

Инфицированный поздний выкидыш, ассоциированный с генетически детерминированным усиленным ответом иммунной системы, у пациенток с рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями

Л.Ш.Цечоева^{✉1}, Р.И.Глушаков², Н.И.Тапильская³

¹ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе». 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Материалы и методы. Отобраны женщины (n=36) с вирусывыделением цитомегаловируса, бактериальным вагинозом, двумя и более рецидивами герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий в течение 6 мес, отсутствием любых других репродуктивно значимых инфекций. Всем пациенткам выполнялись исследования микробиоценоза влагалища в динамике, а также полиморфизмов ассоциированных с усиленным ответом иммунной системы генов: NOS3 (4a/4b), PAI-1 (4G/5G), IL1B (C3954T, C511T), TNFA (G238A, G308A), PPARG (Pro12Ala), PGC1A (Gly482Ser), GSTM1 (del), GSTT1 (del), MMP1 (1G/2G).

Результаты. При проведении корреляционного анализа внутри группы между качественными признаками (рецидивирующий бактериальный вагиноз) и наличием генетических полиморфизмов установлено, что наличие полиморфизмов в генах матричной металлопротеиназы (коллагеназы-1) MMP1 ($r=0,59$) и фактора некроза опухоли α TNFA ($r=0,51$) ассоциировано с рецидивирующим течением бактериального вагиноза. Наличия достоверной корреляционной связи между полиморфизмом изучаемых генов и вирусывыделением цитомегаловируса не установлено.

Заключение. В качестве прегравидарной подготовки пациенткам с инфицированным выкидышем в анамнезе или с рецидивирующим течением вирусных и бактериальных инфекций требуется назначение терапии, направленной на регуляцию иммунного ответа. Одним из препаратов выбора является инозин пранобекс (Изопринозин®), стимулирующий иммунный ответ по клеточному типу, способствующий изменению цитокинового профиля, повышающий функциональную активность эффекторных клеток.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, герпес-вирусная инфекция, Изопринозин, инозин пранобекс, инфицированный выкидыш.

✉ doctor-leila@yandex.ru

Для цитирования: Цечоева Л.Ш., Глушаков Р.И., Тапильская Н.И. Инфицированный поздний выкидыш, ассоциированный с генетически детерминированным усиленным ответом иммунной системы, у пациенток с рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями. Гинекология. 2018; 20 (1): 51–56. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.51-56

An infected late miscarriage associated with a genetically determined enhanced immune response in patients with recurrent viral and bacterial infections

L.Sh.Tsechoeva^{✉1}, R.I.Glushakov², N.I.Tapilskaya³

¹I.I.Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. 192242, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Budapeshtskaia, d. 3;

²S.M.Kirov Medical Military Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6;

³V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

Materials and methods. Women (n=36) with viral excretion of cytomegalovirus, bacterial vaginosis, two or more relapses of herpes virus infection localized in the genital area within 6 months, and absence of any other reproductively significant infections were selected. All patients underwent vaginal microbiocenosis studies in dynamics, as well as polymorphisms associated with the enhanced immune response, NOS3 (4a/4b), PAI-1 (4G/5G), IL1B (C3954T, C511T), TNFA (G238A, G308A), PPARG (Pro12Ala), PGC1A (Gly482Ser), GSTM1 (del), GSTT1 (del), MMP1 (1G/2G).

Results. In the course of the correlation analysis within the group between qualitative signs (recurrent bacterial vaginosis) and the presence of genetic polymorphisms, it was established that the presence of polymorphisms in matrix metalloproteinase – collagenase-1 ($r=0,59$) and tumor necrosis factor α ($r=0,51$) genes is associated with a recurrent course bacterial vaginosis. There is no reliable correlation between the polymorphism of the studied genes and the virus release of the cytomegalovirus.

The conclusion. As a preparation for pregnancy, patients with an infected miscarriage in anamnesis or with recurrent viral and bacterial infections require the appointment of therapy aimed at regulating the immune response. One of the drugs of choice is inosine pranobex (Isoprinosine®), which stimulates cellular immune response that contributes to a change in the cytokine profile and increases the functional activity of the effector cells.

