

Хаютин Л.В.^{1,2}, Плотко Е.Э.^{1,2}, Ворошилина Е.С.^{1,2}

Анаэробный дисбиоз влагалища во время беременности: особенности течения и возможности коррекции

1 - ООО Медико-фармацевтический центр «Гармония», г.Екатеринбург; 2 - ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г.Екатеринбург

Khayutin L.V., Plotko E.E., Voroshilina E.S.

Vaginal anaerobic dysbiosis during pregnancy: ways of treatment and the characteristics of the pregnancy course

Резюме

С целью выявления особенностей течения беременности у пациенток с анаэробным дисбиозом влагалища и оценки возможностей коррекции дисбиоза в I триместре беременности были обследованы 406 беременных женщин. Оценку состояния микробиоценоза влагалища проводили методом ПЦР с детекцией результатов в реальном времени (ПЦР-РВ) с помощью тест-системы «Фемофлор-16» (ООО «НПО ДНК-технология», Москва). По результатам ПЦР-РВ все пациентки были разделены на две группы: группу I составила 161 женщина с дисбиозом, группа II – 245 женщин с абсолютным нормоценозом. Для лечения использовали двухэтапную схему коррекции дисбиоза с дотацией лактофлоры на втором этапе, в зависимости от способа воздействия на первом этапе пациентки группы I были разделены на 3 подгруппы. Было установлено, что течение беременности у женщин с анаэробным дисбиозом влагалища чаще осложняется инфекциями мочевыводящих путей, нижних отделов гениталий, угрозой прерывания беременности и самопроизвольными выкидышами по сравнению с беременными с нормоценозом. Двухэтапная схема коррекции дисбиоза с дотацией лактобацилл на втором этапе в целом продемонстрировала достаточную эффективность: положительная динамика доли нормофлоры была получена в 65–82% случаев с восстановлением нормоценоза в 38–55% в зависимости от избранного способа терапии. При этом наилучшие результаты коррекции дисбиоза были отмечены у беременных, которым на первом этапе лечения проводили обработку влагалища кавитированным низкочастотным ультразвуком (НУЗ) водным раствором хлоргексидина, на втором этапе назначали перорально препарат, содержащий комплекс *L.crispatus/L.acidophilus/L.brevis* (Экофемин Флоравар). При выраженном дисбиозе удалось добиться значительных положительных сдвигов в состоянии вагинальной микробиоты в 78% случаев, а при умеренном дисбиозе только в 66% случаев, что свидетельствует об устойчивости микробного сообществ медикаментозным воздействиям у таких женщин.

Ключевые слова: беременность, первый триместр, анаэробный дисбиоз, ПЦР в реальном времени, лактобациллы

Summary

In order to identify the pregnancy course characteristics in women with vaginal anaerobic dysbiosis and to evaluate the possibility of its correction 406 women in the first trimester were examined. The composition of the vaginal microbiocenosis was conducted with real-time PCR (PCR-RT) using the Femoflor-16 (OOO 'NPO DNA-Technology', Moscow) test. According to the results of PCR-RT all patients were divided into two groups: I) 161 women with vaginal dysbiosis; II) 245 women with absolute normocenosis. A two-stage correction regimen for vaginal dysbiosis was applied with obligatory inducing the lactobacillus at Stage 2. The patients were divided into three subgroups according to the way of treatment during the Stage 2. It was established that women with vaginal anaerobic dysbiosis were more likely to suffer from urinary tract infections, lower genital tract infections, preterm death and threatening miscarriage. The two-stage correction regimen with obligatory inducing the lactobacillus at Stage 2 was considerably effective: the proportion of lactobacillus was increased in 65–82% of patients with restoration of normocenosis in 38–55% of cases. The best results were obtained while treating of vagina with a low-frequency ultrasound-processed 0.05% aqueous chlorhexidine solution at Stage 1 and donation of Ecofemin Floravag at Stage 2. The positive dynamics was shown in 78% of women with severe dysbiosis and in 66% of patients with moderate dysbiosis.

Key words: pregnancy, first trimester, anaerobic dysbiosis, real-time PCR, lactobacillus

Введение

В настоящее время в структуре генитальных инфекций у беременных преобладают нарушения микробиотоза влагалища. Более чем у половины женщин в течение беременности возникает хотя бы один эпизод генитальной патологии, связанной с дисбиотическими нарушениями [1]. При этом сама беременность является фактором риска развития патологии, вызываемой условно-патогенной микрофлорой и микроорганизмами со слабой вирулентностью и факторами агрессии [2]. Наблюдается резкое возрастание вирусной и бактериальной обсемененности гениталий, увеличивается частота кольпитов, но особенно - бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза [3, 4, 5].

