

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

Л.Г. Назаренко<sup>1</sup>, Н.П. Соловьева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>КУОЗ «Городской клинический родильный дом № 6», г. Харьков

Проведено 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 10<sup>9</sup> КОЕ и традиционных схем (местная двухэтапная терапия и моно-терапии 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, передаваемые 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 методологического 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 клинко-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, перекисью 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, 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 социодемографические 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 женщины; 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 внутриутробной 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 первостепенной 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, тиюконазол, 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 о 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 обеспечение 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-нитроимидазола частота рецидивов достигает 40–65%, а в каждом пятом наблюдении развивается кандидозный вульвовагинит [11]. При этом каждая четвертая женщина, особенно при комбинации перорального и вагинального применения препаратов, отмечает побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта, кожи.

Кроме того, одной из причин возникновения БВ, как известно, является нерациональная антибиотикотерапия, поэтому весьма сомнителен смысл очередной антибактериальной терапии для устранения последствий предыдущей.

При беременности супрессивная антибактериальная терапия БВ не только в большом числе случаев неэффективна, но даже в определенной мере повышает риск ПР, что, возможно, связано с присущими нейро-иммуноэндокринными перестройками, повышающими уязвимость к развитию инфекционного процесса [8, 11].

Подобная стратегия лечения женщин с БВ соответствует тому, что, к сожалению, наше общество все еще фокусируется на болезнях больше, чем на здоровье, и лекарственную терапию, направленную на устранение «возбудителей», предпочитают превентивным воздействиям и мобилизации собственных сил организма.

Постепенный переход к новой линии помощи при БВ связан с разработкой двухэтапной схемы лечения и проведением после супрессивной антибактериальной терапии восстановительного курса препаратами, содержащими различные штаммы лактобактерий. Нетрудно заметить, что именно второй этап, предназначенный для восстановления биоценоза влагалища путем применения пробиотиков, по своей сути имеет наиболее убедительные основания служить коррекции вагинального дисбиоза.

В настоящее время перспектива более эффективной защиты от БВ-опосредованных осложнений беременности может быть связана с инновационным подходом, основанном на использовании пробиотиков лактобацилл *в виде монотерапии*. Аргументами «за» служат данные о том, что пробиотики, определяемые как «живые микроорганизмы, которые, будучи введенными в адекватных количествах, приносят пользу здоровью хозяина», могут рассматриваться как альтернативное лечение благодаря как способности замещать вагинальные лактобациллы, вытеснять и элиминировать патогенные микроорганизмы, так и модулировать иммунный ответ, препятствуя воспалительному каскаду, потенцируя и усиливая уровни цитокинов, которые способствуют росту и развитию фетоплацентарного комплекса [12].

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность использования пробиотика на основе лактобацилл в виде монотерапии БВ беременными в качестве метода профилактики перинатальных и пуэрпериальных инфекционных осложнений, уточнить динамику локальных иммунных эффектов на фоне лечения в сравнении с общепринятыми схемами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа была запланирована как открытое сравнительное исследование, в которое были включены 520 женщин из сплошного потока обратившихся для проведения скрининга I триместра, состоящие на учете в женской консультации, прошедшие клинико-лабораторное обследование в соответствии с нормативами МЗ Украины. Из них на основании диагностирования БВ под наблюдение были взяты 120 женщин, которым предложено проведение целенаправленного лечения. На этом этапе беременные распределены на 3 клинические группы по 40 человек каждая, по критерию «метод лечения БВ». Проведение лечения, а также промежуточные исследования всем женщинам проводили при наличии информированного согласия.

Условием включения в исследование было соответствие следующим критериям: одноплодная беременность без врожденных пороков развития плода, ремиссия хронических экстрагенитальных инфекционных заболеваний в течение года, подтвержденное отсутствие ИППП, системной аутоиммунной патологии, пороков развития матки, эндокринных расстройств.

В группе **A** с целью коррекции вагинального дисбиоза применяли оральный пробиотик на основе лактобацилл (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14* в дозе 10<sup>9</sup> КОЕ) курсом 30 дней. В группе **B** обеспечивалось двухэтапное лечение: на первом – метронидазол в течение 7 дней (вагинальные суппозитории по 500 мг), на втором – в течение 10 дней местно один из кислотообразующих эубиотиков (биопрепараты лактобактерин, бифидумбактерин в суппозиториях). В группе **C** была проведена 7-дневная монотерапия метронидазолом. Исследуемые группы были сопоставимыми по всем признакам, характеризующим БВ (выделения, их запах, наличие зуда, данные микроскопии, определения pH), по степени риска инфекционных осложнений, по возрастному составу, числу курящих до беременности, демографическим факторам, репродуктивному анамнезу, показателям здоровья, что позволило сравнивать результаты лечения между собой.