Key words: cytomegalovirus infection, herpesvirus infection, Isoprinosine, inosine pranobex, infected miscarriage.

✉ doctor-leila@yandex.ru

For citation: Tsechoeva L.Sh., Glushakov R.I., Tapilskaya N.I. An infected late miscarriage associated with a genetically determined enhanced immune response in patients with recurrent viral and bacterial infections. Gynecology. 2018; 20 (1): 51–56. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.51-56

Инфицированный поздний выкидыш является крайне актуальной проблемой акушерства и гинекологии, так как, по данным систематического ана-

лиза Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре материнской смертности данная патология составляет 7,9–14,9% от всей летальности, а утрата и/или на-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток	
Показатель	Значение
Число пациенток	36
Возраст [минимальный; максимальный], лет	22–34
Средний возраст, лет	28,6±2,6
<i>Количество родов</i>	
Не было	28 (77,8%)
1	6 (16,7%)
2	2 (5,6%)
<i>Количество медицинских аборт</i>	
Не было	31 (86,1%)
1	2 (5,6%)
2	2 (5,6%)
3 и более	1 (2,8%)
<i>Срок беременности при госпитализации в стационар</i>	
16 нед	8 (22,2%)
17 нед	11 (30,6%)
18 нед	9 (25,0%)
19 нед	6 (16,7%)
20 нед	2 (5,6%)

рушение репродуктивной функции в дальнейшем приводят к безвозвратным демографическим потерям [1–5].

Важное значение для риска развития инфицированного выкидыша и/или осложненного течения данного заболевания имеет, с одной стороны, этиологический фактор, сведения о котором постоянно расширяются и дополняются новыми таксономическими единицами [6–8], с другой – генетически детерминированные особенности воспалительного ответа на инвазию патогена [9–12].

Цель исследования – провести корреляционный анализ между наличием рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций нижнего отдела генитального тракта и генетическими факторами у пациенток, переживших инфицированный поздний выкидыш, для стратификации рисков и проведения прегравидарной подготовки у данного контингента пациенток.

Материалы и методы

Общий дизайн исследования

Проведено перекрестное исследование по изучению взаимосвязи между частыми рецидивами бактериального вагиноза (БВ), или длительным (в течение не менее 6 мес) выделением из половых путей цитомегаловируса (ЦМВ) или не менее чем двумя эпизодами рецидива герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий, и полиморфизмом генов, ассоциированных с усиленным ответом иммунной системы, у пациенток с инфицированным поздним выкидышем в анамнезе.

С марта 2015 по апрель 2017 г. соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения пациентки, находившиеся на лечении в ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И.Джанелидзе» по поводу инфицированного выкидыша, были приглашены для участия в исследовании в течение 40±10 дней после выписки из стационара. При нахождении в стационаре всем пациенткам проводилось обследование и лечение согласно Действующим порядкам и стандартам оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 34 лет включительно в момент включения в исследование;
- инфицированный выкидыш в сроке беременности от 16 до 20 нед в анамнезе;
- один постоянный половой партнер;
- использование барьерных методов контрацепции в период проведения исследования;

- желание пациентки участвовать в исследовании и наличие информированного письменного согласия.

Критерии исключения из исследования:

- возраст пациентки младше 18 лет, старше 35 лет;
- 2 и более постоянных половых партнеров;
- наличие первичальной интраэпителиальной дисплазии (CIN) 2–3-й степени и/или инвазивного рака шейки матки;
- любые невоспалительные гинекологические заболевания, включая миому матки, требующие хирургического лечения и/или назначения лекарственной терапии;
- сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена, некомпенсированное нарушение функции щитовидной железы и других желез внутренней секреции (гипофиз, надпочечники, паращитовидные железы), в том числе требующее назначения заместительной гормональной терапии;
- проживание за пределами Санкт-Петербурга;
- психиатрические заболевания, алкоголизм, наркомания, злокачественные новообразования и/или лимфо-пролиферативные заболевания в анамнезе;
- индекс массы тела по Брокку более 34,9 кг/м², менее 18,5 кг/м²;
- ВИЧ-позитивные пациентки или пациенты с высоким риском инфицирования, профилактически получающие антиретровирусную терапию, хронические вирусные гепатиты В и/или С;
- нежелание пациентки участвовать в исследовании или низкая комплаентность.

