / Birth 1	7 (10,1)	2 (6,2)	
Двое родов и более / At least 2 births	26 (37,7)	15 (46,9)	
Аборты / Abortions	23 (33,3)	9 (28,1)	0,60
Выкидыши / Miscarriages	6 (8,7)	6 (18,8)	0,19
Преждевременные роды в анамнезе / Preterm delivery in history	18 (26,1)	11 (34,4)	0,65
Гинекологические заболевания в анамнезе / Gynecological diseases in history, n (%)			
Отсутствуют / None	27 (39,1)	14 (43,8)	0,81
Инфекции, передаваемые половым путем / Sexually transmitted infections	15 (21,7)	5 (15,6)	
Воспалительные заболевания органов малого таза / Pelvic inflammatory diseases	4 (5,8)	1 (3,1)	
Нарушения менструального цикла / Menstrual disorders	23 (33,3)	12 (37,5)	
Операции на органах малого таза / Pelvic organ surgeries, n (%)			
Отсутствуют / None	7 (10,1)	2 (6,2)	0,81
Внутриматочные вмешательства с лечебно-диагностической целью (гистероскопия) Intrauterine interventions for diagnostic and treatment purposes (hysteroscopy)	46 (66,7)	22 (68,8)	
Лапароскопия / Laparoscopy	16 (23,2)	8 (25,0)	
Соматические заболевания в анамнезе / Somatic diseases in history, n (%)			
Отсутствуют / None	39 (56,5)	16 (50,0)	0,63
Болезни органов дыхания / Respiratory diseases	5 (7,2)	1 (3,1)	
Болезни органов пищеварения / Digestive system diseases	5 (7,2)	2 (6,2)	
Болезни сердечно-сосудистой системы / Cardiovascular diseases	20 (29,0)	13 (40,6)	

Примечание: разность показателей оценивали по критерию χ^2 .
Note: inter-group parameter difference was assessed using the χ^2 criterion.

нению с пациентками без ПР в анамнезе: в группе I ОР = 1,06 (95 % ДИ = 0,06–15,67; $p = 1,0$) и в группе II ОР = 1,33 (95 % ДИ = 0,32–5,49; $p = 1,0$). Срок гестации при родоразрешении в обеих группах у пациенток с ПР в анамнезе был сопоставим – 32 (32; 32) и 30 (30; 31) нед ($p = 0,47$).

Вторичные исходы / Secondary endpoints

Частота микробиологического выздоровления после лечения БВ по данным ПЦР в реальном вре-

мени представлена в **таблице 4**, из которой видно, что нормоценоза удалось добиться у 85,5 % пациенток из группы I против 56,3 % в группе II. Вероятность микробиологического выздоровления у пациенток, принимавших Суперлимф®, была в 1,5 раза выше по сравнению с пациентками, которые лечились только антибиотиком (ОР = 1,52; 95 % ДИ = 1,10–2,10; $p = 0,002$).

Эрадикация анаэробных микроорганизмов произошла у 18/29 (62,1 %) пациенток, получавших метро-

Таблица 2. Исходы беременностей у пациенток с бактериальным вагинозом.

Table 2. Pregnancy outcomes in patients with bacterial vaginosis.

Показатель Parameter	Группа I Group I n = 69	Группа II Group II n = 32	ОР (95 % ДИ) RR (95 % CI)	aPP, РМ (95 % ДИ) (95 % CI)	p
Преждевременные роды, 24 ⁰ –36 ⁶ нед, n (%) Premature birth, 24 ⁰ –36 ⁶ weeks, n (%)	2 (2,9)	7 (21,9)	0,13 (0,03–0,60)	aPP = 0,19 (0,04–0,34)	0,004*
Срочные роды, 37 ⁰ –41 ⁶ нед, n (%) Urgent delivery, 37 ⁰ –41 ⁶ weeks, n (%)	67 (97,1)	25 (78,1)	1,24 (1,03–1,50)	aPP = –0,19 (–0,34– –0,04)	
Срок гестации, нед, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) Gestational age, weeks, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	39 (38; 40)	38 (37; 39)	–	PM = 2,0 (1,54–2,46)	0,02**

Примечание: различие показателей оценивалось по критерию χ^2 и **Манна – Уитни, разница в эффекте оценивалась по критерию Ходжеса–Лемана; ОР – относительный риск, aPP – разность абсолютных рисков; РМ – разность медиан; ДИ – доверительный интервал.

Note: inter-group parameter difference was evaluated by the χ^2 and **Mann – Whitney criteria, the effect-related difference was evaluated by using the Hodges–Lehman criterion; RR – relative risk, aPP – the difference in absolute risks; RM – median difference; CI – confidence interval.

Таблица 3. Исходы беременностей у пациенток с бактериальным вагинозом и высоким риском преждевременных родов.

Table 3. Pregnancy outcomes in patients with bacterial vaginosis and a high risk of premature birth.

Показатель Parameter	Группа I Group I n = 69	Группа II Group II n = 32	ОР (95 % ДИ) RR (95 % CI)	aPP, РМ (95 % ДИ) (95 % CI)	p
Преждевременные роды в анамнезе, n (%) History of premature birth, n (%)	18 (26,1)	11 (34,4)	0,78 (0,41–1,41)	–0,08 (–0,03–0,11)	0,65
Преждевременные роды 24 ⁰ –36 ⁶ нед у пациенток с высоким риском, n (%) Premature birth in high-risk patients at gestational age of 24 ⁰ –36 ⁶ weeks, n (%)	1 (1,5)	4 (12,5)	0,12 (0,01–1,0)	–0,11 (–0,23–0,01)	0,06
Преждевременные роды 24 ⁰ –36 ⁶ нед у пациенток без высокого риска, n (%) Premature birth in patients without high risk at gestational age of 24 ⁰ –36 ⁶ weeks, n (%)	1 (1,5)	3 (9,4)	0,16 (0,02–1,43)	–0,08 (–0,18–0,03)	0,18
ОР (95 % ДИ) OR (95 % CI)	1,06 (0,06–15,67)	1,33 (0,32–5,49)	–	–	–
p	1,0	1,0	–	–	–

Примечание: ОР – относительный риск; aPP – разность абсолютных рисков; РМ – разность медиан; ДИ – доверительный интервал; различие показателей оценивалось по критерию χ^2 .

