

Л.Г. Назаренко^{1,2}, Н.П. Соловьева²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²КЗОЗ «Городской клинический родильный дом № 6», Харьков

Применение орального пробиотика как альтернативная клиническая стратегия профилактики акушерских и перинатальных инфекций*

Цель — сравнительное исследование практических возможностей профилактики акушерских и перинатальных инфекций у женщин с бактериальным вагинозом путем использования орального пробиотика лактобацилл *Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14* в дозе 10⁹ КОЕ и традиционных схем (местная двухэтапная терапия и монотерапия метронидазолом). На основании сравнения клинико-лабораторных данных, исходов беременности для женщины и новорожденного показано, что оральный пробиотик может рассматриваться как альтернативная стратегия профилактики инфекций в акушерской клинике.

Ключевые слова

Бактериальный вагиноз, пробиотик, инфекция, беременность.

Рост распространенности инфекционных процессов у женщин детородного возраста, наблюдаемый в последние десятилетия, рассматривается как социально значимое явление. По своей клинической важности для акушерской практики среди инфекционной патологии безусловное лидерство имеют нетрансмиссивные инфекции (НТИ), этиология которых не предполагает полового пути передачи и связана с многочисленными «неспецифическими» возбудителями. В порядке сопоставления управляемости и социально-экономического значения сексуально трансмиссивных инфекций и нетрансмиссивных следует отметить, что в настоящее время инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (ИППП), занимают лучшее положение, во многом благодаря доступности противомикробных средств, их эффективности, четкой причинной связи с образом жизни пациента и его окружения, «рецидивов» — с реинфекцией. В то же время лечебно-профилактические алгоритмы действий в отношении НТИ остаются недостаточно четко и логически построенными, в определенной мере содержат противоречия с точки зрения методоло-

гического обоснования, а их распространенность не имеет надежных инструментов контроля.

Есть достаточно доказательств, чтобы считать НТИ в акушерско-гинекологической практике результатом дисбиотических состояний, из которых наиболее актуальную проблему представляет нарушение микробиоценоза влагалища.

Нозологической формой дисбиоза влагалища является клинико-микробиологический симптомокомплекс, называемый бактериальным вагинозом (БВ) (синоним — вагинальный дисбактериоз). БВ представляет собой инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся изменениями эндогенного вагинального микробиотопа — значительным увеличением облигатных и факультативно-анаэробных патогенных микроорганизмов с одновременным количественным уменьшением или полным исчезновением лактобактерий, прежде всего перекись-продуцирующих.

«Ответственными» за БВ микроорганизмами являются *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.* и другие анаэробы [13].

Возрастание распространенности дисбиотических процессов в последние годы, в частности

*Здоровье женщины.— 2013.— № 6 (82).— С. 12—16.

изменения колонизационной резистентности влагалища, рассматривается как интегральный результат комплекса воздействий антропогенного характера, нарушающих биологическую природу человека (макроорганизма) и микроорганизмов в окружающей среде. Дисбиотический процесс в каждом конкретном случае, как правило, не имеет одной определенной этиологической причины, является сочетанным результатом действия комплекса экзогенных и эндогенных факторов, изменяющих и нарушающих физиологические взаимоотношения макро- и микроорганизма, включая события детского возраста, этнические и социо-демографические факторы, гормональный статус женщины, особенности питания и образа жизни, роль астенизации организма и психоэмоциональных стрессовых факторов и даже вклад гелиобиологических процессов, с учетом того, что деятельность микроорганизмов, их численность в биосфере Земли находится под влиянием изменений солнечной активности [3, 10].

Особая роль БВ в современной акушерской клинике определяется несколькими основными положениями: 1) дополнительным риском развития ИППП, а также других инфекционных заболеваний, в том числе, представляющих реальную угрозу здоровью женщин; 2) наличием ассоциированных с БВ осложнений гестационного процесса, прежде всего доказанной связью БВ с преждевременными родами (ПР), а также повышенной частотой хориоамнионита, преждевременного разрыва плодных оболочек, преэклампсии; 3) увеличением вероятности перинатальной патологии, в частности внутриутробной гибели плода, бактериальной внутриутробной инфекции, неврологических нарушений, синдрома интоксикации у новорожденного.