Появление количественных молекулярно-биологических методов оценки микробиотоза влагалища существенно расширили представления о количественном и качественном составе микробиотоза влагалища в норме и при патологии, в том числе при беременности [6, 7]. Было показано, что в основе клинко-лабораторного синдрома, каковым является бактериальный вагиноз, лежит анаэробный дисбиоз влагалища [8], что является обоснованием применения препаратов группы нитроимидазолов и клиндамицина в лечении этой патологии. Однако применение данных препаратов в I триместре беременности запрещено из-за неблагоприятного воздействия на плод. Разрешенными к применению являются местные антисептические препараты, содержащие хлоргексидина биглюконат, лекарственные средства для коррекции уровня pH влагалища и пробиотики, содержащие *Lactobacillus species*.

Цель исследования – выявить особенности течения беременности у пациенток с анаэробным дисбиозом влагалища и оценить возможности коррекции дисбиоза в I триместре беременности.

Материалы и методы

В исследование были включены 406 беременных женщин, которые состояли на диспансерном учете по беременности в Медицинском центре «Гармония» в 2009-2015 гг. Всем беременным проводили стандартное клинко-лабораторное обследование, включавшее исследование микробиотоза влагалища методом ПЦР с детекцией результатов в реальном времени (ПЦР-РВ) с помощью тест-системы «Фемофлор-16» (ООО «НПО ДНК-технология», Москва) в соответствии с инструкцией производителя.

Материал для исследования собирали с заднебоковой стенки влагалища в пробирку Эппендорф, содержащую 1 мл физиологического раствора, хранение и транспортировку материала проводили согласно действующим нормативным документам. ДНК выделяли с использованием комплекта реагентов ПРОБА-ГС (ООО «НПО ДНК-Технология»). ПЦР-РВ проводили согласно инструкции производителя (тест-система Фемофлор-16, НПО «ДНК-Технология», Москва). Интерпретацию результатов ПЦР-РВ проводили в соответствии с ранее разработанными критериями [6], всех пациенток по состоянию микро-

биотоза делили на 4 группы: абсолютный нормоценоз (АН), условный нормоценоз (УН), умеренный дисбиоз (УД) и выраженный дисбиоз (ВД).

В зависимости от состояния микробиотоза влагалища по данным ПЦР-РВ все пациентки были разделены на две группы. Основную группу (группа I) составила 161 женщина, состояние микробиотоза влагалища которых в I триместре по данным ПЦР-РВ соответствовало критериям дисбиоза, в том числе у 77 беременных диагностировали умеренный анаэробный дисбиоз, у 84 - выраженный анаэробный дисбиоз. В группу сравнения (группа II) вошли 245 женщин, состояние микробиотоза влагалища которых в I триместре по данным ПЦР-РВ соответствовало критериям абсолютного нормоценоза.

Пациенткам группы I проводили коррекцию дисбиоза влагалища по одной из перечисленных ниже схем. Эффективность коррекции проводили методом ПЦР-РВ во II триместре, но не ранее чем через 4 недели после окончания терапии. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 17.0.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин группы I составил $29,9 \pm 0,7$ лет, группы II – $28,3 \pm 0,6$ лет и не имел существенных различий. Изучение репродуктивного анамнеза пациенток позволило выявить следующие особенности (Таблица 1).

Доля первобеременных в группе I была существенно ниже, чем в группе II (32,3% и 58,4% соответственно), при этом рожавшие женщины составили ее значительную часть (47,8%). Абдоминальное родоразрешение в анамнезе отмечено у 11 (6,6%) и 9 (9%) женщин групп I и II, соответственно. Предшествовавшие настоящей беременности аборт в целом имели 32 (19,9%) беременные первой группы, в том числе самопроизвольные аборты и неразвивающуюся беременность 11 (6,8%). Аналогичные показатели для женщин второй группы составили 31 (12,7%) и 12 (4,8%). Таким образом, женщины, состояние микробиотоза влагалища которых соответствовало критериям анаэробного дисбиоза, чаще были повторно беременными ($p < 0,01$) и имели больший опыт прерывания беременности по сравнению с группой сравнения.