Note: RR – relative risk; aPP – the difference in absolute risks; RM – median difference; CI – confidence interval; inter-group difference was evaluated using the criterion χ^2 .

нидазол, тогда как при дополнении лечения препаратом Суперлимф® эрадикация была достигнута у 56/61 (91,8 %), что было статистически значимо выше. Риск обнаружить анаэробную флору у пациенток, пролеченных с использованием препарат Суперлимф®, был в 4,5 раз ниже по сравнению с теми, кто получал только метронидазол (ОР = 0,22; 95 % ДИ = 0,08–0,57).

Персистенция анаэробной флоры после лечения была значимо ниже в группе I по сравнению с группой II – 7,2 % против 34,4 % (p < 0,001) с риском ниже почти в 5 раз (ОР = 0,21; 95 % ДИ = 0,08–0,56).

Существенным является прекращение вирусывыделения у беременных, получавших Суперлимф®: от числа пациенток с исходным вирусывыделением оно было достигнуто у 94,6 % против 8,3% пациенток соответственно (p < 0,001). Изначально в структуре вирусов преобладали вирусы простого герпеса

1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) в 80 % наблюдений, остальные включали цитомегаловирус (ЦМФ), Эпштейн-Барр и вирус папилломы человека (ВПЧ) – по 50 % (у 45 % пациенток имело место сочетание нескольких видов вирусов). Шансы обнаружить вирусы после комбинированного лечения были в 50 раз ниже по сравнению с лечением метронидазолом (ОР = 0,02; 95 % ДИ = 0,01–0,08; p < 0,001).

Оценка состояния новорожденных / Newborn assessment

Характеристики родившихся детей представлены в таблице 5.

Масса тела детей при рождении была на 125,0 (47,7; 297,8) г больше в группе I по сравнению с группой II (p = 0,05). Количество новорожденных с весом менее 2500 г было существенно меньше у пациенток, получавших

Таблица 4. Динамика структуры микробиоты влагалища в результате лечения.

Table 4. Dynamics in post-treatment vaginal microbiota pattern.

Показатель Parameter	Группа I / Group I n = 69				Группа II / Group II n = 32			
	До лечения Before treatment n (%)	После лечения After treatment n (%)	Δ, %	p	До лечения Before treatment n (%)	После лечения After treatment n (%)	Δ, %	p
Нормоценоз* Normocenosis*	0 (0,0)	59 (85,5)	–	< 0,001	0 (0,0)	18 (56,3) ¹	–	0,002
Анаэробные Anaerobic spp.	61 (88,4)	5 (7,2)	54/61 (91,8)	< 0,001	29 (90,6)	11 (34,4) ²	18/29 (62,1)	< 0,001
Candida spp.	14 (20,3)	3 (4,3)	11/14 (78,6)	< 0,001	10 (31,2)	3 (9,4) ³	7/10 (30,0)	0,02
Другие УПМ Other OpM	31 (44,9)	0 (0,0)	31/31 (100,0)	< 0,001	12 (38,7)	0 (0,0)	12/12 (100,0)	< 0,001
Вирусы Viruses	56 (81,2)	3 (4,4)	53/56 (94,6)	< 0,001	24 (75,0)	22 (68,8) ¹	2/24 (8,3)	0,78

Примечание: УПМ – условно-патогенные микроорганизмы; Δ, % – количество пациенток с эрадикацией микроорганизмов и их доля (процент от исходного); разность показателей оценивалась по критерию χ^2 ; * нормоценоз – количество лактобактерий в общей бактериальной массе 80 % и более. До лечения статистически значимой разницы между показателями групп I и II не было; после лечения: 1 – $p < 0,001$; 2 – $p = 0,001$; 3 – $p = 0,38$.

Note: OpM – opportunistic microorganisms; Δ, % – the number of patients with microbial eradication and and relevant proportion (percentage out of baseline); inter-group difference was evaluated using the criterion χ^2 ; * normocenosis – Lactobacillus prevalence in total bacterial mass at least 80 %. No significant pre-treatment inter-group difference; post-treatment: 1 – $p < 0.001$; 2 – $p = 0.001$; 3 – $p = 0.38$.

Таблица 5. Антропометрические показатели и состояние новорожденных у пациенток с бактериальным вагинозом.

Table 5. Newborn anthropometric parameters and condition in paired female patients with bacterial vaginosis.

Показатель Parameter	Группа I / Group I Me (Q ₁ ; Q ₃) n = 69	Группа II / Group II Me (Q ₁ ; Q ₃) n = 32	Разность медиан (95 % ДИ) Median difference (95% CI)	p
Масса тела при рождении, г Birth weight, g	3500 (3200; 3640)	3400 (3075; 3500)	125,0 (47,7–297,8)	0,05
Апгар 1 мин, баллы Apgar 1 min, points	8 (8; 8)	8 (7; 8)	$3,45 \times 10^{-5}$ ($3,45 \times 10^{-5}$ – $3,45 \times 10^{-5}$)	0,18
Апгар 5 мин, баллы Apgar 5 min, points	8 (8; 8)	8 (8; 8)	$2,49 \times 10^{-5}$ ($2,49 \times 10^{-5}$ – $2,49 \times 10^{-5}$)	0,23

Примечание: разность показателей оценивалась по критерию Манна–Уитни, разница в эффекте оценивалась путем расчета оценки Ходжеса–Лемана.