Механизмы, которыми опосредована роль БВ в увеличении риска инфекционно-зависимой перинатальной патологии, остаются на уровне теоретических предположений. Как параллельные процессы, происходящие в настоящее время, следует отметить неуклонное возрастание распространенности БВ, с одной стороны, и увеличение частоты случаев внутриматочной инфекции с усилением ее позиций в структуре акушерской и перинатальной заболеваемости, с другой, что может свидетельствовать о существовании между этими явлениями причинной связи. Установлено однозначно лишь то, что с БВ не связан феномен укорочения шейки матки, который рассматривается как наиболее чувствительный фактор риска и индикатор спонтанных ПР [7]. Предполагается, что модифицирующее влияние БВ в отношении риска ПР связано

с полиморфизмами генов, регулирующих материнский воспалительный ответ. В пользу наличия причинной связи между БВ и ПР свидетельствуют данные о том что: 1) субклиническая инфекция генитального тракта вызывает продукцию провоспалительных медиаторов матерью и плодом, 2) наблюдения о положительном эффекте снижения уровня недонашивания беременности при лечении дисбиоза влагалища во II триместре [5].

Приведенные выше данные не оставляют сомнений в том, что беременные с симптомами БВ нуждаются в лечении, целью которого является как уменьшение выраженности симптомов и проявлений инфекции, так и снижение риска ассоциированных осложнений. И поскольку траектория частоты БВ изменяется с прогрессированием беременности, с максимумом в первой ее половине [13], стратегически важный период для выявления и устранения БВ приходится на I и II триместры даже при беременности низкого риска.

В настоящее время происходит смена приоритетов в лечении дисбиотических процессов. Устоявшиеся представления о том, что первоочередной задачей лечения является эрадикация БВ-ассоциированных бактерий, дополняются и изменяются. По классическим канонам этиотропного лечения инфекционного заболевания, с учетом общих особенностей «возбудителей» БВ, длительное время «золотым стандартом» считали лекарственные средства с антианаэробным механизмом действия, прежде всего препараты 5-нитроимидазола (метронидазол, тиконазол, секнидазол, орнидазол) и клиндамицин [1, 3, 6]. Именно такая схема лечения приведена в акушерском протоколе «Перинатальные инфекции» (Приказ МЗ Украины № 906) в контексте лечения БВ при беременности и предупреждения его последствий для новорожденного.

Вместе с тем, исходя из представлений о БВ как дисбактериозе влагалища, ассоциированном с так называемой условно-патогенной микрофлорой, целесообразно, более обоснованно и логично было бы искать решение в регуляции собственных защитных сил организма, усилении защитных функций слизистой оболочки вагины, в обеспечении за счет этого физиологического соотношения компонентов микробиотопов.

Не согласуются с представлениями о необходимости включения антибиотиков и антисептиков в терапию БВ данные о том, что «этиотропное лечение» инфекции матери не изменяет концентрацию маркеров системного воспалительного ответа [8]. В клиническом отношении при монотерапии препаратами 5-нитроимида-

зола частота рецидивів досягає 40–65 %, а в кожному п'ятому спостереженні розвивається кандидозний вульвовагініт [11]. При цьому кожна четверта жінка, особливо при комбінації перорального і вагінального приєму, відзначає побічні ефекти зі сторони траварельного тракту, шкіри.

Кроме того, однією з причин виникнення БВ, як відомо, являється нерациональна антибіотикотерапія, тому весьма сумнівний сенс чередної антибактеріальної терапії для усунування наслідків попередньої.

При вагітності супресивна антибактеріальна терапія БВ не тільки в великому кількості випадків неефективна, але навіть в певній мірі підвищує ризик ПР, що, можливо, пов'язано з наявністю нейро-імунно-ендокринних перестройками, підвищуючими уязвимость до розвитку інфекційного процесу [8, 11].

Подобна стратегія лікування жінок з БВ відповідає тому, що, на жаль, наше суспільство все ще фокусується на захворюваннях, а не на здоров'ї, і лікарську терапію, направлену на усунування «возбудителів», віддають перевагу превентивним заходам і мобілізації власних сил організму.