Обследование

Всем пациенткам, соответствующим критериям включения, выполнялось исследование отделяемого из цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции, для чего использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ДНК-технология, Москва) для выявления ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, вируса простого герпеса и ЦМВ. Также всем пациенткам проводился тест «Фемофлор 16» отделяемого из влагалища для выявления ДНК факультативных и облигатных анаэробов, в том числе *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Candida* методом ПЦР в реальном времени.

При выявлении абсолютных патогенов (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*) назначалась этиотропная терапия в зависимости от вида возбудителя – данные пациентки не включались в исследование.

Для участия в дальнейшем наблюдении были отобраны 36 женщин в возрасте от 22 до 34 лет (средний возраст 28,6±2,6 года) в момент включения в исследование (табл. 1) с лабораторно подтвержденным:

- вирусом выделением ЦМВ (n=13);
- БВ (n=21);
- вирусом выделением ЦМВ и БВ (n=2);
- 2 и более рецидивами герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий (n=5);
- отсутствием любых других репродуктивно значимых инфекций, за исключением ЦМВ и герпес-вирусной инфекции.

Пациентки с БВ (по данным «Фемофлор 16») получили местное лечение клиндамицином в течение 7 дней с последующим назначением пробиотической терапии. После лечения за пациентками проводилось проспективное наблюдение в течение 6 мес со следующим графиком визитов: на 60±7-й день (визит 1), на 120±7-й день (визит 2), на 180±10-й день (визит 3) от момента получения результатов первичного обследования, а также вне графика наблюдения при появлении любых выраженных жалоб. Дальнейшее лечение в процессе наблюдения определялось наличием и характером жалоб и результатами лабораторного обследования.

В процессе клинического наблюдения (на визите 2) у всех пациенток проводился забор венозной крови для последующего исследования полиморфизмов ассоцииро-

PATHOLOGY OF PREGNANCY

Таблица 2. Динамика микробного пейзажа вагинального отделяемого у пациенток с инфицированным поздним выкидышем в анамнезе, определяемого с помощью ПЦР в реальном времени и «Фемофлор 16»

Номер пациентки	ЦМВ	Факультативно-анаэробные микроорганизмы			Облигатно-анаэробные микроорганизмы								Candida spp.	M. hominis	Urea-plasma spp.	Рецидивы БВ*
		Ent	Str	Staf	Gv+Pb+Ps	Eub	Sn+Lep+Fus	Meg+Ve+Di	La+Cl	Mob+Cor	Pep	Av				
1		axf	ayf				axyf	axyf				ay				1, 2
2*	a			axyf			axyf				ayf		xy			2
3*	ax				axyf			xf	axyf						y	
4**						axyf					ayf					
5				axyf				xyf					f		x	1, 2, 3
6**		axyf			axyf	xyf	axyf		ayf	axyf		axyf	y			1, 2, 3
7*	axy				axyf				axf		ayf		f	x		
8			axyf	axyf					xy		axyf					
9**		axyf				axyf	axyf	axyf				axyf				
10		axyf			axyf		xyf		axyf				xyf		y	2, 3
11*	axyf		axyf				axyf	axy	axyf							
12*	axyf			axyf		ayf		axy		axyf	xyf					2
13*	axy			axyf		axyf			axyf	axyf			y			
14		axf	ayf	axf	af					ayf				x		1, 2, 3
15			axyf		axyf				axyf		axf					
16		ayf			axyf	axyf				axf			xy			1, 2, 3
17*	axyf	xyf		xyf		axyf			ayf	axyf		axyf				1, 2, 3
18		axy			axyf		axyf	axf	axyf							
19		xyf	ayf				axy		ayf		axyf				xyf	1, 2, 3
20*	axyf	ayf	xyf			axyf	axyf		ayf		ayf					
21*	a	xy	axyf	a	ay		axyf		axyf		axyf	axyf		xf		
22		axyf		ayf				axyf		axf	ayf		xy			1, 2, 3
23				ax		a			axyf		axyf					2
24				ayf					axyf	a	axy					1
25*	axyf	axyf		axyf	axyf		axyf			axyf		axyf		x		1
26			axy		axyf					axyf		axyf	x			
27*	ax		a					ayf	axyf		xyf					
28			xf						axyf		yf					
29**		xy	ay	a		axy		axyf		a					y	3
30*	ax						axyf									
31**	axy			axy	axy			axy	axy			axy	x			
32		ayf		ayf				ayf		ayf	xyf					
33**		axf						axy			ayf					2
34*	axyf					axyf	ayf				af					
35*	axy		yf	axf			axyf			xyf	ayf		f		yf	3
36		axyf	ayf	axf	axyf		xyf		axf	ayf	ayf	axyf	y			