Note: inter-group difference was estimated using the Mann–Whitney criterion, effect difference was estimated by calculating the Hodges–Lehman score.

Суперлимф® – 2/69 (2,9 %) против 5/32 (15,6 %) среди тех, кто его не применял ($p = 0,03$), при этом риск рождения маловесных детей был в 5 раз меньше (ОР = 0,19; 95 % ДИ = 0,04–0,91). Состояние детей при рождении по шкале Апгар было сопоставимым.

Безопасность / Safety

Лечение практически все пациентки переносили хорошо. Выявлено по одному случаю нежелательных явлений в каждой группе средней тяжести, связанное с приемом метронидазола, что потребовало отмены лекарства.

Таким образом, исследование показало, что применение комплекса Суперлимф® наряду с метронидазолом внутри у беременных с БВ способствует снижению частоты ПР до 2,9 %, и показана зависимость

частоты ПР от проведенного лечения со снижением риска ПР в 8 раз по сравнению с беременными, принимавшими только метронидазол.

Обсуждение / Discussion

Бактериальный вагиноз чаще встречается у беременных с симптомами по сравнению с бессимптомными (35,1 % против 16,8 %), а также в выборках II триместра по сравнению с I (23,7 % против 17,6 %) [28]. Инфекция, вызванная ВПГ-2, увеличивает риск БВ (ОР = 1,73; 95 % ДИ = 1,12–2,65) [29]. Предполагают, что биологический механизм этой ассоциации заключается в том, что выделение генитального герпеса усиливает воспаление, что приводит к увеличению присутствия и количества бактерий, связанных с БВ

[30]. У ВПЧ-положительных беременных также имеет место высокий риск дисбиоза влагалища с увеличением его частоты до 38,7 % [17].

В настоящем исследовании лечение с использованием метронидазола и препарата Суперлимф® повышало вероятность микробиологического выздоровления в 1,5 раза по сравнению с лечением только метронидазолом. Эрадикация анаэробных микроорганизмов произошла у 62,1 % пациенток, получавших метронидазол, что совпадает с результатом в исследовании С.М. Mitchell с соавт. (62,3 %) [30], тогда как при дополнении лечения препаратом Суперлимф® эрадикация была достигнута у 91,8 %, что было статистически значимо выше. Хотя, по данным метаанализа лечение метронидазолом по сравнению с плацебо увеличивало шансы на эрадикацию в 5,9 раз (ОР = 0,17; 95 % ДИ = 0,15–0,20; 10 исследований) [31], лечение комбинацией метронидазол/Суперлимф® по сравнению с метронидазолом увеличивало шансы на эрадикацию еще в 4,5 раз (ОР = 0,22; 95 % ДИ = 0,08–0,57). Этот результат представляется важным с точки зрения реакции иммунной системы – присутствие БВ-ассоциированных бактерий во влагалище вызывает повышение уровней провоспалительных цитокинов, стимулирующих локальную секрецию простагландина, который связан с ПР [32]. Кроме того, в исследованиях показано, что присутствие лактобактерий во влагалищной среде снижает риск ПР [33]. Достижение нормоценоза с преобладанием лактобактерий у 85,5 % пациенток из группы I, вероятно, также вносит свой вклад в профилактику ПР у вылеченных пациенток.

Прекращение выделения вирусов было достигнуто в настоящем исследовании у 94,6 % против 8,3 % пациенток соответственно ($p < 0,001$). Шансы обнаружить вирусы после комбинированного лечения метронидазолом/Суперлимф® были в 50 раз ниже по сравнению с метронидазолом. Влияние какого-либо лечения на прекращение выделения вирусов, в том числе ВПГ, у пациенток с БВ в публикациях найти не удалось. Имеется сообщение, что наличие ВПГ-2 независимо связано с потерей лактобактерий, продуцирующих молочную кислоту и перекись водорода [34]; следовательно, прекращение его выделения вероятно вносит вклад в восстановление нормальной микрофлоры во влагалище. Кроме того, воспаление, вызванное ВПГ, ЦМФ и ВПЧ, поддерживается высоким уровнем секреции провоспалительных цитокинов, роль которых в инициации ПР связана с ремоделированием шейки матки, что показано в нескольких исследованиях по данным обзора [35].

Влияние препарата Суперлимф® на предупреждение ПР было показано в нескольких отечественных исследованиях среди беременных с инфекциями мочеполовых путей (ИМП). Так, С.П. Синчихин с соавт. (2023) показали, что у беременных с бессимптомной бактериурией, которые получали терапию, включаю-

щую антибиотики, комплекс антимикробных пептидов и цитокинов (интравагинально по 1 свече 10 ЕД 2 раза в день, всего 10 дней) в сочетании с фитопрепаратом, частота ПР была в 2,9 раза ниже (3,1 % против 9,1 % соответственно) [24]. В исследовании В.Л. Тютюнника с соавт. (2022) у пациенток с аналогичным диагнозом лечение антибиотиками в сочетании с комплексом антимикробных пептидов и цитокинов (по той же схеме) привело к снижению частоты ПР в 4 раза по сравнению с получавшими только антибиотики (5,6 % против 22,7 % соответственно) и в 2 раза к снижению частоты ПРПО (18 % против 36,4 % соответственно) [25]. У беременных с рецидивом хронического неосложненного цистита во II или III триместре беременности (с 16-й по 32-ю неделю) лечение антибиотиками в сочетании с комплексом антимикробных пептидов и цитокинов (схема та же) позволило уменьшить частоту ПР в 2,5 раза по сравнению с получавшими только антибиотики (8,0 % против 20 % соответственно) [26].