Поступовий перехід до нової лінії допомоги при БВ пов'язаний з розробкою двохетапної схеми лікування і проведення після супресивної антибактеріальної терапії відновительного курсу препаратами, що містять різні штами лактобактерій. Нетрудно відзначити, що саме другим етапом, призначеним для відновлення біоценозу вагінали шляхом застосування пробіотиків, по своїй суті має найбільш переконливі основи служити корекції вагінального дисбіозу.

В наше час перспектива більш ефективного захисту від БВ-опосередованих ускладнень вагітності може бути пов'язана з інноваційним підходом, заснованим на використанні пробіотиків лактобацилл в формі монотерапії. Аргументами «за» слугують дані про те, що пробіотики, визначені як «живі мікроорганізми, які, будучи введені в адекватних кількостях, приносять користь здоров'ю господаря», можуть розглядатися як альтернативне лікування завдяки своїй здатності замінювати вагінальні лактобацилли, витіснювати і елімінувати патогенні мікроорганізми, так і модулювати імунну відповідь, перешкоджаючи запальному каскаду, посилюючи і підвищуючи рівні цитокинів, які сприяють розвитку фетоплацентарного комплексу [12].

Ціль дослідження — оцінити клінічну ефективність застосування пробіотика на

основі лактобацилл в формі монотерапії БВ вагітними як методу профілактики перинатальних і пуерперальних інфекційних ускладнень, уточнити динаміку локальних імунних ефектів на фоні лікування в порівнянні з прийнятими схемами.

Матеріали і методи

Наша робота була запланована як відкрите порівняльне дослідження, в яке були включені 520 жінок зі сплошного потоку звернувшись для проведення скринінгу I триместра, що знаходяться на обліку в жіночій консультації, що пройшли клініко-лабораторне дослідження в відповідності з нормативами МЗ України. З них на основі діагностування БВ під наглядом були взяті 120 жінок, яким запропоновано проведення цільового лікування. На цьому етапі вагітні розподілені на 3 клінічні групи по 40 осіб кожна за критерієм «метод лікування БВ». Проведення лікування, а також проміжні дослідження всім жінкам проводили при наявності інформованого згоду.

Умовою включення в дослідження було відповідність наступним критеріям: одноплодна вагітність без вроджених пороків розвитку плоду, ремісія хронічних екстрагенітальних інфекційних захворювань в течение року, підтвержене відсутність ІППП, системної аутоімунної патології, пороків розвитку матки, ендокринних розладів.

В групі А з метою корекції вагінального дисбіозу застосовували оральний пробіотик на основі лактобацилл (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* і *Lactobacillus reuteri RC-14* в дозі 10^9 КОЕ) курсом 30 днів. В групі В забезпечувалося двохетапне лікування: на першому — метронідазол в течение 7 днів (вагінальні супозиторії по 500 мг), на другому — в течение 10 днів місно один з кислотообразующих еубіотиків (біопрепарати лактобактерин, біфідумбактерин в супозиторіях). В групі С була проведена 7-денна монотерапія метронідазолом. Досліджувані групи були порівнюваними за всіма ознаками, що характеризують БВ (виділення, їх запах, наявність свербіжності, дані мікроскопії, визначення рН), за ступенем ризику інфекційних ускладнень, за віковим складом, кількості курячих до вагітності, демографічними факторами, репродуктивному анамнезу, показателям здоров'я, що дозволило порівнювати результати лікування між собою.

Наш попередній клінічний досвід, свідечуючий про недостатню стійкість клінічного ефекту пробіотиків місного

применения у пациентов акушерско-гинекологического профиля, позволил сделать выбор в пользу пероральной формы. Данные о том, что существующие пробиотики для вагинального применения содержат лакто- и бифидобактерии кишечного происхождения, которые не способны эффективно приживаться во влагалище из-за низких адгезивных свойств по отношению к влагалищным эпителиоцитам, послужили причиной перемещения акцента с препаратов местного применения и выбора пероральной лекарственной формы.

