



Микробиологический пейзаж влагалища у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе

П.Н. Веропотвелян¹, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека; И.С. Цехмистренко²; Н.П. Веропотвелян¹, к.мед.н., главный врач; Н.Ю. Троян³, заведующая клинической лабораторией

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

³КУ «Криворожская городская клиническая больница № 2» ДОС

В статье обсуждаются вопросы влияния бактериального вагиноза на повышение риска невынашивания беременности и самопроизвольного прерывания на поздних сроках.

Антибиотикотерапия бактериального вагиноза на этапе прегравидарной подготовки не снижает риск потерь плода на ранних и поздних сроках беременности. На основании данных многочисленных публикаций и результатов собственных исследований показана высокая эффективность и безопасность применения пробиотиков на фоне антибактериальной терапии для коррекции влагалищного микробного пейзажа на этапе прегравидарной подготовки женщин с потерями плода в анамнезе.

Ключевые слова: микробиологический пейзаж влагалища, самопроизвольное прерывание беременности, поздние сроки гестации, невынашивание беременности, пробиотики.

Первичное невынашивание беременности представляет собой актуальную проблему современного акушерства и гинекологии и в условиях демографического кризиса в нашей стране приобретает особое медико-социальное значение [1]. Среди многочисленных причин невынашивания беременности немаловажную роль играют инфекции, передающиеся половым путем. Помимо обследования для выявления этой группы заболеваний, особое место в системе гинекологической помощи занимает микробиологическое исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы. Отделяемым женских половых органов могут быть влагалищные и цервикальные выделения, секрет желез полости матки, а также отделяемое из маточных труб. Наиболее доступным, а потому широко используемым в практике врача, является культуральное исследование материала из влагалища и цервикального канала.

Е.Ф. Кира [13] отмечает, что изучение микробного пейзажа влагалища у беременных с клиническими проявлениями влагалищного дисбиоза проводится с целью определения терапевтической

тактики и является одним из главных направлений профилактики репродуктивных нарушений.

К этиологическим факторам воспалительных процессов во влагалище относится широкий спектр возбудителей: бактерии, вирусы, хламидии, трихомонады, грибы, уреаплазмы, микоплазмы. Снижение колонизационной резистентности влагалища создает условия для восходящего инфицирования слизистой оболочки матки и маточных труб и способствует развитию воспалительных заболеваний органов малого таза [2]. Согласно данным имеющихся публикаций [15], у 39% пациенток с бесплодием наблюдается нарушение микробного пейзажа влагалища.

Как свидетельствуют L. Krauss-Silva et al. [14], бактериальный вагиноз (БВ) не связан со снижением вероятности зачатия при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий, тем не менее его наличие приводит к достоверно значимому повышению риска прегравидарной потери беременности. По данным этих авторов, БВ определяется у 15-20% женщин с нормально протекающей беременностью, в то время как среди пациенток с отягощенным анамнезом его частота почти в 2 раза выше.



Результаты метаанализа [15] свидетельствуют, что при БВ риск спонтанных выкидышей повышается более чем в 6 раз, а риск самопроизвольного прерывания на поздних сроках гестации (СППС) – более чем в 2 раза. М. Mentula et al. [16] информируют, что прерывание беременности во II триместре и на поздних сроках (≥ 29 нед) в анамнезе является фактором риска потери беременности на поздних сроках в будущем. В исследовании, проведенном в Финляндии ($n = 41\,750$), было продемонстрировано, что у женщин, имевших в анамнезе спонтанные выкидыши во II триместре, в 1,4 раза выше риск повторного прерывания, который возрастает в 5 раз после 16 нед беременности.

В ряде публикаций, посвященных наблюдению как за небеременными, так и за беременными женщинами, сообщается, что БВ ассоциирован с инфицированием верхних отделов урогенитального тракта микроорганизмами, специфичными для этого инфекционного заболевания [14].

М. Engberts, М. Voorn [17] указывают, что у пациенток с бесплодием часто выявляется значительная контаминация влагалища грибами рода *Candida*.