Примечание: а – качественно положительный результат в отделяемом из влагалища при первичном исследовании, х – качественно положительный результат в отделяемом из влагалища на 60±7-й день наблюдения, у – на 120±7-й день наблюдения, f – на 180±10-й день наблюдения; *пациентки с выделением ЦМВ в отделяемом из влагалища герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий, *диагноз БВ при контрольных явках (1, 2, 3 – на визитах 1, 2 и 3 соответственно); Av – A. vaginae; Cl – Clostridium spp.; Cor – Corynebacterium spp.; Di – Dialister spp.; Ent – семейство Enterobacteriaceae; Eub – Eubacterium spp.; Fus – Fusobacterium spp.; Gv – G. vaginalis; La – Lachnobacterium spp.; Lep – Leptotrichia spp.; Meg – Megaspheara spp.; Mob – Mobiluncus spp.; Pep – Peptostreptococcus; Pb – Prevotallabivya; Ps – Porphyromonas spp.; Sn – Sneathia spp.; Str – Streptococcus spp.; Staf – Staphylococcus spp.; Ve – Veillonella spp.; †пациентка с выявленной лимфомой Ходжкина.

ванных с усиленным ответом иммунной системы и дисплазией соединительной ткани генов: эндотелиальной синтазы азота 3-го типа (NOS3) 4a/4b, ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) 4G/5G, интерлейкина (ИЛ-1β) C3954T, C511T, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) G238A, G308A, рецептора γ, активируемого пролифератами пероксисом (PPARG) Pro12Ala, PPARG-коактиватора α1 (PGC1A) Gly482Ser, семейства глутатион S-трансферазы: GSTM1 (делеция) и GSTT1 (делеция), матричной металлопротеиназы 1-го типа (MMP-1) 1G/2G. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом ПЦР в амплификаторе Rotor-Gene-6000 (Corbet

Life Science, Австралия) с использованием соответствующих праймеров.

Статистический анализ результатов исследования

В связи с тем, что исследование являлось наблюдательным, никакие измеряемые показатели и статистические гипотезы предварительно не определялись. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения ± стандартное квадратичное отклонение; признаки, отличающиеся от нормального распределения – в виде ме-

ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Таблица 3. Полиморфизмы генов, ассоциированных с гиперответом иммунной системы, у пациенток с инфицированным поздним выкидышем