Тропность именно к вагинальному эпителию является особенностью препарата «Вагисан» («Ядран», Хорватия) — первого в мире перорального пробиотика с целевым предназначением для восстановления нормальной вагинальной микрофлоры, содержащего комбинацию уникальных штаммов *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* в дозе 10^9 КОЕ, выделенных из влагалища и дистальных отделов мочеиспускательного канала здоровых женщин. Целительные свойства этих лактобактерий были открыты канадскими учеными A. Vriese и G. Reid, лауреатами международной премии им. Мечникова. *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* легко колонизируют влагалище после перорального приема, способны подавлять рост и адгезию патогенных микроорганизмов (грамположительных и грамотрицательных), продуцировать вещества, обладающие бактерицидными свойствами, перекись водорода. Желатиновая капсула защищает лактобациллы от воздействия желудочного сока и желчных кислот. В тонкой кишке происходит растворение капсулы и выход лактобацилл в просвет кишки. Совершая пассаж по кишечнику, они сохраняют свою жизнеспособность. После этого, благодаря анатомической близости анального отверстия и преддверия влагалища, лактобактерии легко проникают в вагину, колонизируют ее и дистальные отделы мочеиспускательного канала, вытесняют патогенную микрофлору [9]. Один из возможных механизмов, обеспечивающих при БВ терапевтическую эффективность, превышающую таковую некоторых антибактериальных препаратов, согласно экспериментальным исследованиям, заключается в том, что по величине зон задержки роста патогенных микроорганизмов *Bacillus anthracoides*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* «Вагисан» превосходит такие средства, как «Метрогил-вагинальный гель» и «Гравагин-вагинальные суппозитории» [2].

После установления беременным диагнозом БВ по критериям Е.Ф. Кира [1], с уточнением степени выраженности по шкале Nugent на ос-

новании балльной оценки содержания и морфотипов лактобактерий, гарднерелл/бактероидов, применен дополнительный комплекс обследования. Он состоял из кольпоцитологии, микроскопического исследования биологического материала из бокового и заднего сводов влагалища, канала шейки матки, мочеиспускательного канала; бактериологического исследования (для идентификации гонококков, трихомонад, условно-патогенных, патогенных и непатогенных микроорганизмов), поиска хламидий и микоплазм (в иммуноферментном анализе и полимеразной цепной реакции). Первым визитом считали включение в настоящее исследование, второй намечали через 2 нед от начала лечения, третий — через 1 мес после окончания, четвертый — через 3 мес после завершения терапии. Для оценки количества и характера выделений, дискомфорта, удобства/неудобства лечения, переносимости, побочных явлений при каждом визите проводили анкетирование.

Для выяснения влияния проводимой терапии в отношении локальных иммуномодулирующих механизмов в процессе терапии БВ в цервикальной слизи определяли цитокины: интерферон- γ (ИФ- γ), являющийся мощным стимулятором макрофагов и индуктором провоспалительных цитокинов, интерлейкин-4 (ИЛ-4), представляющий собой противовоспалительный цитокин, интерлейкин-8 (ИЛ-8), функция которого заключается в активации и транспорте нейтрофильных гранулоцитов к очагу воспаления. Цитокины определяли с помощью иммуноферментного анализа и наборов фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

При оценке терапевтического эффекта использовали следующие критерии: хороший результат (исчезновение субъективной симптоматики, выделений из влагалища с неприятным запахом, отсутствие лабораторных признаков БВ); удовлетворительный результат (незначительное ослабление субъективной симптоматики, наличие в мазках отдельных представителей анаэробной флоры, появление побочных реакций); отсутствие результата или ухудшение.

Профилактический аспект терапии в отношении акушерских и перинатальных инфекционных осложнений изучали с учетом положений клинического протокола «Перинатальные инфекции» о проявлениях и последствиях внутриутробных и внутриматочных инфекций. Состояние фетоплацентарного комплекса определяли с помощью УЗИ, доплерометрии, кардиотокографии. После рождения состояние новорожденного оценивали по шкале Апгар, определяли антропометрические показатели, проводили ви-

зуальную оценку и взвешивание последа. Изучали особенности периода ранней неонатальной адаптации, оценивая выраженность транзиторных состояний, случаи внутриутробных инфекций, к которым относятся заболевания, выявленные в первые трое суток жизни.