Анализ состояния здоровья изучаемых женщин показал, что более половины из них имели гинекологические заболевания в анамнезе: доброкачественные заболевания шейки матки у 36,4% и 23,8%, воспалительные заболевания гениталий у 18,2% и 15,6%; инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) у 28,9% и 22,4% в I и II группах соответственно. Практически каждая четвертая беременная в обеих группах отмечала инфекции мочевыводящих путей (МВП) в анамнезе: цистит диагностирован у 29 (18,0%) и 38 (15,5%), пиелонефрит у 20 (12,4%) и 27 (10,9%) в I и II группах соответственно, в том числе сочетание у 9 (5,6%) в I группе и 9 (3,7%) во II группе.

Течение настоящей беременности у части обследованных пациенток обеих групп также сопровождалось манифестацией инфекционно-воспалительной патологии

Таблица 1. Репродуктивный анамнез обследованных групп женщин

| Паритет | I и более родов в анамнезе | Нерожавшие | |
|--------------------|----------------------------|-----------------|--|
| | | Первобеременные | I и более искусственных или самопроизвольных абортов |
| I группа n=161 | 77 (47,8%)* | 52 (32,3%)* | 32 (19,9%) |
| II группа n=245 | 71 (28,9%) | 143 (58,4%) | 31 (12,7%) |
| Всего n=406 | 148 (36,5%) | 195 (48,0%) | 63 (15,5%) |

Примечание. * - уровень достоверности различий между группами $p < 0,01$

Таблица 2. Патология беременности у пациенток с дисбиозом влагалища и в группе сравнения

| Патология при беременности | I группа (N=161) | II группа (N=245) n (%) | Достоверность различий p |
|------------------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Инфекция мочевыводящих путей | 49 (30,4%) | 42 (17,1%) | $1,9 \cdot 10^{-3}$ |
| Патология шейки матки | 36 (22,3%) | 41 (16,7%) | - |
| Кольпит | 48 (29,8%) | 32 (13,1%) | $5,2 \cdot 10^{-5}$ |
| Самопроизвольный выкидыш | 3 (1,8%) | 0 | 0,031 |
| Угроза прерывания | 39 (24,2%) | 35 (14,3%) | 0,010 |

нижних отделов гениталий, МВП и угрозой прерывания в I триместре. Однако частота инфекций МВП, воспалительных заболеваний влагалища и угроза прерывания беременности была статистически значимо выше в группе I вне зависимости от степени выраженности дисбиотических нарушений. Кроме того только у беременных с дисбиозом были случаи самопроизвольного прерывания беременности – один случай во 2-м триместре и два случая в 1-м триместре (Таблица 2).

Результаты терапии прослежены у 88 беременных группы I. Во всех случаях для лечения использовали двухэтапную схему коррекции дисбиоза с дотацией лактофлоры на втором этапе. Однако на первом этапе были применены различные методы воздействия на условно-патогенную влагалищную микрофлору, что позволило разделить наблюдаемых беременных на 3 подгруппы.

Пациенткам группы I A (N=33) на первом этапе проводили обработку влагалища кавитированным НУЗ водным 0,05% раствором хлоргексидина с помощью аппарата АУЗХ-100 в соответствии с методическими указаниями [10] (время воздействия – 1-2 минуты, мощность – 6-8 единиц, объем используемого раствора – 150-200 мл, кратность – один раз в день в течении трех дней подряд). На втором этапе все пациентки получали перорально препарат, содержащий комплекс *L.crispatus/L.acidophilus/L.brevis* (Экофемин Флораваг), по 2 капсулы 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Беременные группы I B (N=31) получали хлоргексидина биглюконат в виде свечей (Гексикон) с последующей дотацией *L.acidophilus* (Экофемин вагинальный N 12) вагинально.

Беременные группы I C (N=21) для коррекции дисбиоза последовательно получали препарат, содержащий 250 мг аскорбиновой кислоты (Вагинорм С) в течение 6 дней, а затем *L.acidophilus* (Экофемин вагинальный N 12) вагинально.