Наш предшествующий клинический опыт, свидетельствующий о недостаточно стойком клиническом эффекте пробиотиков местного 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 Dr. Andrew Bruce и Dr. Gregor 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 Гравгин-вагинальные суппозитории [2].

После установления беременным диагноза БВ по критериям Е.Ф.Кира [1], с уточнением степени выраженности по шкале Nugent на основании бальной 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 цитоки-

ны: интерферон- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ), 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 визуальную оценку и взвешивание плода. 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 отслеживали на протяжении 42 дней послеродового периода.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Позитивными в отношении БВ были 23,5% от числа 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 констатируется наличие базальных и парабазальных клеток, что отражает выраженные гормонально-метаболические нару-

шения. 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- $\gamma$  –  $4,1 \pm 1,5$  пг/мл; ИЛ-8 –  $2779 \pm 129$  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 **A** 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 **B** и **C** завершили курс местного лечения БВ, а женщины из группы **A** прошли половину назначенной терапии. Выделения из половых путей исчезли у 70% женщин группы **A**, у 75% группы **B** и у 62,5% – **C**. При бактериоскопии мазков в группе **A** 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 pH влагалищной среды у всех достигло уровня 4,5–4,7.

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

В группе **A** достигнут в 100% хороший клинический результат лечения БВ, в группе **B** хороший результат констатирован в 80% наблюдений, в 12,5% – удовлетворительный, в 7,5% – отрицательный (связанный с развитием клинически выраженного кандидозного вульвовагинита). В группе **C** 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- $\gamma$  – более 50 пг/мл (каждое второе наблюдение) в каждой группе на фоне терапии произошло снижения данного показателя, что отражает ослабление провоспалительного потенциала. Стойким был эффект только в группе **A**: при третьем и четвертом исследовании определяли в следовых количествах или отсутствовал. Низкие показатели в группах **B** и **C** (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 **A** у 37,5%, концентрация снизилась в 62,5% (меньше 50 пг/мл), тогда как в груп-

пе **B** – в 25%, причем позднее, только при 3-м и 4-м визите. В группе **C** эта противовоспалительная субстанция, синтезируемая Th2, у 70% практически не изменилась, а у 30% повысилась (более 100 пг/мл). Подобная динамика свидетельствует, 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 **A** 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, что в группе **A** в динамике наблюдалось постепенное уменьшение числа парабазальных и базальных клеток в тех наблюдениях, в которых они обнаруживались раньше. В группе **C** в 12,5% такие клетки, наоборот, появились, отражая негативную динамику метаболических процессов.

В группе **A** осложнения беременности во II и III триместре развились в 15%: анемия (2 наблюдения), бессимптомная бактериурия (2), преэклампсия легкой степени (2). В группе **B** 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 **C** (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 числу осложнений, вероятно, благодаря прежде всего позитивному иммуномодулирующему эффекту [5, 9, 10].

Такие осложнения родов, как преждевременное излитие вод, их мекониальное 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 **B** и **C** (хориоамнионит в сочетании с преждевременным разрывом плодных оболочек по 1 случаю, раневая инфекция промежности у 1 женщины группы **C**).

С признаками врожденных инфекционных заболеваний родились в группе **A** 2 детей (5%, кожные проявления и врожденная пневмония), в группе **B** – 3 (7,5%, конъюнктивит, везикулоступулез, врожденная пневмония), в группе **C** – 6 (15%, в том числе, 3 случая пневмонии, 3 везикулоступулеза). 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 **C** у 15% новорожденных.



# Вагісан®

## Склад

1 капсула містить живих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ і *Lactobacillus reuteri* RC-14™ в сумарній кількості не менше  $1 \times 10^9$  КУО, здатних до розмноження

Засоби, що застосовуються в гінекології.  
Код АТС G 02C

## Показання до застосування

Препарат призначають жінкам і дівчатам, що досягли статевої зрілості

Патологічно змінена мікрофлора піхви:

- під час і після вагітності;
- після перенесеної інфекції, що передається статевим шляхом;
- під час і після лікування антибіотиками;
- після застосування гормональних препаратів;
- в період застосування ліків, що впливають на якість піхвової флори (пероральні контрацептиви);
- при послабленні імунної системи;
- при розладах, зумовлених стресом.