Течение послеродового периода оценивали с учетом инволюции матки, которую контролировали УЗИ на 3-и сутки. Инфекционные осложнения для матери в послеродовой период прослеживали на протяжении 42 дней послеродового периода.

Результаты и обсуждение

Позитивными в отношении БВ были 23,5 % от количества женщин общего потока, из них у большинства имело место бессимптомное течение. До настоящей беременности отмечали патологические выделения 11,2 % обследованных женщин, в том числе 8 % получали различные виды лечения с нестойким клиническим результатом. Выявление БВ почти у каждой пятой беременной в I триместре согласуется с представлениями о значительной распространенности вагинального дисбиоза в I триместре неосложненной бессимптомной беременности.

Выяснено, что повышенный риск развития внутриутробной инфекции (ВУИ) сформировался у 64,2 % беременных в связи с патологией полости рта (кариес, пульпит, периодонтит в 55 % наблюдений), бессимптомной бактериурией (в 18,3 %), респираторными вирусными инфекциями (в 16,7 %), гипертермией, кожными высыпаниями, лимфаденитом (единичные наблюдения).

Из БВ-позитивных женщин оценку по шкале Nugent 7–8 баллов имели 33,8 % (соответствует обнаружению единичных лактобактерий на фоне 10–30 гарднерелл/бактероидов), 9–10 баллов – 64,2 % (отсутствие лактобактерий при > 30 гарднерелл/бактероидов). Микробиологическое исследование, проведенное до начала терапии по поводу БВ, позволило выявить преобладание гарднерелл над анаэробной флорой (75 и 40 % соответственно). Фузобактерии, дифтероиды, бактероиды встречались реже (соответственно в 23,3, 17,5, 18,3 %). Ключевые клетки обнаружены в 96 % препаратов.

При кольпоцитологии у 36,6 % БВ-позитивных женщин констатировано наличие базальных и парабазальных клеток, что отражает выраженные гормонально-метаболические нарушения. Не исключено, что данный факт не только демонстрирует распространенность эндокринно-обменных расстройств в репродуктивной когорте женщин, но также отражает причинно-следственные связи между этими явлениями с БВ. Оба фактора, как

известно, предрасполагают к снижению общей и местной иммунной защиты, что способствует реализации риска развития активного инфекционного процесса в органах репродуктивной системы, фетоплацентарном комплексе.

Уровни цитокинов в цервикальной слизи при исходном обследовании характеризовались значительным диапазоном колебаний индивидуальных данных, средние значения их показателей составили: ИФ- γ – $(4,1 \pm 1,5)$ пг/мл; ИЛ-8 – (2779 ± 129) пг/мл; ИЛ-4 – $(108 \pm 29,2)$ пг/мл.

Оценивая фактор приемлемости лекарственной формы препарата для коррекции БВ при беременности (по данным анкетирования), следует отметить, что все женщины группы А осознанно отдали предпочтение пероральному применению пробиотика перед местным. Они указали, что в силу различных причин считают прием таблеток более удобным и безопасным, а опасения и нежелание местной терапии проявили 10 % женщин.

Ко второму визиту все пациентки групп В и С завершили курс местного лечения БВ, а женщины из группы А прошли половину назначенной терапии. Выделения из половых путей исчезли у 70 % женщин группы А, у 75 % группы В и у 62,5 % – С. При бактериоскопии мазков в группе А у 87,5 % условно-патогенной анаэробной микрофлоры не выявлено. Исключение составили 5 женщин, у которых развились симптомы угрожающего аборта, однако и в этих случаях в мазках появились мелкие палочки и грамположительные кокки. Ни в одном наблюдении не отмечено развития вагинального кандидоза. Изменение рН влагалищной среды у всех достигло уровня 4,5–4,7.

В группе В 12,5 % женщин отметили побочные эффекты метронидазола. В 7,5 % развился кандидозный вульвовагинит. Окисление влагалищной среды наступило в 92,5 %. Положительная динамика влагалищных мазков проявилась у всех женщин исчезновением ключевых клеток, условно-патогенные и патогенные микроорганизмы сохранились у 15 %.

