

УДК 618.21-008.87-008.6

Н.В. Шурук

КОРЕКЦІЯ ДИСБІОТИЧНИХ СТАНІВ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ У ВАГІТНИХ ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ШЛЯХОМ ДВОЕТАПНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. У статті наведено дані ефективності двоетапного лікування дисбіотичних розладів статевих шляхів у вагітних із невиношуванням. Згідно з отриманими даними за результатами лікування дисбіозу піхви у вагітних із ризиком невиношування шляхом використання на II етапі лікування пробіотика – біоентеросептика «Ентерожерміна» відмічено відновлення мікробіоценозу піхви у 28 (87,5 %) із 32 вагітних основної гру-

пи, тоді як у контрольній групі цей показник становив 37,5 %. Рекомендовано використання запропонованої схеми лікування в акушерсько-гінекологічних закладах як більш ефективного методу.

Ключові слова: невиношування вагітності, дисбіоз піхви, пробіотик – біоентеросептик «Ентерожерміна».

Вступ. Серед важливих і складних проблем сучасного акушерства одне з перших місць посідає невиношування вагітності, яке, за різними авторами, становить 10-25 % загальної кількості вагітностей і не має тенденції до зниження [2, 4].

Одним із головних ризиків невиношування вагітності залишається інфекція статевих шляхів, яка призводить до різних видів порушень мікроекології піхви, що при вагітності також є причиною і наслідком ускладнень гестаційного періоду, у тому числі, переривання і завмирання вагітності [5, 9].

Основною етіологічною причиною в невиношуванні вагітних є мікробний фактор. Згідно з даними літератури в розвитку невиношування вагітності важливу роль відіграють дисбіотичні стани піхви [1, 2, 3].

У нормі у виділенні з піхви здорової жінки репродуктивного віку знаходиться від 10^8 до 10^{10} мікроорганізмів у 1 мл, при цьому співвідношення анаеробів/аеробів складає від 2:1 до 10:1 і, зазвичай, у піхві одноомментно існує декілька видів лактобацил. Перекис-продукуючі лактобацили посідають провідне місце у вагінальному мікробіоценозі здорових жінок репродуктивного віку і становлять 90-95 % від усіх мікроорганізмів. Крім лактобацил, важливим захисним компонентом мікробіоценозу є пропіоново-кислі бактерії. Зменшення кількості лактобацил і збільшення умовно-патогенної мікрофлори в наявності трактується як дисбіоз. Первинною ознакою в біохімічному процесі, яка пов'язана з активізацією умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, є зміна рН середовища піхви в бік лужної реакції [8, 9]. Зниження кількості лактобактерій до рівня менше 10^4 в 1 мл виділень із піхви і є достовірним критерієм ступеня тяжкості вагінального дисбіозу [4, 7]. Довготривалий дисбіоз піхви у вагітних може викликати не тільки загрозу переривання вагітності, але й призвести до таких ускладнень, як передчасний розрив плідних оболонок, передчасні пологи, внутрішньоутробне інфікування плода, його антенатальну загибель, післяпологові септичні захворювання [1, 5].

Багато дослідників вказують [1, 2, 6] на зв'язок між дисбіозом піхви і несприятливим перебігом вагітності. Однак сьогодні не існує єдиної думки щодо патогенезу порушень мікробіоценозу піхви при вагітності, особливо при загрозі невиношування. За даними літератури [8, 9, 11], маємо різнопланові висловлювання про взаємозв'язок порушень біоценозу піхви, імунного та гормонального гомеостазу при невиношуванні вагітності, формування плацентарного комплексу на тлі генітального інфікування. Разом з тим дані щодо маркерів інфікування при порушеннях гестаційного процесу відсутні [3].

Немає однастайності і щодо доцільності й обсягу поетапної реабілітації на стадії планування вагітності та з її настанням, невизначені найбільш безпечні медикаментозні середники для нормалізації біоценозу піхви під час вагітності [6].

На сьогоднішній день традиційний спосіб лікування дисбіозу піхви при невиношуванні вагітності включає використання антибіотиків системної та місцевої дії. Під час вагітності перевага надається місцевому застосуванню антибіотиків [8]. Однак тривале, а деколи необґрунтоване призначення антибіотиків при лікуванні інфекції у вагітних погіршує стан мікробіоценозу піхви та може викликати формування резистентної мікрофлори.