В настоящем исследовании показано, что под влиянием комплекса Суперлимф® (интравагинально по 1 свече 25 ЕД 1 раз в день, в течение 20 дней) наряду с метронидазолом внутрь, у беременных с БВ частота ПР в сроки 24⁰–36⁶ нед была снижена до 2,9 % по сравнению с 21,9 % у пациенток без комплекса Суперлимф®, что означало снижение риска ПР в 8 раз по сравнению с получавшими только антибиотики (для сравнения: популяционная частота ПР в России в 2022 г. – 5,8 %, в Кемеровской области – 8,4 % [36]). Применение комбинации метронидазол/Суперлимф® оказалось почти в 2 раза более эффективным, чем клиндамицина и микронизированного прогестерона вагинально в исследовании Т.Н. Бебневой и Г.Б. Дикке у беременных с БВ, в котором частота ПР составила 4,8 % против 19,4 % без него [17].

Особую озабоченность представляли пациентки с высоким риском досрочного завершения беременности в связи с наличием ПР в анамнезе. Этим пациенткам в настоящем исследовании не назначался микронизированный прогестерон вагинально, так как систематический обзор и метаанализ 10 рандомизированных клинических исследований (2958 женщин), выполненный в 2022 г., не выявил доказательств, подтверждающих, что его использование предотвращает повторные ПР или улучшает перинатальные исходы (относительный риск ПР < 37 нед – 0,96, 95 % ДИ = 0,84–1,09 и < 34 нед – 0,90, 95 % ДИ = 0,71–1,15) [37]. Результаты применения Суперлимф® у этих женщин оказались положительными как и в общей когорте – частота ПР не имела статистически значимой разницы по сравнению с пациентками без ПР в анамнезе.

Столь эффективное действие препарата Суперлимф® в отношении излечения БВ и профилактики ПР объясняется его составом, оказывающим патогенетическое действие – антимикробное, иммуномодулирующее

и регенерирующее, а также, вероятно, дозой препарата и продолжительностью его применения, в результате чего профилактическое действие в отношении ПР в настоящем исследовании было в 2–3 раза выше по сравнению с указанными выше исследованиями.

Суперлимф[®], разработанный в 1987 г., представляет собой белково-пептидный комплекс, получаемый из лейкоцитов крови свиней, и содержит секретом – супернатант биоактивных молекул, секретируемый мононуклеарными клетками периферической крови (Т-, В- и NK-клетками, моноцитами и дендритными клетками). Его применение, по сути, представляет собой новое направление регенеративной медицины – бесклеточные технологии, обеспечивающие противовоспалительные, проангиогенные и трофические эффекты без использования самих клеток (в отличие от терапии стволовыми клетками). В 2015 г. секретомная терапия была названа «прорывом в регенеративной медицине» [38].

Антимикробные пептиды (АМП) – молекулы, обладающие антибактериальной активностью, являющиеся ключевым компонентом систем иммунной защиты организмов: в составе комплекса содержится мощный и наиболее изученный протегрин-1, содержащий аминокислотные остатки, соединенные двумя дисульфидными мостиками. АМП действуют на грамотрицательные, грамположительные бактерии, грибы, вирусы и простейшие, в том числе и в отношении штаммов бактерий, устойчивых к антибиотикам [38]. Они активируют внутриклеточные механизмы гибели микроорганизмов – способствуют разрушению целостности бактериальной и вирусной оболочки (образование пор), ингибируют синтез ДНК, активность рибосом и ферментов, участвующих в репарации бактериальной клетки, и активируют выход лизосомальных ферментов (катепсина Д) из лизосом лейкоцитов [39].

Цитокины – небольшие пептидные информационные молекулы, включающие хемокины, интерфероны, интерлейкины (ранее общее название – лимфокины) и факторы некроза опухоли [38]. Суперлимф[®] обладает широким спектром влияния на клетки, участвующие в реакциях врожденного иммунитета: макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры. Разрешение воспалительной реакции происходит за счет подавления экспрессии эндогенных хемокинов противовоспалительными цитокинами IL-4 и IL-10 [40]. Изменение собственного цитокинового фона тканей под действием экзогенных цитокинов приводит к тому, что воспалительная реакция приобретает локальный и менее выраженный характер [41], а секретом мононуклеарных клеток периферической крови оказывает выраженное репаративное действие на ткани, поврежденные воспалением, в результате активации тканеспецифических клеток-предшественников, что приводит к регенерации [38].

Путь введения препарата максимально приближен к очагу воспаления – вагинальный, что обеспечивается удобной формой выпуска в виде торпедоподобной суппозитории. Известно, что влагалище является предпочтительным способом неинвазивной контролируемой доставки препаратов, предназначенных как для местного, так и для системного действия. Этот путь предполагает ряд преимуществ по сравнению с другими путями доставки лекарств, однако компоненты лекарственного средства Суперлимф[®] не проникают в кровоток и не оказывают системного действия. Механизм его заключается не в воздействии молекул непосредственно на клетки и ткани, как у большинства лекарственных препаратов, а состоит в стимуляции собственных клеток лимфоидного ряда, участвующих в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета. Это действие обеспечивается «хоуминг-эффектом» – сродством лимфоцитов к рецепторам (адресинам) эндотелия венул, дренирующих слизистые оболочки «домашнего региона», в частности, женского урогенитального тракта. Данный эффект обеспечивается миграцией «специализированных» (дифференцированных) лимфоцитов – стимулированных антигенами Т-лимфоцитов в лимфоузлах обратно в очаг инфекции, что и приводит к эффективной эрадикации возбудителей инфекции и противовоспалительному действию [42]. Благодаря описанному эффекту возможно введение препарата Суперлимф[®] не только вагинально, но и ректально по выбору пациентки, поскольку механизм влияния на стимуляцию Т-лимфоцитов будет таким же, как описано выше.