Номер пациентки	Полиморфизмы генов							
	NOS3	PAI-1	IL1B* G238A (G308A)	TNFA** G238A (G308A)	PPARG	PGC1A	GST (GSTM1, GSTT1)	MMP1
1	2/2	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/1
2	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/2
3	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/2 (1/1)	2/2	1/1		1/1
4	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/2	1/2		1/1
5	1/1	1/2	1/2 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
6	1/2	1/1	1/2 (1/1)	1/1 (2/2)	1/1	1/1		1/1
7	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/2		1/1
8	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/2 (1/1)	1/1	1/2		1/2
9	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
10	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/2
11	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
12	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	2/2	1/1		2/2
13	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/2		1/1
14	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
15	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/2	1/1		1/1
16	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/1
17	1/1	2/2	1/2 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/2
18	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/1
19	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
20	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/2 (1/1)	1/1	1/1		1/1
21	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/2	1/1		1/1
22	1/2	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/2
23	1/1	1/1	1/1 (1/2)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		2/2
24	1/1	2/2	1/1 (1/2)	1/1 (1/1)	1/1	1/2		1/1
25	1/1	1/2	1/1 (1/2)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
26	1/1	2/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1	ДЕЛ	1/1
27	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/2
28	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1	ДЕЛ	1/1
29	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/2	1/1		1/1
30	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/1
31	1/1	1/1	1/2 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/2		2/2
32	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
33	1/2	1/2	1/1 (1/2)	1/1 (1/1)	1/2	1/1		1/1
34	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/2		1/1
35	2/2	1/2	1/1 (1/2)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/2
36	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1

Примечание: 1 – нормальный, не несущий мутацию аллель, 2 – полиморфный аллель, 1/1 – ген, гомозиготный по нормальному варианту аллеля, 2/2 – ген, гомозиготный по полиморфному варианту аллеля, 1/2 – гетерозиготный ген, ДЕЛ – наличие делеции в одном из генов; *вариант полиморфизма G238A обозначен без скобок, вариант G308A – в скобках, **вариант полиморфизма C3954T обозначен без скобок, вариант полиморфизма C511T – в скобках.

дианы, качественные признаки представлены в виде долей (%), абсолютных чисел. Корреляционный анализ между данными микробиологического и молекулярно-генетического исследования проводился с помощью оценки коэффициента ранговой корреляции Спирмена и коэффициента Кендалла. Результаты подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программ Excel, SPSS Statistics 22.0.

Этические правила и нормы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», законодательством Российской Федерации (Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»,

Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава России №266 от 19.06.2003) и другими применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в РФ. Протокол наблюдения за пациентами и программа обследования были одобрены локальным этическим комитетом.

Результаты

Все включенные в исследование пациентки за исключением одной, у которой после 2-го визита была выявлена лимфома Ходжкина, завершили исследование согласно дизайну. Данные 4-кратного молекулярно-биологического исследования отделяемого из половых путей представлены в табл. 2.

ЦМВ выделялся у 15 пациенток при включении в исследование, далее количество положительных изолятов уменьшилось до 13 (86,7% от 15) на визите 1, 10 (66,7%) – на визите 2 и до 6 (40,0%) – на последнем визите.

Диагноз БВ был установлен на основании теста «Фемофлор 16» через 60 ± 7 дней от включения в исследование у 10 пациенток (из них у 2 не было БВ при включении в исследование), через 120 ± 7 дней от включения в исследование у 13 пациенток (из них у 3 не было БВ при включении в исследование) и у 10 пациенток через 180 ± 10 дней (из них у 2 не было БВ при включении в исследование). При этом в двух случаях имело место сочетание БВ с кандидозным вульвовагинитом. Следует отметить, что после каждого контрольного визита в случае диагностики БВ пациенткам назначалось местное лечение клиндамицином, при сочетании БВ с кандидозной инфекцией данным пациенткам дополнительно назначался флуконазол.

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с усиленным ответом иммунной системы, имели место у 34 (94,4%) пациенток с инфицированным поздним выкидышем в анамнезе, при этом у 16 (47,1%) зарегистрированы полиморфизмы в гене PAI-1, 14 (41,2%) – TNFA, 12 (35,3%) – NOS3, 10 (29,4%) – MMP1, 9 (26,5%) – IL1B, 7 (20,6%) – PPARG, 7 (20,6%) – PGC1A, 2 (5,9%) определены делеции в одном из исследуемых генов GST. У 1 (2,9%) пациентки имели место полиморфизмы в 5 генах, 3 (8,8%) в 4 генах, 7 (20,6%) – в 3 генах, 16 (47,1%) – в 2 генах, 7 (20,6%) – в 1 гене.