На думку багатьох авторів [3, 5, 10], частота позитивних результатів лікування залежить не тільки від якості проведення етіотропної терапії та елімінації збудника, а від нормалізації стану мікрофлори піхви. Тому, на нашу думку, лікування дисбіотичних порушень обов'язково повинно включати лікарські засоби, що коригують як кількісний, так і якісний склад мікрофлори, тобто препарати пробіотичної дії. Це ставить перед акушерами-гінекологами проблему пошуку нових адекватних терапевтичних і профілактичних засобів і способів їх застосування.

Нами запропонований альтернативний варіант лікування дисбіозу піхви, який передбачає корекцію та відновлення фізіологічного мікробного пейзажу і функції вагінального епітелію з

використанням пробіотиків. Поставлене завдання досягається тим, що в способі корекції дисбіозу піхви при невиношуванні вагітності антибіотики системної та місцевої дії застосовують протягом 6-10 днів, після чого призначають лікування пробіотиком – біоентеросептиком «Ентерожерміна» з курсом лікування 6-12 днів.

Мета дослідження. Корекція дисбіозу статевих шляхів у вагітних із невиношуванням за схемою двоетапного лікування шляхом використання у II етапі пробіотика – біоентеросептика «Ентерожерміна».

Матеріал і методи. Критеріями включення в обстеження слугували: вік вагітних – 21-35 років, термін вагітності – 20-28 тижнів, явища дисбіозу піхви, наявність загрози невиношування вагітності.

Під спостереженням перебувало 48 вагітних. Всім вагітним проведено комплексне обстеження, яке передбачало оцінку їх клінічного стану за допомогою анамнезу, скарг, зовнішнього обстеження і огляду в дзеркала, бактеріального посіву виділень, бактеріоскопічного, бактеріологічного та цитологічного дослідження вагінальних виділень, ехографічних маркерів інфікування.

Для цитологічного, бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження за загальноприйнятою методикою проводили забір виділень з поверхні шийки матки, каналу шийки матки та піхви до і після проведеного лікування.

Бактеріоскопічне дослідження включало вивчення мазків піхового вмісту, забарвлених за методом Грама, в яких визначали кількість лейкоцитів, епітеліальних клітин, наявність патогенної, умовно-патогенної й непатогенної мікрофлори, «ключових клітин»; проводився аминотест; вимірювалось рН піхового середовища. Бактеріологічне дослідження здійснювали для видової ідентифікації мікрофлори піхви шляхом засіву середовища для факультативно-анаеробної флори; окремо для уточнення збудника проводилася діагностика за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для проведення ультразвукового дослідження використовувався метод трансабдомінального (із застосуванням конв'єксного датчика частотою 3,5-4,0 МГц) та трансвагінального (із використанням внутрішньопорожнинного датчика частотою 7 МГц) сканування на апараті «АЛОКА SSD-1700» (Японія).

Визначення концентрації прозапальних та протизапальних цитокінів (IL-1 β , IL-8, TNF-I, IL-10) цервікального вмісту у вагітних проводили на лабораторному обладнанні Sanofi diagnostic Pasteur (Франція), реагенти «ProCon».

Діагноз дисбіозу піхви визначався на підставі даних анамнезу, лабораторних досліджень мазків вагінальних виділень: відсутність лактобацил або їх кількість менше 10⁴ КУО/мл, виявлення "ключових клітин", позитивного аминотесту – поява рибного запаху при змішуванні в рівних кількостях виділень із піхви з 10 % розчином КОН, рН>4,5.

Пацієнтки без ознак екстрагенітальної патології були розподілені на дві клінічні групи:

- I (основну) групу склали 32 вагітні, в яких загроза переривання вагітності розвинулась на тлі дисбіозу піхви;

- II (контрольну) групу склали 16 жінок із загрозою переривання вагітності та явищами дисбіозу піхви.

Дослідження передбачало проведення двоетапного лікування в I (основній) групі пацієнток:

I етап лікування – протиінфекційна терапія ;

II етап лікування – відновлення мікробіоценозу за допомогою пробіотика «Ентерожерміна».

Сучасний пробіотик-біоентеросептик «Ентерожерміна» (Sanofi aventis, Франція) містить активний інгредієнт – поліантибіотикорезистентні спори штамів *Bacillus clausii*. Спори *Bacillus clausii*, на відміну від традиційних пробіотиків, на основі лакто- та бифідобактерій наділені високою антагоністичною активністю по відношенню до опортуністичної флори, у тому числі, до стафілококів, дріжджів, основних грамозитивних бактеріальних агентів *S. aureus*, *C. difficile*, *E. faecium*, адено- та ротавірусів. Бактерії роду *Bacillus clausii* синтезують субтилзін та каталазу і тим самим активують ріст *Lactobacillus* [10].