В группе С осложнениями лечения были кандидозный вульвовагинит в 10 %, диспепсические побочные эффекты в 7,5 %. Изменение рН в кислую сторону произошло в 77,5 %. Микробный пейзаж изменился до нормы у 70 %.

В группе А достигнут в 100 % хороший клинический результат лечения БВ, в группе В хороший результат констатирован в 80 % наблюдений, в 12,5 % – удовлетворительный, в 7,5 % – отрицательный (связанный с развитием клинически выраженного кандидозного вульвовагинита). В группе С хороший результат отмечен в

75,5 % наблюдений, удовлетворительный — в 14,5 %, отрицательный — в 10 %

Анализ динамики индивидуальных данных содержания цитокинов позволил выявить следующие тенденции: при исходном содержании ИФ- γ — более 50 пг/мл (каждое второе наблюдение) в каждой группе на фоне терапии произошло снижение данного показателя, что отражает ослабление провоспалительного потенциала. Стойким был эффект только группе А: при третьем и четвертом исследовании определяли в следовых количествах или отсутствовал. Низкие показатели в группах В и С (менее 10 пг/мл) не претерпели изменений.

Изменений содержания ИЛ-8 в цервикальной слизи нами не отмечено, поскольку во всех группах встречались разнонаправленные изменения по сравнению с исходными данными, а разброс данных был весьма существенным.

Наиболее значимыми были изменения ИЛ-4. Стабилизация на «нулевых» значениях (во 2, 3, 4-м исследованиях по сравнению с 1-м произошла в группе А у 37,5 %, концентрация снизилась в 62,5 % (меньше 50 пг/мл), тогда как в группе В — в 25 %, причем позднее, только при 3-м и 4-м визите. В группе С эта противовоспалительная субстанция, синтезируемая Th2, у 70 % практически не изменилась, а у 30 % повысилась (более 100 пг/мл). Подобная динамика свидетельствует о том, что применение орального пробиотика в виде монотерапии обеспечивает стойкое снижение противовоспалительного потенциала, регулирующего местные иммунные механизмы. В то же время местная монотерапия метронидазолом практически не привела к позитивной динамике, а в каждом третьем наблюдении сопровождалась активизацией противовоспалительных механизмов. Промежуточный вариант — в более поздние сроки и реже отмечаемый эффект снижения противовоспалительного потенциала — обеспечила двухэтапная схема лечения БВ, что подтверждает роль в этом процессе не супрессивного этапа терапии, а именно восстановительного. Тот факт, что в группе А ни в одном наблюдении в динамике не отмечено значимой активизации противовоспалительных механизмов, позволяет предположить достижение иммунологического равновесия на локальном уровне. В пользу данного предположения свидетельствует то, что в группе А в динамике наблюдалось постепенное уменьшение количества парабазальных и базальных клеток в тех наблюдениях, в которых они обнаруживались раньше. В группе С в 12,5 % такие клетки, наоборот, появились, отражая негативную динамику метаболических процессов.

В группе А осложнения беременности во II и III триместре развились в 15 %: анемия (2 наблюдения), бессимптомная бактериурия (2), преэклампсия легкой степени (2). В группе В бессимптомная бактериурия и анемия были в 2 раза чаще (по 4 случая), в 2 потребовалось лечение по поводу угрозы позднего аборта, в 2 — угрозы ПР. В результате общее количество осложнений (30 %) оказалось вдвое большим. Наибольший удельный вес осложнений беременности в группе С (47,5 %) сформировался за счет угрозы прерывания (6 наблюдений), преэклампсии (5), анемии (4), бессимптомной бактериурии (4). Сравнительная оценка этих данных в сопоставлении с различной динамикой цитокинов в группах, с учетом представлений о патогенетической роли иммунных механизмов в развитии указанных осложнений беременности, позволяет отметить, что монотерапия метронидазолом, устраняя БВ-ассоциированные микроорганизмы, по-видимому, не способствует адаптации организма к беременности и, возможно, в известной мере даже нарушает ее, поскольку препарат обладает побочными эффектами со стороны печени, ЦНС. В то же время монотерапия БВ оральным пробиотиком соответствует наименьшему количеству осложнений, вероятно, благодаря прежде всего позитивному иммуномодулирующему эффекту [5, 9, 10].