Эффективность терапии оценивали не ранее чем, через один месяц после завершения курса лечения по результатам исследования микробиоценоза влагалища методом ПЦР-РВ. Основным критерием положительной динамики являлся прирост доли лактофлоры в составе микробиоценоза, при этом значительным считали увеличение доли лактобацилл на 10%. У части беременных отмечали положительную динамику доли лактофлоры, но критерии нормоценоза (доля лактобацилл не менее 80%) не были достигнуты. В результате у некоторых пациенток с выраженным дисбиозом после проведенного лечения удалось достичь только изменения степени тяжести дисбиотических нарушений. Терапию расценивали как абсолютно эффективную, если через месяц после окончания курса лечения состояние микробиоценоза влагалища соответствовало критерия нормоценоза.

Наибольшая эффективность коррекции дисбиоза была продемонстрирована в группе I A – при использовании на первом этапе кавитированного НУЗ хлоргексидина у 82 % женщин было зафиксировано значимое увеличение доли нормофлоры, в том числе у 52% были достигнуты критерии нормоценоза (Рисунок 1). Использование на первом этапе хлоргексидина биглюконата в виде вагинальных свечей с дотацией лактофлоры вагинально (группа I B) позволило добиться восстановления нормоценоза также у половины беременных, однако в целом положительная динамика нормофлоры была отмечена только в 65% случаев. Применение на первом этапе препарата, содержащего аскорбиновую кислоту с дотацией лактобацилл вагинально (группа I C) оказалось наименее эффективным для восстановления нормоценоза, в то время как положительная динамика доли лактофлоры была отмечена у 76% женщин.

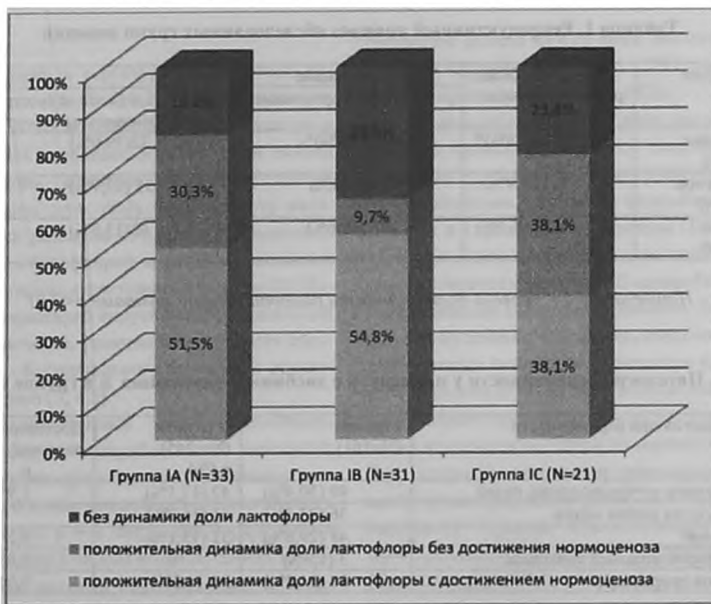


Рисунок 1. Эффективность различных схем коррекции дисбиоза влагалища во время беременности



Рисунок 2. Эффективность различных схем коррекции дисбиоза у беременных с дисбиозом влагалища разной степени выраженности

Анализ эффективности предложенных методов лечения в зависимости от степени выраженности дисбиоза позволил выявить ряд закономерностей (Рисунок 2). При умеренном дисбиозе наибольшая эффективность была продемонстрирована при последовательном применении аскорбиновой кислоты и *L.achidophilus* вагинально (группа 1C) - 62,5% женщин был восстановлен нормоценоз. При выраженном дисбиозе лучшие результаты были получены у беременных группы 1A, которым обрабатывали влагалище кавитированным НУЗ раствором хлор-

гексидина с последующей дотацией перорально препарата, содержащего *L.crispatus/L.acidophilus/L.brevis* (группа 1A). Эффективность применения хлоргексидина биглюконата в виде свечей или 0,05% водного раствора с последующей дотацией *L.achidophilus* вагинально (группа 1B) не зависела от выраженности дисбиоза и была ниже по сравнению с другими использованными методами.