Пацієнткам контрольної групи призначали антибіотики системної та місцевої дії протягом 6-12 днів. Проведення пробіотичної терапії відсутнє.

Критеріями видужання були клінічні (відсутність скарг, звичайна кількість піхових виділень) та мікробіологічні показники – відсутність лейкоцитів, «ключових клітин», наявність лактобактерій, рН-метрія вагінального вмісту 3,5-3,8.

Повторне мікробіологічне дослідження проводилося через 15 діб після лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. Вагітні, що брали участь у дослідженні, були подібні за анамнезом, репродуктивною функцією, віком 21-35 років та іншими показниками, що, таким чином, говорить про однорідність груп.

При опитуванні пацієнток основної і контрольної груп до початку лікування найчастіше відмічені скарги на рясні виділення з неприємним запахом, білі у 46 (100 %) обстежених; свербіж турбував 44 (92 %) вагітних, подразнення, печіння в ділянці геніталій були в 41(8 5%) пацієнтки, дизуричні явища – у 17 (35 %) досліджених, що збігалось з даними об'єктивного огляду (табл. 1).

На початку дослідження у всіх вагітних основної і контрольної групи спостереження виявлено «ключові клітини». Про це в обстежених вагітних свідчила велика кількість лейкоцитів у мазках із піхви.

У результаті проведених бактеріологічних досліджень встановлено, що основною флорою у вагітних до початку лікування були *Cardnerella vaginalis* у 100 % пацієнток основної і в 100 % пацієнток контрольної групи, *Candida albicansis* – у 66 % пацієнток основної групи і в 56 % пацієнток контрольної групи та інші різні співвідношення мікроорганізмів (стрепто- та стафілококи, дріжджоподібні грибки, палички) і натомість

Таблиця 1

Основні скарги вагітних до і після лікування

Скарги	До лікування (%)	Після лікування (%)
Білі	100	8±5,41**
Свербіж геніталій	92	-
Печіння в ділянці геніталій	85	-
Дизуричні явища	35±8,51	5±4,12*
Відсутність скарг	-	87

Примітка. * p<0,05 достовірна різниця при порівнянні груп; ** p<0,001 достовірна різниця при порівнянні груп

Таблиця 2

Результати мікроскопічного дослідження піхвових мазків

Показник дослідження	Основна група (n=32)		Контрольна група (n=16)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
	К-сть клітин в 1 мл секрету		К-сть клітин в 1 мл секрету	
Епітеліальні клітини	18±4	6±1*	16±4	8±1*
Лейкоцити	75±20	10±2*	71±21	19±4*
Стафілококи, стрептококи	значно	немає	значно	поодинокі
Палички (Гр±)	значно	помірно	значно	помірні
Спори, псевдоміцелій, дріжджі	виявлено	поодинокі	виявлено	немає
«Ключові клітини»	виявлено	відсутні	виявлено	виявлено

Примітка. * – різниця вірогідна між показниками в групі до та після лікування (при p<0,05)

Таблиця 3

Частота різних видів мікрофлори із статевих шляхів у динаміці лікування абс. число (%)*

Мікроорганізм флори	Основна група (n=32)		Контрольна група (n=16)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5
<i>St. epidermidis</i>	11 (34,0 %)	3 (9,0 %)*	6 (37,0 %)	2 (12,0 %)
<i>Str. haemolyticus</i>	4 (12,0 %)*	-	2 (12,0 %)*	1 (6,0 %)*
<i>Bacteroides</i>	14 (44,0 %)	3 (9,0 %)*	6 (37,0 %)	3 (19,0 %)
<i>Peptococcus</i>	13 (41,0 %)	4 (12,0 %)*	7(44,0 %)	3 (19,0 %)
<i>E. coli</i>	10 (31,0 %)	6 (19,0 %)	5(31,0 %)	4 (25,0 %)
<i>Lactobacillus</i> >10 ⁶ КУО/мл	-	28 (87,5 %)	-	6 (37,5 %)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	32 (100 %)	4 (12,5 %)*	16 (100 %)	12 (75,0 %)
<i>Mycoplasma genitalis</i>	14 (44,0 %)	-	6(37,0 %)	2 (12,0 %)*
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	16 (50,0 %)	6 (19,0 %)	9 (56,0 %)	4 (25,0 %)
<i>Candida albicans</i>	21 (66,0 %)	5 (16,0 %)	9 (56,0 %)	4 (25,0 %)

Примітка. * – різниця вірогідна між показниками в групі до та після лікування (при p<0,05)

повна відсутність у всіх спостереженнях *Lactobacillus* > 10⁶ КУО/МЛ.