[www.vagisan.com.ua](http://www.vagisan.com.ua)



«Ядран - Галенська Лабораторія д. д.», Хорватія. Представництво в Україні: Київ, вул. Інститутська, 28, блок Е.

Тел. (044) 377-54-16. [jadran@jgl.com.ua](mailto:jadran@jgl.com.ua)

РП № UA/13001/01/01 від 07.05.2013. Побічна дія: можливі алергічні реакції. З приводу більш детальної інформації щодо

препарату Вагісан® дивіться інструкцію для медичного застосування. Інформація про лікарський засіб для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Для выяснения степени влияния проводимой терапии БВ на частоту осложнений гестационного 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 лактобацилл (*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.

### Застосування орального пробиотика як альтернативна клінічна стратегія профілактики акушерських і перинатальних інфекцій Л.Г. Назаренко, Н.П. Соловйова

Проведено порівняльне дослідження практичних можливостей профілактики акушерських і перинатальних інфекцій у жінок з бактеріальним вагінозом шляхом використання орального пробиотика лактобацилл (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14* в дозі  $10^9$  КУО) і традиційних схем (місцева двохетапна терапія і монотерапія метронідазолом). На підставі порівняння клініко-лабораторних даних, виходів вагітності для жінки та новонародженого доведено, що оральний пробиотик має вважатися за альтернативну стратегію профілактики інфекцій в акушерській клініці.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, пробиотик, інфекція, вагітність.

### The use of oral probiotics as an alternative clinical strategy for the prevention of obstetric and perinatal infections

L. Nazarenko, N. Solovyova

Purpose – a comparative study of the practical possibilities of obstetric and perinatal infections in women with bacterial vaginosis using oral probiotic lactobacilli (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* and *Lactobacillus reuteri RC-14* in dose  $10^9$  KFE) and traditional schemes (two-stage local therapy and monotherapy with metronidazole). Based on the comparison of clinical and laboratory data outputs for pregnant women and newborn demonstrated that oral probiotic should be considered an alternative strategy for the prevention of infections in the obstetric clinic.

**Keywords:** bacterial vaginosis, probiotics, infection, pregnancy.

### Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования; КУОЗ «Городской клинический родильный дом № 6», 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2. E-mail: Kh\_6\_pologovy@ukr.net

Соловьева Наталья Павловна – КУОЗ «Городской клинический родильный дом № 6», 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2. E-mail: Kh\_6\_pologovy@ukr.net

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001.
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, Киев, 2010. – 185 с.
3. Рахматулина М.Р. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с atropibium vaginae: современные принципы диагностики и терапии / М.Р. Рахматулина, К.И. Плахова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 88–92.
4. Cammack A. The association between early life adversity and bacterial vaginosis during pregnancy / A. Cammack, C. Buss, S. Entringer [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2011; 204:431.e1-8.
5. Gomez L.M. 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 / L.M. Gomez, Sammel M.D., Appleby D.H. [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2010; 202:386.e1-6.
6. Lamont R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis / R. Lamont, Ch. Nhan-Chang, J. Sobel [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205, Issue 3. – P. 177–190.
7. Mancuso M.S. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth / M. Mancuso, D. Figueroa, J. Szychowski [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2011; 204: Issue 342. E1-5.
8. Mercer D.M. The antibiotic treatment of PPROM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes / B.M. Mercer, D.T. Crouse, R.L. Goldenberg [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2012; 206: 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. – 38 (Suppl. 6). – 107–110.
10. Trabert B. Risk factors for bacterial vaginosis during pregnancy among African American women / B. Trabert, D. Misra // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007; 197:477.e1-477.e8.
11. Ya W. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / W. Ya, Ch. Reifer, L. Miller // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 20010; 203:120.e1-6.
12. Yeganegi M. 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 / M. Yeganegi, C. Watson, A. Martins [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2009; 200:532.e1-532.e8.
13. Waters Th. Longitudinal trajectory of bacterial vaginosis during pregnancy / Th. Waters, J. Denney, L. Mathew [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2008; 199:431.e1-431.e5.

Статья поступила в редакцию 07.07.2013