Вопрос о возможности применения препарата Суперлимф[®] во время беременности решен положительно, что отражено в инструкции по медицинскому применению препарата и обосновано доклиническими исследованиями, проведенными в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи (отчет 2000), показавшими, что Суперлимф[®] в диапазоне 5–500 мкг/мл (500 мкг/мл в 100 раз превышает терапевтическую дозу) при подкожном введении лабораторным животным на протяжении всей беременности не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия, а также не влияет на постнатальное развитие потомства первого поколения.

Заключение / Conclusion

Таким образом, применение комплекса антимикробных пептидов и цитокинов Суперлимф[®] (25 ЕД вагинально 1 раз в день № 20) в комплексе с антибиотиком метронидазол (500 мг 2 раза в день внутрь 7 дней) у беременных с БВ способствует снижению частоты ПР в сроки 24⁰–36⁶ нед до 2,9 % со снижением риска ПР, превосходящим антибактериальную терапию в 8 раз, в том числе у пациенток с ПР в анамнезе.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 23.05.2024. В доработанном виде: 12.06.2024.	Received: 23.05.2024. Revision received: 12.06.2024.
Принята к печати: 17.06.2024. Опубликовано: 30.06.2024.	Accepted: 17.06.2024. Published: 30.06.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Суханов А.А. – разработка концепции, дизайна и программы исследования, организация исследования на клинической базе, сбор клинического материала, формирование электронной базы данных, написание фрагментов статьи; Дикке Г.Б. – анализ результатов исследования и их интерпретация, поиск литературных источников, написание фрагментов статьи и ее редактирование после рецензирования; Кукарская И.И. – разработка концепции, дизайна и программы исследования, руководство в ходе исследования; Шилова Н.В. – проверка базы данных на готовность к анализу, статистическая обработка полученных данных, анализ результатов исследования, написание фрагментов статьи.	Sukhanov A.A. – conceived the study concept, design and program, organized the study at the clinical facility, collected the clinical material, prepared electronic database, wrote the fragments of the article; Dikke G.B. – analyzed and interpreted study data, searched for literary sources, wrote the fragments of the article and edited after review; Kukarskaya I.I. – conceived the study concept, design and program, supervised he study; Shilova N.V. – checked the database for readiness for analysis, statistical data processing and analysis, wrote the fragments of the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Исследование выполнено за счет собственных средств. Статья публикуется при поддержке ООО «Биотехфарм».	The study was carried out at authors' own cost. Publication of the article was funded by the LLC "Biotechpharm".
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, представленные в этой статье, будут доступны после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) по запросу спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Для этого будет необходимо предоставить обоснование для осуществления метаанализа индивидуальных данных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик such-anton@yandex.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The data on individual participants that are the basis of the results, the research Protocol, the statistical analysis plan, and the principles of analysis presented in this article will be available after de-identification (text, tables, figures, and appendices) on request 3 months and up to 5 years after the publication of the article. To do this, it will be necessary to provide a justification for conducting a meta-analysis of individual data of participants. Offers must be sent to the mailbox such-anton@yandex.ru. To get access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis – a brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 245:143–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>.
- Peebles K., Vellozo J., Balkus J.E. et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2019;46(5):304–11. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>
- Махова Т.И., Анисимова Н.С., Головешкина Е.Н. и др. Распространенность инфекций, передаваемых половым путем, и нарушений микробиотоза влагалища у асимптомных пациенток. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016;15(6):37–41. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615637-41>.
- Сафарова О.А., Дикке Г.Б., Чегус Л.А. и др. Распространенность ВПЧ-инфекции и региональные особенности факторов риска ассоциированных заболеваний шейки матки среди коренных народов Севера России. *Акушерство и гинекология.* 2019;(7):103–10. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.103-110>.
- Айсаева Б.М., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х. и др. Эпидемиологические аспекты бактериального вагиноза в Республике Дагестан. *Медицинский алфавит.* 2022;(4):40–3. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-4-40-43>.
- Kenfack-Zanguim J., Kenmoe S., Bowo-Ngandji A. et al. Systematic review and meta-analysis of maternal and fetal outcomes among pregnant women with bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023; 289:9–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.08.013>.
- Işık G., Demirezen Ş., Dönmez H.G., Bektaş M.S. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses. *J Cytol.* 2016;33(3):135–40. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.188050>.
- Ng B.K., Chuah J.N., Cheah F.C. et al. Maternal and fetal outcomes of pregnant women with bacterial vaginosis. *Front Surg.* 2023;10:1084867. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1084867>.
- Dunlop A.L., Satten G.A., Hu Y.J. et al. Vaginal microbiome composition in early pregnancy and risk of spontaneous preterm and early term birth among African American women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:641005. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.641005>.
- Silvano A., Meriggi N., Renzi S. et al. Vaginal microbiome in pregnant women with and without short cervix. *Nutrients.* 2023;15(9):2173. <https://doi.org/10.3390/nu15092173>.
- Sarmiento S.G.P., Moron A.F., Forney L.J. et al. An exploratory study of associations with spontaneous preterm birth in primigravid pregnant women with a normal cervical length. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):5383–8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1879786>.
- Естественное движение населения Российской Федерации за 2022 год. *Федеральная служба государственной статистики*, 2023. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269?print=1>. [Дата обращения: 30.04.2024].
- Ohuma E.O., Moller A.B., Bradley E. et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2023;402(10409):1261–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4).