Лікування дисбіозу піхви у вагітних основної групи проходило у два етапи. Протягом 6-10 днів використовували антибіотики системної дії: кліндаміцин 150 мг 2 рази на день протягом 6-10 днів; інтравагінально – кліндаміцин 100 мг на ніч протягом семи днів. Лікування антибіотиками

проводили згідно з результатами бактеріологічного дослідження, що включало визначення чутливості мікроорганізму до того чи іншого антибактеріального препарату.

Другим етапом лікування пацієток основної групи дослідження було призначення додатково, після лікування антибіотиками, пробіотик – біоентеросептик «Ентерожерміна» два флакони два

рази на добу протягом 6-12 днів. Всі вагітні відмічали добру переносимість препарату, побічні явища відсутні.

У пацієток основної і контрольної груп після лікування встановлено: вагінальні виділення білого або сірого кольору виявлені в 4 (8 %) вагітних, значно зменшився об'єм вагінальних виділень, зник специфічний запах. Жодна з пацієток після проведеного курсу лікування не виказувала скарг на свербіж та печіння в ділянці геніталей, дизуричні явища відмічено у трьох вагітних із 48 обстежених. У всіх спостереженнях були відсутні клінічні ознаки дисбіозу, а отриманий негативний амінотест дозволяє однозначно говорити про клінічне одужання, що, у свою чергу, зменшило ризик загрози невиношування.

Після лікування в пацієток при мікроскопічному дослідженні піхвових мазків відсутні ознаки запального процесу: різко знизилася кількість лейкоцитів (із 75 клітин у 1 мл секрету до 10 в основній групі і від 16 до 8 – у контрольній групі). Слід також зазначити, що активні регресивні зміни епітелію, характерні для запального процесу, після лікування при кольпоскопічному дослідженні були відсутні. При повторному лабораторному обстеженні через 15 днів дріжджоподібних грибків теж не виявлено.

Дані мікроскопії вагінального мазка у вагітних основної і контрольної груп до і після лікування відображено в таблиці 2.

Характерною ознакою зміни мікрофлори є зменшення кількості стафілококів, стрептококів, грамнегативних паличок, а в деяких випадках аж до їх повного зникнення. Відсутні у вагітних основної групи дослідження і «ключові клітини».

Результати культурального дослідження вагінальної мікрофлори підтвердили її нормалізацію після лікування у всіх вагітних основної і контрольної груп. Отримані нами результати представлені в таблиці 3.

Як свідчать наведені дані, під впливом призначеного лікування в більшості вагітних вдалося досягнути позитивного ефекту і перш за все це стосується впливу на анаеробні збудники. Так, в основній групі дослідження після лікування частота виявлення *Bacteroides* знизилася в 4,7 рази, *Peptococcus* – у 3,2, *Gardnerella vaginalis* – у 8 разів.

Мікроскопічно у виділеннях із заднього склепіння піхви у всіх жінок виявлялися палички Додерлейна, а при забарвленні взятих мазків за методом Грама була наявна велика кількість лактобактерій. Активація лактобактерій у даному дослідженні очевидна: *Lactobacillus* > 10⁶ КУО/мл після лікування зросла у 28 разів в основній групі і тільки в 6 разів у контрольній.

За результатами дослідження відновлення мікроценозу піхви констатовано у 28 (87,5 %) вагітних основної групи і в 6 (37,5 %) – контрольної групи.

Після лікування бактеріальний вагіноз виявлено в 4 (12,5 %) вагітних основної групи й у 12 (75 %) вагітних контрольної групи. Крім того,

нормалізація мікробіоценозу піхви зумовила покращення перебігу вагітності і повну редукцію симптомів загрози переривання вагітності в 30 (93,75 %) пацієток основної групи.

Висновки

1. Проведене дослідження продемонструвало головні властивості й переваги двоетапного підходу до корекції дисбіотичних станів статевих шляхів у вагітних із невиношуванням. Доведено клінічну ефективність корекції дисбіозу піхви при невиношуванні вагітності шляхом використання антибіотиків системної та місцевої дії протягом 6-10 днів та призначення для відновлення мікрофлори пробіотика – біоентеросептика «Ентерожерміна» протягом 6-12 днів.

2. Використання пробіотика вважається доцільним із точки зору відновлення нормоценозу, який буде сприяти активації лактобацил у їх боротьбі з умовно-патогенною флорою, і має бути обов'язковим при лікуванні вагітних із невиношуванням.