В исследованиях, проведенных F. Kirakoou-Samadoulougou et al. [18], продемонстрировано, что у лиц фертильного возраста отмечается высокая частота обнаружения гарднерелл. Эти факультативно-анаэробные бактерии способны продуцировать токсичные биопродукты: муколитические ферменты и гемолизин. Авторы считают, что лейкотоксический фактор, продуцируемый гарднереллами, вызывает структурные и функциональные нарушения лейкоцитов.

Исследования, проведенные рядом авторов [3], свидетельствуют, что у пациенток с БВ был обнаружен 50% риск наличия полимикробной биопленки, содержащей преимущественно *Gardnerella vaginalis*, в образцах эндометрия, полученных путем кюретажа.

Е.Э. Гродницкая и О.А. Латышкевич [11] информируют, что ассоциированные с БВ бактерии способны продуцировать различные протеазы, разрушающие коллаген плодных оболочек, а также фосфолипазы, гидролизующие фосфолипиды в мембранах амниотических оболочек, что приводит к высвобождению свободной арахидоновой кислоты и активации синтеза простагландинов.

В последние годы установлено, что в развитии преждевременных родов важную роль играют цитокины. В работе G. Reid, A. Vocking [19] показано, что бактериальные эндотоксины, поступающие в амниотическую жидкость, способствуют выработке провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли α . Это в свою очередь ведет к образованию арахидоновой кислоты и к синтезу простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, которые, воздействуя на миометрий, вызывают сокращения матки и развитие родовой

деятельности. В этом же исследовании установлено, что сиалидаза продуцируется представителями группы бактерий, характерных для БВ: *G. vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.* Фермент способствует адгезии бактерий к клеткам эпителия. Сиалидаза также обладает муциназной активностью и может облегчать проникновение микрофлоры, ассоциированной с БВ, в верхние отделы мочеполовой системы. Повышенный уровень сиалидазы коррелирует с БВ и с преждевременным прерыванием беременности на поздних сроках у пациенток, страдающих этой патологией.

Результаты данного исследования подтверждены и работами других авторов [20], установивших, что повышенный уровень вагинальной сиалидазы на 12-й неделе беременности ассоциирован с преждевременным ее прерыванием на поздних сроках.

Как отмечают Е.Э. Гродницкая и О.А. Латышкевич [11], согласно результатам Кокрановского систематического обзора, антибиотикотерапия эффективна в отношении БВ во время беременности. Лечение приводит к снижению риска потери беременности во II триместре, но в то же время не влияет на риск развития преждевременных родов или преждевременного излития околоплодных вод. Однако расширение показаний к назначению антибактериальной терапии с включением пациенток с нарушением микробного пейзажа влагалища (промежуточный тип мазка) позволяет на 47% уменьшить количество случаев прерывания беременности после 22 нед. При этом авторы одного сравнительного исследования [12] показали, что пероральный путь введения антибактериальных препаратов не отличался от вагинального в отношении риска СППС беременности, несмотря на то что имел преимущества касательно пролонгирования гестационного возраста новорожденных и увеличения их массы тела при рождении.

G. Donders et al. [20] в проспективном исследовании выявили, что у пациенток с БВ в I триместре риск невынашивания беременности более чем в 6 раз, а риск СППС более чем в 2 раза выше по сравнению с женщинами с нормальной микрофлорой. Отсутствие *Lactobacillus spp.* также достоверно значимо повышало риск прерывания беременности после 22 нед (более чем в 2 раза) и риск выкидыша до 12 нед (более чем в 4 раза).

В других публикациях [10] сообщается, что наличие БВ до 10 нед беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом повышало риск спонтанного прерывания беременности во II триместре (на 14-16-й неделе) и СППС беременности (на 22-27-й неделе) в 4,5 раза. В то же время наличие БВ во II триместре не оказывало достоверно значимого влияния на этот показатель. Следовательно, особенно важным представляется своевременное лечение БВ, которое целесообразно проводить на этапе прегравидарной подготовки



или как можно на более ранних сроках беременности. Однако, принимая во внимание, что применение антибактериальной терапии в I триместре ограничено ввиду возможного токсического влияния на эмбрион, в таких случаях перспективным представляется рекомендовать пробиотики. В настоящее время фармакологический рынок предлагает пробиотические препараты в значительном количестве (вагисан, лабилакт и др.).