14. Klebanoff M.A., Schuit E., Lamont R.F. et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm delivery: Systematic review and individual participant data meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2023; 37(3):239–51. <https://doi.org/10.1111/ppe.12947>.
15. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S.J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD000262. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000262.pub4>.
16. Onyango S., Mi J.D., Koech A. et al. Microbiota dynamics, metabolic and immune interactions in the cervicovaginal environment and their role in spontaneous preterm birth. *Front Immunol.* 2023;14:1306473. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1306473>.
17. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Риск невынашивания и недонашивания беременности у женщин с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующими нарушениями биоценоза влагалища. *Акушерство и гинекология.* 2019;(2):135–42. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.135-142>.
18. Herren H., Marcolin A.C., Barbieri M.A. et al. Cytokine quantification and association with cervical length in a prospective cohort of pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05776-2>.
19. Surbek D.V., Hoesli I.M., Holzgreve W. Morphology assessed by transvaginal ultrasonography differs in patients in preterm labor with vs. without bacterial vaginosis. *Ultrasound Gynecol Obstet.* 2000;15(3):242–5. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00102.x>.
20. Prajarto H.W., Pramono B.A. The association of cervical length, bacterial vaginosis, urinary tract infection and premature rupture of membranes to the imminent preterm labour. *Diponegoro International Medical Journal.* 2020;1(2):39–45. <https://doi.org/10.14710/dimj.v1i2.9538>.
21. Pandey M., Chauhan M., Awasthi S. Interplay of cytokines in preterm birth. *Indian J Med Res.* 2017;146(3):316–27. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1624_14.
22. Keelan J.A. Pharmacological inhibition of inflammatory pathways for the prevention of preterm birth. *J Reprod Immunol.* 2011;88(2):176–84. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.11.003>.
23. Vasundhara D., Raju V.N., Hemalatha R. et al. Vaginal & gut microbiota diversity in pregnant women with bacterial vaginosis & effect of oral probiotics: an exploratory study. *Indian J Med Res.* 2021;153(4):492–502. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_350_19.
24. Синчихин С.П., Салов И.А., Проскурина Е.В., Синчихина Е.С. Оценка эффективности применения антимикробного пептидно-цитокинного препарата в комплексном лечении беременных с бессимптомной бактериурией. *Гинекология.* 2023;25(1):51–6. <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.1.202098>.
25. Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. Бессимптомная бактериурия при беременности: современный подход к терапии. *Акушерство и гинекология.* 2022;(11):137–42. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.11.165-170>.
26. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тезиков Ю.В. и др. Комплексная терапия рецидивирующего вульвовагинального кандидоза при беременности. *Акушерство и гинекология.* 2023;(11):172–8. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.259>.
27. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Остроменский В.В., Кукарская И.И. Течение и исходы беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» (рандомизированное контролируемое испытание в параллельных группах «ТЮЛЬПАН»). *Акушерство и гинекология.* 2023;(4):132–44. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.74>.
28. Yalew G.T., Muthupandian S., Hagos K. et al. Prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis and their associated risk factors among pregnant women from northern Ethiopia: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2022;17(2):e0262692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262692>.
29. Nagot N., Ouedraogo A., Defer M.C. et al. Association between bacterial vaginosis and Herpes simplex virus type-2 infection: implications for HIV acquisition studies. *Sex Transm Infect.* 2007;83(5):365–8. <https://doi.org/10.1136/sti.2007.024794>.
30. Mitchell C.M., Hitti J.E., Agnew K.J., Fredricks D.N. Comparison of oral and vaginal metronidazole for treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: impact on fastidious bacteria. *BMC Infect Dis.* 2009;9:89. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-89>.
31. McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD000262. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000262.pub3>.
32. Kumar M., Murugesan S., Singh P. et al. Vaginal microbiota and cytokine levels predict preterm delivery in Asian women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:639665. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.639665>.
33. Ahrodia T., Yodhaanjali J.R., Das B. Vaginal microbiome dysbiosis in preterm birth. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2022;192(1):309–29. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2022.08.001>.
34. Cherpes T.L., Hillier S.L., Meyn L.A. et al. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis.* 2008;35(1):78–83. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318156a5d0>.
35. Tantengco O.A.G., Menon R. Breaking down the barrier: the role of cervical infection and inflammation in preterm birth. *Front Glob Womens Health.* 2022;2:777643. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2021.777643>.
36. Беглов Д.Е., Артымук Н.В., Новикова О.Н. и др. Факторы риска преждевременных родов. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2022;(4):8–17. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-8-17>.
37. Conde-Agudelo A., Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(3):440–61.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.023>.
38. Юшкова Т.А., Слабинская Е.В., Яковлев А.А. Клиническая фармакология Суперлимфа при заболеваниях урогенитального тракта через призму уровней реализации его эффектов. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(37):44–53. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-37-44-53>.
39. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс. Часть 4. *Здоровье ребенка.* 2011;7(34):154–60. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.0.3.38.2012.100764>.
40. Eming S.A., Krieg T., Davidson J.M. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):514–25. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>.
41. Корева Н.В., Доброхотова Ю.Э. Локальная цитокинотерапия в гинекологической практике (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2013;(4):21–6.
42. Huang Y., Wu Q., Tam P.K.H. Immunomodulatory mechanisms of mesenchymal Stem cells and their potential clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10023. <https://doi.org/10.3390/ijms231710023>.