3. Ефективність запропонованого способу корекції дисбіозу піхви при невиношуванні вагітності полягає в зниженні рецидивів бактеріального вагінозу, припинення симптомів невиношування та пролонгування вагітності до фізіологічних термінів розродження.

Перспективним є подальше проведення досліджень для доказовості розробки нових підходів корекції дисбіотичних станів статевих шляхів у вагітних із невиношуванням.

Література

- Особенности микробиоценоза генитального тракта при беременности / О.Л. Антонова, И.Т. Говоруха, Л.З. Грищенко, К.В. Чайка. – Донецк: Альмотео, 2006. – С. 11-28.
- Дисбіотичні порушення піхви на тлі невиношування вагітності / О.В. Белкіна, Н.І. Цинько, О.І. Ломакіна [та ін.] // Перспективи мед. та біол. – 2010. – Т. 2, № 1, додаток. – С. 48-49.
- Корекція дисбіотичних порушень мікробіоценозу піхви у вагітних / О.М. Борис, В.В. Суменко, М.Н. Шалько [та ін.] // Здоров'я жінки. – 2010. – № 6. – С. 52-58.
- Доброхотова Ю.Э. Современные подходы к терапии вагинальных дисбиозов у беременных групп риска / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобова // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 1-2. – С. 24-28.
- Довгошапка О.М. Коррекция дисбиоза піхви у вагітних зі звичним невиношуванням / О.М. Довгошапка, І.Т. Говоруха, М.І. Шпатусько // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 6-7. – С. 50-52.
- Захарова Т.В. Коррекция нарушенной вагинальной микрофлоры при бактериальных вагинозах и неспецифических вагинитах / Т.В. Захарова, В.Г. Волков // Акуш. та гинекол. – 2010. – № 5. – С. 102-106.
- Нові шляхи корекції дисбіозу піхви у вагітних / А.С. Лісний, Д.С. Москвяк-Лесняк, О.В. Третяк [та ін.] // Гал. лікар. вісник. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 90-93.
- Клінічні аспекти терапії бактеріального вагінозу у вагітних / І.Р. Ніцович, О.М. Андрієць, А.В. Семеняк [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 2 (62). – С. 98-101.
- Питько В.А. Современные подходы к терапии вагинальных дисбиозов у беременных / В.А. Питько,

- А.Д. Демина, В.Н. Дрокин // Харківська хірургічна школа. – 2011. – № 3. – С. 114-117.
10. Скрипник И.Н. Современные спорообразующие пробиотики в клинической практике / И.Н. Скрипник, А.С. Маслова // Сучас. гастроентерол. – 2009. – № 3 (47). – С. 81-90.
11. Burton J.P. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation / J.P. Burton, P. Godieux, G. Reid // Appl. Environ Microbil. – 2003. – Vol. 69. – P. 97-101.

КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ ПУТЕМ ДВУХЭТАПНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ

Н.В. Щурук

Резюме. В статье приведены данные эффективности двухэтапного лечения дисбиотических расстройств половых путей у беременных с невынашиванием. Согласно полученных данных за результатами лечения дисбиоза влагалища у беременных с риском невынашивания путем использования на II этапе лечения пробиотика-биоэнтэроосептика «Энтерожермина» отмечено возобновление микробиоценоза влагалища у 28 (87,5 %) из 32 беременных основной группы, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 37,5 %. Рекомендуется использование предлагаемой схемы лечения в акушерско-гинекологических учреждениях, как более эффективного метода.

Ключевые слова: невынашивание беременности, дисбиоз влагалища, пробиотик-биоэнтэроосептик «Энтерожермина».

CORRECTION OF GENITAL TRACT DYSBIOTIC STATES OF PREGNANT WOMEN WITH MISCARRIAGES USING TWO-STEP APPROACH TO TREATMENT

N.V. Shchuruk

Abstract. The article presents some data of effectiveness of two-step approach to genital tract treatment of pregnant women with miscarriages. According to the obtained data, the vaginal dysbiosis of pregnant women with the risk of miscarriages was treated by means of probiotic – bioenteroseptic “Enterogermina” on the the second stage of treatment. It resulted in recovery of vaginal microbiocenosis in 28 (87,5 %) out of 32 patients of the main group, while in the control group this index was 37,5 %. It is recommended to use the proposed way of treatment in the obstetric and gynecologic facilities, as the most effective method.

Key words: miscarriage, vaginal dysbiosis, probiotic - bioenteroseptic "Enterogermina".

Danylo Halytskyi National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. О.А. Андрієць

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 2 (70). – P. 127-131

Надійшла до редакції 20.03.2014 року