Благодаря действию пробиотических препаратов поддерживается естественный (кислый) уровень рН среды, который необходим для благоприятного роста и развития молочнокислых бактерий и является неблагоприятным для патогенных микроорганизмов.

Нормальная микрофлора влагалища состоит из молочнокислых бактерий (лактобактерий) и других непатогенных микроорганизмов, а также условно-патогенных бактерий и грибов. При снижении иммунной защиты организма, воздействии антибиотикотерапии, стресса или других негативных факторов число лактобактерий во влагалище уменьшается, а количество условно-патогенных микроорганизмов увеличивается, что приводит к повышению риска инфицирования другими возбудителями, развитию ряда заболеваний. Применение пробиотиков способствует восстановлению, а также поддержанию нормальной микрофлоры, повышению уровня кисломолочных бактерий во влагалище, снижению риска развития гинекологических и урологических заболеваний инфекционной этиологии.

В литературных источниках [4] имеется описание супернатанта *Lactobacillus rhamnosus (GR-1)*, который в клетках плацентарного трофобласта ингибировал стимулированные липополисахаридом фактор некроза опухоли α и интерлейкин 10. Одновременно супернатант увеличивал экспрессию 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы – фермента-катализатора окисления 15-гидрокси-группы до соответствующего кетона, что является основным путем инактивации простагландинов.

В исследовании *in vitro* [8] установлено, что *L. rhamnosus GR-1* способны разрушать биопленки урогенитальных патогенных агентов, а биосурфактант, продуцируемый *Lactobacillus reuteri RC-14*, нарушает их рост и адгезивные свойства.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) [6] обнаружено, что прием капсул, содержащих *L. reuteri* и *L. rhamnosus*, приводил к излечению БВ у 37% пациенток по сравнению с 13% женщин, получавших плацебо.

Еще в одном слепом РКИ К. Anukam et al. [9] отметили, что излечение БВ наблюдалось у 40% женщин, получавших метронидазол и плацебо, и у 88% – принимавших метронидазол и капсулы, содержащие *L. reuteri* и *L. rhamnosus*. Авторы другого многоцентрового двойного слепого

РКИ [7] через 6 нед от его начала констатировали восстановление баланса влагалищной микрофлоры у 61,5% женщин с БВ, принимавших капсулы, содержащие *L. reuteri* и *L. rhamnosus*, по сравнению с таковым у 26,9% пациенток, получавших плацебо. В дальнейшем исследователи сообщили, что спустя 6 нед после окончания исследования влагалищный микробиоценоз оставался нормальным у 51,1% пациенток, принимавших пробиотики, по сравнению с 20,8% женщин, получавших плацебо.

В проведенном двойном слепом РКИ ученые [5] продемонстрировали, что прием пробиотиков, содержащих *L. rhamnosus GG* и *Bifidobacterium Bb12*, в I триместре беременности не сопровождался повышением риска ее неблагоприятных исходов.

Нами обследовано в прегравидарном периоде 50 пациенток в возрасте 21-37 лет с неспецифическим воспалительным процессом гениталий. Участницы исследования были разделены на две группы в зависимости от результатов бактериоскопии мазков влагалищного содержимого. В первую группу вошли 25 пациенток, у которых было обнаружено < 50 лейкоцитов в поле зрения. Вторую группу составили 25 женщин, у которых выявлено > 50 лейкоцитов в поле зрения. В обеих группах определялся полимикробный характер влагалищного пейзажа, этиологически связанный с симбиотическим размножением строго анаэробных бактерий и микроаэрофила гарднереллы в различных композиционных соотношениях при отсутствии лактобацилл.