При проведении корреляционного анализа внутри группы между качественными признаками (рецидивирующий БВ) и наличием генетических полиморфизмов установлено, что наличие полиморфизмов в генах MMP-1 ($r=0,59$) и ФНО- α ($r=0,51$) ассоциированы с рецидивирующим течением БВ. Наличие достоверной корреляционной связи между полиморфизмом изучаемых генов и вирусовыделением ЦМВ не установлено.

Обсуждение результатов

Генетически детерминированный усиленный иммунный ответ у пациенток на патогены

Рецидивирующее и/или осложненное течение инфекционных заболеваний, особенно вызванных патогенами, ассоциированными с оппортунистическими инфекциями, по современным данным может не иметь зависимости от проведенной или проводимой этиотропной терапии [6, 7]. В некоторых случаях неудачи в лечении данных заболеваний обусловлены приобретенной или врожденной патологией иммунной системы или особенностями системного или местного иммунного ответа [9, 12]. Однако, если приобретенные заболевания и состояния (ВИЧ-инфекция, угнетение иммунной системы, связанное с длительным или интенсивным курсом цитостатиков или кортикостероидов) достаточно хорошо изучены, то генетически детерминированные особенности иммунного ответа в большинстве случаев не имеют ни нозологических форм, ни конкретных синдромов [7, 8]. В нашем исследовании полиморфизм генов MMP1 и TNFA был ассоциирован с рецидивирующим течением БВ, а при ретроспективном анализе течения инфицированного выкидыша установлено, что наличие генетических полиморфизмов MMP1 было ассоциировано с наличием ангиодрамии, полиморфизмов TNFA с развитием выраженного синдрома системной воспалительной реакции (3-й степени), которое сопровождалось выраженной гипертермией, лейкоцитозом (более $15 \times 10^9/\text{л}$) и повышением острофазовых показателей. По всей видимости, пациентки с полиморфизмами в данных генах имеют высокий риск реализации осложнений и требуют особых реабилитационных мероприятий после инфицированного выкидыша, а также определенной прегравидарной подготовки.

Наступающая эпоха персонализированной медицины, в основе которой будут использованы экономически доступные экспресс-режимы молекулярно-генетических диагностических тестов, позволит в ближайшее время проводить подбор индивидуальной терапии на основе генетического профиля пациента [7]. Безусловно, пациентки с полимор-

физмом в генах, ассоциированных с усиленным ответом иммунной системы, требуют прегравидарной подготовки в качестве профилактики осложненного течения беременности.

Роль ЦМВ-инфекции в патологии репродуктивной системы

Подтверждением актуальности ЦМВ-инфекции является то, что только в 1967 г. данная инфекция была включена в Международную номенклатуру ВОЗ как отдельная нозологическая единица, а уже через 20 лет по решению Европейского бюро ВОЗ инфекция, вызванная ЦМВ, была включена в список «новых и таинственных заболеваний», определяющих будущее инфекционной патологии» [1, 4, 13].

Крайняя актуальность для репродуктивной системы заключается в том, что по тератогенной способности ЦМВ занимает 2-е место после возбудителя краснухи [1, 3]. С другой стороны, способность ЦМВ персистировать и размножаться в различных клетках человеческого организма позволяет говорить о его пантропности, а по выраженности иммуносупрессивного действия ЦМВ уступает лишь ВИЧ-инфекции [2, 5]. Следует отметить, что у беременных женщин в большинстве случаев (63,3%) протекает бессимптомно [1, 4]. Однако даже при отсутствии системного воспалительного ответа ЦМВ вызывает локальную ответную иммунную реакцию с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и выработкой антител, при этом степень выраженности иммунного ответа является строго генетически детерминированной [14, 15]. Результатом избыточного иммунного ответа на ЦМВ-инфекцию являются разрыв плодных оболочек и структурные изменения шейки матки [2, 5, 12].