Такие осложнения родов, как преждевременное излитие вод, их меконияльное окрашивание, аномалии родовой деятельности, задержка частей последа, травмы мягких родовых путей, в исследуемых группах встречались с одинаковой частотой.

Темпы инволюции матки в течение послеродового периода по группам не различались. Инфекционные акушерские осложнения отмечены в единичных наблюдениях в группах В и С (хориоамнионит в сочетании с преждевременным разрывом плодных оболочек по 1 случаю, раневая инфекция промежности у 1 женщины группы С).

С признаками врожденных инфекционных заболеваний родились в группе А 2 детей (5 %, кожные проявления и врожденная пневмония), в группе В — 3 (7,5 %, конъюнктивит, везикулопустулез, врожденная пневмония), в группе С — 6 (15 %, в том числе 3 случая пневмонии, 3 везикулопустулеза). Осложнения неонатального периода различной степени выраженности неврологическими нарушениями, вегетовисцеральной дисфункцией, которые, как известно, имеют причинную связь с инфекционным фактором, проявлениями интоксикации, встречались только в группе С у 15 % новорожденных.

Для выяснения степени влияния проводимой терапии БВ на частоту осложнений гестационно-

го процесса, которые имеют причинную связь с инфекцией и нарушениями адаптации к беременности, проведен корреляционный анализ. Установлено, что как двухэтапная схема, так и монотерапия оральным пробиотиком проявляют достоверную связь со снижением общей частоты осложнений гестационного процесса в сравнении с монотерапией метронидазолом ($\chi^2_{A-C} = 33,3$; $p < 0,001$; $\chi^2_{B-C} = 16,53$; $p < 0,001$). При сравнении между группами А и В достоверного преимущества монотерапии пробиотиком не выявлено, можно говорить лишь о тенденции ($\chi^2_{A-B} = 3,3$; $p = 0,07$). Сравнение связи состава терапии БВ с акушерскими осложнениями, опосредованными инфекционным фактором, свидетельствует о наибольшем инфекционном риске при монотерапии метронидазолом ($\chi^2_{A-C} = 22,1$; $p < 0,01$; $\chi^2_{B-C} = 9,01$; $p = 0,003$), об отсутствии достоверной разницы между монотерапией оральным пробиотиком и по двухэтапной схеме ($\chi^2_{A-B} = 2,69$; $p = 0,1$). Подобный характер связи терапии БВ выявлен в отношении перинатальных инфекций ($\chi^2_{A-C} = 7,01$; $p = 0,008$; $\chi^2_{B-C} = 5,25$; $p = 0,02$).

Выводы

1. Клинико-лабораторная эффективность терапии БВ оральным пробиотиком на основе лакто-

бацилл (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14* в дозе 10^9 КОЕ) в отношении профилактики акушерских и перинатальных инфекций сопоставима с двухэтапной схемой лечения и превосходит монотерапию метронидазолом для местного применения.

2. Препарат пробиотик лактобацилл в форме капсул для перорального применения выгодно отличается уменьшением бюджета лечения, отсутствием побочных действий, обладает высокими показателями безопасности, переносимости, приемлемости.

3. Нормализация вагинального микроценоза, усиление его лактобациллярной составляющей под влиянием орального пробиотика на основе лактобацилл сопровождается позитивным иммуномодулирующим, метаболическим эффектом на локальном уровне, что, вероятно, является залогом преодоления риска развития ассоциированных с БВ видов инфекционной патологии гестационного периода.

4. Наш положительный опыт применения орального пробиотика на основе лактобацилл в виде монотерапии БВ позволяет рекомендовать его как альтернативную стратегию профилактики инфекционных осложнений в акушерской клинике.