Одним из наиболее активных местных антисептических средств с широким спектром антимикробного действия является Гексикон (действующее вещество хлоргексидин). Последний представляет собой катионный бигуанид, содержащий аминокислотные группы клеточных белков, который, проникая во внутриклеточные мембраны бактериальных клеток, осаждается на цитоплазме и изменяет функцию мембраны. Тем самым хлоргексидин препятствует потреблению кислорода, приводит к снижению уровня АТФ и гибели патогенного микроорганизма. Препарат нарушает синтез и разрушает ДНК патогенов, что препятствует дальнейшему их размножению. Хлоргексидин обладает выраженной длительной персистентной антимикробной активностью в отношении анаэробной, факультативно-анаэробной и аэробной микрофлоры влагалища, а также активен в отношении некоторых возбудителей инфекций, передающихся половым путем – трепонем, гонококков, трихомонад, хламидий. Применение препарата Гексикон не приводит к развитию резистентности патогенной микрофлоры, при этом нормальная микрофлора влагалища, в т.ч. лактобактерии, сохраняется.

В ходе нашего исследования все пациентки получали препарат Гексикон (суппозитории вагинальные, содержащие 16 мг хлоргексидина

Гексикон®

АНТИСЕПТИК, ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ

**Швидке
очищення,
що зменшує
гострі симптоми**

**Можливість
застосування
під час вагітності,
лактації**



Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.
Гексикон, супозиторії вагінальні, розчин для зовнішнього застосування.
Протимікробний та антисептичний засіб, що застосовується в гінекології. Код АТХ G01AX. Можливі алергічні реакції, свербіж.
Р.П. №UA/1094/01/01 от 13.05.2009, видане МОЗ України. Виробник: «Нижфарм», Росія.
Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Зберігати в місцях, що недоступні дітям.





биглюконата) 2 раза в сутки в течение 10 дней. Женщинам второй группы наряду с Гексиконом назначали пробиотик перорально по 1 капсуле 2 раза в день.

В процессе лечения в конце 4-го дня количество жалоб у пациенток обеих групп уменьшилось; через 2 дня после окончания терапии пациентки второй группы жалоб почти не предъявляли. Произошло достоверное снижение частоты встречаемости жжения и зуда у женщин второй группы уже на 4-й день лечения ($p < 0,01$); в первой группе наблюдалось уменьшение жалоб на болевое ощущение, однако оно не было достоверным ($p > 0,05$).

После окончания лечения у 87% пациенток, получавших пробиотик (вторая лечебная группа), выявлено нормальное количество баллов по Ньюдженту в сравнении с таковым у 54% пациенток первой группы, получавших только Гексикон (группа сравнения) ($p < 0,05$, критерий Фишера). У остальных 13% женщин второй группы зарегистрировано количество баллов по Ньюдженту, соответствующее промежуточному состоянию, а у 19% – БВ. В обеих группах отмечена нормализация микробиоценоза и уменьшение признаков воспаления влагалища.

После курса проведенной терапии у пациенток второй группы наблюдалось достоверное уменьшение жалоб на диспареунию.

Таким образом, результаты исследования показали, что прегравидарная подготовка женщин с нарушениями микробиоценоза влагалища имеет большое значение для течения и исхода последующей беременности. Положительный эффект применения пробиотиков в сочетании с антисептической терапией для коррекции микробного пейзажа развивается быстро и длительно сохраняется. В данном исследовании оптимальный лечебный эффект был достигнут при назначении суппозитивов Гексикон в сочетании с пробиотиками, что позволяет рекомендовать эту комбинацию к широкому применению в клинической практике.

Список использованной литературы

1. Лисяня Т.А., Пономарева И.Г., Добровичская Л.И., Ковальчук О.А. Состояние микробиоценоза половых путей у женщин после хирургического прерывания беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 2. – С. 61-64.
2. Nelson D.B., Bellamy S., Nachamkin I., Ness R.B., Macones G.A., Allen-Taylor L. First trimester bacterial vaginosis, individual microorganism levels and risk of second trimester pregnancy loss among urban women // Fertil Steril 2007; 88 (5). – p. 1396-1403.
3. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Mendling W., Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis // PLoS One 2013; 8 (1): e53997.
4. Yeganegi M., Watson C.S., Martins A., Kim S.O., Reid G. et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus GR-1 supermatant 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 // Am J Obstet Gynecol 2009; 200 (5): 532.e 1-8.
5. Luoto R., Laitinen K., Nermes M., Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study // Br J Nutr 2010; 103: 12: 1792-1799.
6. Reid G., Charbonneau D., Erb J., Beuerman D., Poehner R. et al. Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women // FEMS Immunol Med Microbiol 2003; 35 (2): 131-134.
7. Vujic G., Jajac Knez A., Despot Stefanovic V., Kuzmic Vrbancovic V. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 168 (1): 75-79.