Прегравидарная подготовка у пациенток с рецидивирующим БВ и длительным выделением ЦМВ

Пациентки с рецидивирующим течением вирусных и бактериальных инфекций, в том числе оппортунистических, в большинстве случаев имеют определенные особенности системного и/или локального иммунного ответа, который является следствием генетического полиморфизма определенных эффекторных элементов [8–11]. Поэтому данные пациентки требуют прегравидарной подготовки [16], направленной, в частности, и на модуляцию иммунного ответа [17].

Из лекарственных средств, повышающих резистентность организма, определенную нишу занимают иммуностимуляторы с противовирусной активностью, среди которых существенный интерес вызывает Изопринозин® (инозин пранобекс) производства «Тева Фармацевтические предприятия Лтд» (Израиль), разрешенный для применения на территории РФ (регистрационное удостоверение П №15167/01 от 10.05.2007, выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития) и имеющий широкий спектр показаний к применению, включая инфекции, вызываемые герпес-вирусами: вирусы простого герпеса 1 и 2-го типов, вирус герпеса 3-го типа (варицелла-зостер), вирус Эпштейна–Барр и ЦМВ; корь тяжелого течения; папилломавирусная инфекция, лечение гриппа и других острых респираторно-вирусных инфекций, контактный моллюск.

Неспецифическая противовирусная активность заключается в том, что, изменяя стереохимическую структуру рибосом, препарат подавляет синтез вирусных белков, тем самым тормозит репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов, а также блокирует их репродукцию путем повреждения генетического аппарата [19]. Инозин пранобекс восстанавливает и усиливает деятельность клеток иммунной системы, модулирует иммунный ответ по клеточному типу [20], способствуют изменению цитокинового профиля, повышает функциональную активность макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и НК-клеток [19, 20].

Изопринозин® может быть назначен в комплексной прегравидарной подготовке пациенткам с рецидивирующим БВ, рецидивирующей герпес-вирусной или папилломавирусной инфекцией или длительным выделением ЦМВ. При

хронических рецидивирующих заболеваниях у взрослых Изопринозин® назначают несколькими курсами по 5–10 дней с перерывом в приеме в 8 дней. Для проведения поддерживающей терапии доза может быть снижена до 500–1000 мг/сут (1–2 таблетки) в течение 30 дней. При герпетической инфекции взрослым и детям препарат назначают в течение 5–10 дней до исчезновения симптомов заболевания, в бессимптомный период – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней для уменьшения числа рецидивов. При папилломавирусной инфекции взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в день, детям – по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки в 3–4 приема в течение 14–28 дней в виде монотерапии [21].

Литература/References

1. Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296 (1): 15–26.
2. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr* 2017; 43 (1): 38.
3. Беляева Н.Р. Цитомегаловирусная инфекция и репродуктивное здоровье женщины. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2016; 65 (4): 24–33. / Belyaeva N.R. Tsitomegalovirusnaya infektsiia i reproduktivnoe zdorov'e zhen'skchbn. *Zburn. akusberstva i zbenskikh boleznei.* 2016; 65 (4): 24–33. [in Russian]
4. Короткова НА, Прилепская В.Н. Цитомегаловирусная инфекция и беременность (прегравидарная подготовка и терапия). Эффективная фармакотерапия. 2016; 22: 28–40. / Korotkova NA, Prilepskaya VN. Tsitomegalovirusnaya infektsiia i beremennost' (pregravidarnaya podgotovka i terapiia). *Effektivnaya farmakoterapiia.* 2016; 22: 28–40. [in Russian]
5. Рюмин А.М., Соболевская О.Л., Собчак Д.М. Цитомегаловирус как возбудитель внутриутробной инфекции. Дальневосточный журн. инфекционной патологии. 2017; 33 (33): 89–94. / Rumin AM, Sobolevskaya OL, Sobchak DM. Tsitomegalovirus kak vozбудitel' vnutriutrobnoi infektsii. *Dal'nevostochnyi zburn. infektsionnoi patologii.* 2017; 33 (33): 89–94. [in Russian]
6. Udoh A, Effa EE, Oduvole O et al. Antibiotics for treating septic abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD011528.
7. Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol* 2015; 125 (5): 1042–8.
8. Sanu O, Lamont RF. Periodontal disease and bacterial vaginosis as genetic and environmental markers for the risk of spontaneous preterm labor and preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 (12): 1476–85.
9. McPherson JA, Manuck TA. Genomics of preterm birth: evidence of association and evolving investigations. *Am J Perinatol* 2016; 33 (3): 222–8.