Список литературы

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз.— СПб: ООО «Нева-Люкс», 2001.— 364 с.
2. Малецкий Н.Н. Обоснование состава, технологии и исследования вагинальных лекарственных форм с полигексаметиленгуанидина фосфатом: Дис. ...канд. фарм. наук: 15.00.01— НМАПО им. П.Л. Шупика.— К., 2010.— 185 с.
3. Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *atopobium vaginale*: современные принципы диагностики и терапии // Акушерство и гинекология.— 2012.— № 3.— С. 88—92.
4. Cammack A., Buss C., Entringer S. et al. The association between early life adversity and bacterial vaginosis during pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2011.— Vol. 204.— P. 431.
5. Gomez L.M., Sammel M.D., Appleby D.H. et al. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2010.— Vol. 202, issue 4.— P. 386.e1—6.
6. Lamont R., Nhan-Chang Ch., Sobel J. et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2011.— Vol. 205, issue 3.— P. 177—190.
7. Mancuso M.S., Figueroa D., Szychowski J. et al. Midtrimes-

- ter bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2011.— Vol. 204, issue 342.— P. E1—5.
8. Mercer D.M., Crouse D.T., Goldenberg R.L. et al. The antibiotic treatment of PPRM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2012.— Vol. 206.— P. 145.e1—9.
9. Morelli L., Zonenenschain D., Del Piano M. et al. Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics // J. Clin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 38 (suppl. 6). — P. 107—110.
10. Trabert B., Misra D. Risk factors for bacterial vaginosis during pregnancy among African American women // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2007.— Vol. 197.— P. 477.
11. Ya W., Reifer Ch., Miller L. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2010.— Vol. 203.— P. 120.
12. Yeganegi M., Watson C., Martins A. et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus GR-1* supernatant and fetal sex on lipopolysaccharide-induced cytokine and prostaglandin-regulating enzymes in human placental trophoblast cells; implications for treatment of bacterial vaginosis and prevention of preterm labor // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2009.— Vol. 200.— P. 532.
13. Waters Th., Denney J., Mathew L. et al. Longitudinal trajectory of bacterial vaginosis during pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2008.— Vol. 199.— P. 431.

Л.Г. Назаренко^{1,2}, Н.П. Соловйова²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²КЗОЗ «Міський клінічний пологовий будинок № 6», Харків

Застосування орального пробіотика як альтернативна клінічна стратегія профілактики акушерських і перинатальних інфекцій

Мета — порівняльне дослідження практичних можливостей профілактики акушерських і перинатальних інфекцій у жінок з бактеріальним вагінозом шляхом використання орального пробіотика лактобацил (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* та *Lactobacillus reuteri RC-14* у дозуванні 10⁹ КОЕ) і традиційних схем (місцева двохетапна терапія і монотерапія метронідазолом). На підставі порівняння клініко-лабораторних даних, виходів вагітності для жінки та новонародженого доведено, що оральний пробіотик має вважатися за альтернативну стратегію профілактики інфекцій в акушерській клініці.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, пробіотик, інфекція, вагітність.

L.G. Nazarenko^{1,2}, N.P. Solovyova²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health Care of Ukraine

²Municipal Health Care Institution «City Clinical Maternity Home N 6», Kharkiv

The use of oral probiotic as an alternative clinical strategy for the prevention of obstetrical and perinatal infections

Purpose — a comparative study of the practical possibilities of oral probiotic lactobacilli (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* and *Lactobacillus reuteri RC-14* in doze of 10⁹ KFE) and traditional schemes (two-stage local therapy and monotherapy with metronidazole) for preventing obstetrical and perinatal infections in women with bacterial vaginosis. The comparison of clinical and laboratory data outputs for pregnant women and newborns demonstrate that oral probiotics should be considered an alternative strategy for the prevention of infections in the obstetric clinic.

Key words: bacterial vaginosis, probiotic, infection, pregnancy. □

Дані про авторів:

Назаренко Лариса Григорівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри генетики і медицини плоду Харківської медичної академії післядипломної освіти, гол. лікар КЗОЗ «Міський клінічний пологовий будинок № 6»

61075, м. Харків, вул. Луї Пастера, 2. Тел. (0577) 93-41-87. E-mail: Kh_6_pologovy@ukr.net

Соловйова Наталія Павлівна, лікар акушер-гінеколог вищої категорії, заст. гол. лікаря з лікарської роботи КЗОЗ «Міський клінічний пологовий будинок № 6»