References:

1. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis – a brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 245:143–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>.
2. Peebles K., Vellozo J., Balkus J.E. et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2019;46(5):304–11. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>.
3. Makhova T.I., Anisimova N.S., Goloveshkina E.N. et al. Prevalence of sexually transmitted infections and vaginal microbiocenosis disorders in asymptomatic patients. [Rasprostranennost' infekcij, peredavaemyh polovym putem, i narushenij mikrobiocenoza vlagalishcha u asimptomnyh pacientok]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2016;15(6):37–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201615637-41>.
4. Safarova O.A., Dikke G.B., Chegus L.A. et al. Prevalence of HPV-infection and regional peculiarities of the risk factors of associated cervical diseases among the indigenous peoples of North Russia. [Rasprostranennost' VPCh-infekcii i regional'nye osobennosti faktorov riska associirovannyh zabolevanij shejki matki sredi korennyh narodov Severa Rossii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;(7):103–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.103-110>.
5. Aisaeva B.M., Abusueva Z.A., Khashaeva T.Kh. et al. Epidemiological

- aspects of bacterial vaginosis in Republic of Dagestan. [Epidemiologicheskie aspekty bakterial'nogo vagozno v Respublike Dagestan]. *Meditsinskij al'favit*. 2022;(4):40–3. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-4-40-43>.
6. Kenfack-Zanguim J., Kenmoe S., Bowo-Ngandji A. et al. Systematic review and meta-analysis of maternal and fetal outcomes among pregnant women with bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023; 289:9–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.08.013>.
 7. İşık G., Demirezen Ş., Dönmez H.G., Beksaç M.S. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses. *J Cytol*. 2016;33(3):135–40. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.188050>.
 8. Ng B.K., Chuah J.N., Cheah F.C. et al. Maternal and fetal outcomes of pregnant women with bacterial vaginosis. *Front Surg*. 2023;10:1084867. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1084867>.
 9. Dunlop A.L., Satten G.A., Hu Y.J. et al. Vaginal microbiome composition in early pregnancy and risk of spontaneous preterm and early term birth among African American women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:641005. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.641005>.
 10. Silvano A., Meriggi N., Renzi S. et al. Vaginal microbiome in pregnant women with and without short cervix. *Nutrients*. 2023;15(9):2173. <https://doi.org/10.3390/nu15092173>.
 11. Sarmiento S.G.P., Moron A.F., Forney L.J. et al. An exploratory study of associations with spontaneous preterm birth in primigravid pregnant women with a normal cervical length. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):5383–8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1879786>.
 12. Natural population movement of the Russian Federation in 2022. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya Rossijskoj Federacii za 2022 god]. *Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki*, 2023. (In Russ.). Available at: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269?print=1>. [Accessed: 30.04.2024].
 13. Ohuma E.O., Moller A.B., Bradley E. et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4).
 14. Klebanoff M.A., Schuit E., Lamont R.F. et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm delivery: Systematic review and individual participant data meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2023; 37(3):239–51. <https://doi.org/10.1111/ppe.12947>.
 15. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S.J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD000262. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000262.pub4>.
 16. Onyango S., Mi J.D., Koeh A. et al. Microbiota dynamics, metabolic and immune interactions in the cervicovaginal environment and their role in spontaneous preterm birth. *Front Immunol*. 2023;14:1306473. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1306473>.
 17. Bebeva T.N., Dikke G.B. The risk of miscarriage and preterm pregnancy in women with HPV infection and recurrent disorders of the vaginal biocenosis. [Risk neynashivaniya i nedonashivaniya beremennosti u zhenshchin s VPCh-infekciej i recidiviruyushchimi narusheniyami biocenoza vlagalishcha]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(2):135–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.135-142>.
 18. Herren H., Marcolin A.C., Barbieri M.A. et al. Cytokine quantification and association with cervical length in a prospective cohort of pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05776-2>.
 19. Surbek D.V., Hoesli I.M., Holzgreve W. Morphology assessed by transvaginal ultrasonography differs in patients in preterm labor with vs. without bacterial vaginosis. *Ultrasound Gynecol Obstet*. 2000;15(3):242–5. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00102.x>.
 20. Prajarto H.W., Pramono B.A. The association of cervical length, bacterial vaginosis, urinary tract infection and premature rupture of membranes to the imminent preterm labour. *Diponegoro International Medical Journal*. 2020;1(2):39–45. <https://doi.org/10.14710/dimj.v1i2.9538>.
 21. Pandey M., Chauhan M., Awasthi S. Interplay of cytokines in preterm birth. *Indian J Med Res*. 2017;146(3):316–27. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1624_14.
 22. Keelan J.A. Pharmacological inhibition of inflammatory pathways for the prevention of preterm birth. *J Reprod Immunol*. 2011;88(2):176–84. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.11.003>.
 23. Vasundhara D., Raju V.N., Hemalatha R. et al. Vaginal & gut microbiota diversity in pregnant women with bacterial vaginosis & effect of oral probiotics: an exploratory study. *Indian J Med Res*. 2021;153(4):492–502. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_350_19.
 24. Sinchikhin S.P., Salov I.A., Proskurina E.V., Sinchikhina E.S. Evaluation of the effectiveness of an antimicrobial peptide-cytokine product in the complex treatment of pregnant women with asymptomatic bacteriuria. [Ocenka effektivnosti primeneniya antimikrobnogo peptidno-citokinovogo preparata v kompleksnom lechenii beremennyh s bessimptomnoj bakteriuriej]. *Ginekologiya*. 2023;25(1):51–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.1.202098>.
 25. Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy: a modern approach to therapy. [Bessimptomnaya bakteriuriya pri beremennosti: sovremennyy podhod k terapii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;(11):137–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.11.165-170>.
 26. Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Tezikov Yu.V. et al. Complex therapy of recurrent vulvovaginal candidiasis in pregnancy. [Kompleksnaya terapiya recidiviruyushchego vul'vovaginal'nogo kandidoza pri beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2023;(11):172–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2023.259>.
 27. Dikke G.B., Sukhanov A.A., Ostromensky V.V., Kukarskaya I.I. Course and outcomes of pregnancy in patients with chronic endometritis and impaired reproductive function after receiving complex treatment with drug Superlymph: randomized control trial in parallel groups "TULIP". [Techenie i iskhody beremennosti u pacientok s hronicheskim endometritom i narusheniem reproduktivnoj funkicii, poluchavshih kompleksnoe lechenie s ispol'zovaniem preparata «Superlimf» (randomizirovannoe kontroliruemoe ispytanie v parallel'nyh gruppah «TYUL'PAN»)]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2023;(4):132–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2023.74>.
 28. Yalew G.T., Muthupandian S., Hagos K. et al. Prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis and their associated risk factors among pregnant women from northern Ethiopia: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2022;17(2):e0262692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262692>.
 29. Nagot N., Ouedraogo A., Defer M.C. et al. Association between bacterial vaginosis and Herpes simplex virus type-2 infection: implications for HIV acquisition studies. *Sex Transm Infect*. 2007;83(5):365–8. <https://doi.org/10.1136/sti.2007.024794>.
 30. Mitchell C.M., Hitti J.E., Agnew K.J., Fredricks D.N. Comparison of oral and vaginal metronidazole for treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: impact on fastidious bacteria. *BMC Infect Dis*. 2009;9:89. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-89>.
 31. McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000262. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000262.pub3>.
 32. Kumar M., Murugesan S., Singh P. et al. Vaginal microbiota and cytokine levels predict preterm delivery in Asian women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:639665. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.639665>.
 33. Ahrodia T., Yodhaanajali J.R., Das B. Vaginal microbiome dysbiosis in preterm birth. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2022;192(1):309–29. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2022.08.001>.
 34. Cherpes T.L., Hillier S.L., Meyn L.A. et al. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis*. 2008;35(1):78–83. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318156a5d0>.
 35. Tantengco O.A.G., Menon R. Breaking down the barrier: the role of cervical infection and inflammation in preterm birth. *Front Glob Womens Health*. 2022;2:777643. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2021.777643>.
 36. Beglov D.E., Artymuk N.V., Novikova O.N. et al. Risk factors for extremely preterm and very preterm birth. [Faktyory riska prezhdvremennyh rodov]. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina*. 2022;(4):8–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-8-17>.
 37. Conde-Agudelo A., Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(3):440–61.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.023>.
 38. Yushkova T.A., Slabinskaya E.V., Yakovlev A.A. Clinical pharmacology Superlymph in diseases of the urogenital tract through the prism of the levels of implementation of its effects. [Klinicheskaya farmakologiya