10. Sbeikh IA, Ahmad E, Jamal MS et al. Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update. *BMC Genomics* 2016; 17 (Suppl 9): 759.
11. Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. и др. Генетическая предрасположенность к рецидивирующему течению вульвовагинального кандидоза. *Гинекология.* 2017; 19 (4): 20–5. / Pogosyan Sh.M., Mezhevitiнова EA, Donnikov AE. et al. Genetic predisposition to a recurrent course of vulvovaginal candidiasis. *Gynecology.* 2017; 19 (4): 20–5. [in Russian]
12. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции. *Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии.* 2002; 1 (2): 15–26. / Tapil'skaya NI. Rol' immunnoi sistemy v patogeneze nevynashivaniia beremennosti. *Predposylki dlia farmakologicheskoi korrektsii.* *Obzory po klin. farmakologii i lekarstvennoi terapii.* 2002; 1 (2): 15–26. [in Russian]
13. Frenkel LD, Gomez F, Sababi F. The pathogenesis of microcephaly resulting from congenital infections: why is my baby's head so small? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37 (2): 209–26.
14. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett* 2014; 162 (1 Pt A): 41–8.
15. Pandey M, Cbauban M, Awasthi S. Interplay of cytokines in preterm birth. *Indian J Med Res* 2017; 146 (3): 316–27.
16. Russo JA, Achilles S, DePineres T, Gil L. Controversies in family planning: postabortal pelvic inflammatory disease. *Contraception* 2012; 87 (4): 497–503.
17. Тапильская Н.И., Шахова МА. Прегравидарная подготовка супружеской пары с участием обоих партнеров при частых рецидивах бактериального вагиноза. *Лечащий врач.* 2018; 2: 82–7. / Tapil'skaya NI, Shakhova MA. Pregravidarnaya podgotovka supruzheskoi pary s uchastiem oboikh partnerov pri chastykh tsydivakh bakterial'nogo vaginoza. *Lechasbchi vrach.* 2018; 2: 82–7. [in Russian]
18. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Минасян В.С., Тюркина С.И. Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2011; 10 (4): 83–8. / Savenkova MS, Afanaseva AA, Minasyan VS, Tyurkina SI. Lechenie chasto boleiusbchikh detei so smeshannoi infektsiei. *Vopr. sovrem. pediatrii.* 2011; 10 (4): 83–8. [in Russian]
19. Hasko G, Linden J, Cronstein B, Pachter P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7 (9): 759–70.
20. Milano S, Dieli M, Millott S et al. Effect of isoprinosine on IL-2, IFN-gamma and IL-4 production in vivo and in vitro. *Int J Immunopharmacol* 1991; 13 (7): 1013–8.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Изопринозин®. / Instruksiia po primeneniuu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Izo-prinozin®. [in Russian].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щечосова Лейла Шахмурзаевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гинекологии №1 ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И.Джанелидзе». E-mail: doctor-leila@yandex.ru

Глушаков Руслан Иванович – канд. мед. наук, и.о. зав. отд-нием ВРТ клиники акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова».

E-mail: glushakovruslan@gmail.com

Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. научно-образовательного центра ВРТ им. Ф.Паулсена ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: tapnatalia@yandex.ru