8. Reid G., Anukam K., James V.I., van der Mei H.C., Heineman C. et al. Oral probiotics for maternal and newborn health // J Clin Gastroenterol 2005; 39: 5: 353-354.

9. Anukam K., Osazuwa E., Ahonkhai I., Ngwu M., Osemene G. et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial // Microb Infect 2006; 8 (6): 1450-1454.

10. Guerra B., Ghi T., Quarta S., Morselli-Labate A.M., Lazzarotto T. et al. Pregnancy outcome after early detection of bacterial vaginosis // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 128: 40-45.

11. Гродницкая Е.Э., Латышкевич О.А. Микробиоценоз влагалища и пути его коррекции у женщин с невынашиванием беременности и преждевременными родами в анамнезе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 1. – С. 81-83.

12. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S.J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // Cochrane Database Syst Rev 2013; 1: CD000262.

13. Кира Е.Ф. Микрофлора влагалища и воспалительные заболевания органов малого таза. В кн.: Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – М.: МИА, 2012. – С. 306-319.

14. Krauss-Silva L., Moreira M.E., Alves M.B., Rezende M.R., Braga A. et al. Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with intrauterine infection: study protocol // Reprod Health 2010; 7: 14.

15. Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2007; 21 (3): 375-390.

16. Mentula M.J., Niinimäki M., Suhonen S., Hemminki E., Gissler M., Heikinheimo O. Young age and termination of pregnancy during the second trimester are risk factors for repeat second-trimester abortion // Am J Obstet Gynecol 2010; 203 (2): 107.

17. Engberts M.K., Boon M.E., van Haften M., Heintz A.P. Symptomatic candidiasis: using self sampled vaginal smears to establish the presence of Candida, Lactobacilli and Gardnerella vaginalis // Diagn Cytopathol 2007; 35 (10): 635-639.

18. Kirakoya-Samadoulougou F., Nagot N., Defer M.C. et al. Bacterial vaginosis among pregnant women in BurkinaFaso // Sex Transmit Dis 2008; 35 (12): 985-989.

19. Reid G., Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor // Am.J. Obstet. Gynecol. 2003; 189 (4): 1202-1208.

20. Donders G.G., van Calsteren K., Bellen G., Reybrouck R., van den Bosch T. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy // BJOG 2009; 116 (10): 1315-1324.

Мікробіологічний пейзаж піхви у пацієнток з невиношуванням вагітності в анамнезі

П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, М.П. Веропотвелян, Н.Ю. Троян

У статті обговорюються питання впливу бактеріального вагінозу на підвищення ризику невиношування і мимовільного переривання вагітності на пізніх строках.

Антибіотикотерапія бактеріального вагінозу на етапі прегравідарної підготовки не знижує ризик втрат плода на ранніх і пізніх строках вагітності. На підставі даних численних публікацій і результатів власних досліджень показано високу ефективність і безпечність застосування пробиотиків на фоні антибактеріальної терапії для корекції піхвового мікробного пейзажу на етапі прегравідарної підготовки жінок з втратами плода в анамнезі.

Ключові слова: мікробіологічний пейзаж піхви, самовільне переривання вагітності, пізні строки гестації, невиношування вагітності, пробиотики.

Vaginal microbial landscape in women with miscarriage and spontaneous abortion in the later stages of gestation in history

P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, N.P. Veropotvelyan, N.Y. Troyan

The article discusses the impact of bacterial vaginosis at increased risk of miscarriage and spontaneous abortion in the later stages of gestation in history.

Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in step of preconception preparation does not reduce the risk of fetal loss in early and late pregnancy. On the basis of numerous publications and results of own studies authors have shown high efficacy and safety of probiotics on the background of antibiotic therapy for correction of vaginal microbial landscape at the stage of preconception preparation for women with a history of fetal loss.

Keywords: microbial landscape of the vagina, spontaneous abortion in the later periods, miscarriage, probiotics.