- Superlimfa pri zabollevaniyah urogenital'nogo trakta cherez prizmu urovnej realizacii ego effektivnosti]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023;19(37):44–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-37-44-53>.
39. Abaturon A.E. Cationic antimicrobial peptides of respiratory non-specific defense: defensins and catelicidin. Defensins as revirescent molecules. Part 4. [Kationnye antimikrobnye peptidy sistemy nespecificheskoj zashchity respiratornogo trakta: defenziny i katelcidiny. Defenziny – molekuly, perezhivayushchie renessans. Chast' 4]. *Zdorov'e rebenka*. 2011;7(34):154–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.22141/2224-0551.0.3.38.2012.100764>.
40. Eming S.A., Krieg T., Davidson J.M. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):514–25. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>.
41. Koreeva N.V., Dobrokhotova Yu.E. Local cytokine therapy in gynecological practice (literature review). [Lokal'naya citokinoterapiya v ginekologicheskoy praktike (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2013;(4):21–6. (In Russ.).
42. Huang Y., Wu Q., Tam P.K.H. Immunomodulatory mechanisms of mesenchymal Stem cells and their potential clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):10023. <https://doi.org/10.3390/ijms231710023>.

Сведения об авторах:

Суханов Антон Александрович – к.м.н., зав. отделением планирования семьи и репродукции ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», Тюмень, Россия; доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия. E-mail: saa2505anton@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>.

Дикке Галина Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>.

Кукарская Ирина Ивановна – д.м.н., главный врач ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», Тюмень, Россия; профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия; главный специалист по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения Тюменской области, Тюмень, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>.

Шилова Наталья Владимировна – к.м.н., медицинский директор, ООО «Ген-лаб», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6734-0147>.

About the authors:

Anton A. Sukhanov – MD, PhD, Head of the Department of Family Planning and Reproduction, Tyumen Region Perinatal Center, Tyumen, Russia; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: such-anton@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>.

Galina B. Dikke – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>.

Irina I. Kukarskaya – MD, Dr Sci Med, Chief Physician, Tyumen Region Perinatal Center, Tyumen, Russia; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reanimatology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology, Department of Health of the Tyumen Region, Tyumen, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>.

Natalya V. Shilova – MD, PhD, Medical Director, Gen-lab Ltd, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6734-0147>.