У каждой третьей беременной с умеренным дисбиозом доля лактофлоры не изменилась в результате проведенной терапии, что заставляет задуматься о целесоо-

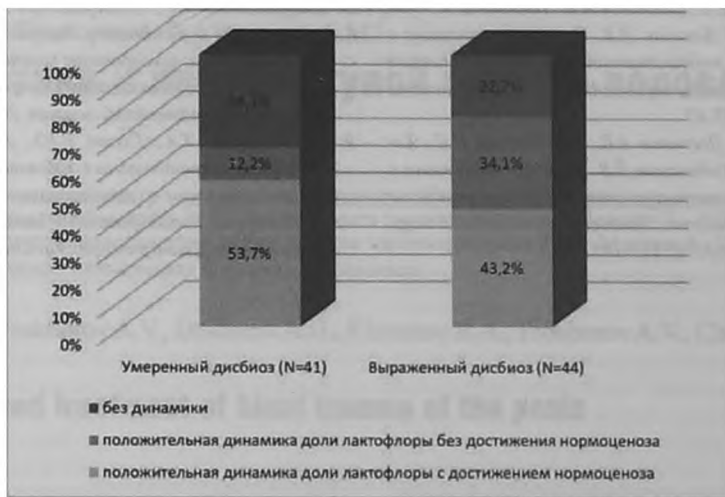


Рисунок 3. Эффективность двухэтапной схемы коррекции анаэробного умеренного и выраженного дисбиоза влагалища во время беременности

бразности медикаментозного вмешательства у пациенток этой группы (Рисунок 3). В то время как у беременных с выраженным дисбиозом только в 22,7% случаев не наблюдали эффекта от проведенной терапии.

Заключение

Течение беременности у женщин с анаэробным дисбиозом влагалища чаще осложняется инфекциями мочевыводящих путей, нижних отделов гениталий, угрозой прерывания беременности и самопроизвольными выкидышами по сравнению с беременными с нормоценозом. Двухэтапная схема коррекции дисбиоза с дотацией лактобацилл на втором этапе в целом продемонстрировала достаточную эффективность: положительная динамика доли нормофлоры была получена в 65-84% случаев с восстановлением нормоценоза в 38-55% в зависимости от избранного способа терапии. При этом наилучшие результаты коррекции дисбиоза были отмечены у беременных, которым на первом этапе лечения проводили обработку влагалища кавитированным НУЗ раствором хлоргексидина.

Отмечена значительная разница в эффективности использованных лечебных мероприятий у беременных

с различной степенью тяжести анаэробного дисбиоза. Оказалось, что в случаях выраженного дисбиоза удалось добиться значительных положительных сдвигов в состоянии вагинальной микрофлоры в 78% случаев, а при умеренном дисбиозе только в 66% случаев, что свидетельствует об устойчивости микробного сообщества у таких женщин. Таким образом, вопрос о целесообразности коррекции умеренных дисбиотических изменений требует дальнейшего изучения.■

Хаятин Леонид Валерьевич, врач акушер-гинеколог, ООО Медико-фармацевтический центр «Гармония», г.Екатеринбург; Плотко Евгений Эдуардович, д.м.н., главный врач ООО Медико-фармацевтический центр «Гармония», г.Екатеринбург; Ворошилина Екатерина Сергеевна, д.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздра России, заведующая лабораторией ООО МФЦ «Гармония», г.Екатеринбург; Автор, ответственный за перепечатку: Ворошилина Екатерина Сергеевна, 620026, Екатеринбург, ул. Тверитина 16, медицинский центр «Гармония», Тел. (343) 251-08-76, e-mail: voroshilina@gmail.com

Литература:

1. Чернавский В.В. Особенности течения беременности у женщин с бактериальным вагинозом: автореф. дис. . канд. мед. наук / В.В. Чернавский. Ростов н/Д., 2004. - 24 с.
2. Стрижаков А.Н. Состояние микроценоза влагалища и способы коррекции его нарушений во время беременности / А.Н. Стрижаков, П.В. Буданов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2007.-№ 5. — С. 37-43.
3. Прилепская В.Н. Вагинальный кандидоз / В.Н. Прилепская, А.С. Анкирская, Г.Р. Байрамова, В.В. Муравьева. М., 1997. - 40 с.
4. Мирзабалаева А.К. Проблема кандидоза гениталий в практике акушера-гинеколога / А.К. Мирзабалаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. - № 5. - С. 139-144.
5. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. СПб., 2001. — 364 с.

6. Ворошилина Е.С., Донников А.Е., Плотко Е.Э., Тумбинская Л.В., Хаяутин Л.В. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? *Акушерство и гинекология*. 2011; 1: 57-65.
7. Плотко Е.Э., Донников А.Е., Ворошилина Е.С., Хаяутин Л.В., Тумбинская Л.В. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: состояние во время беременности/ *Уральский медицинский журнал*; №3(68) 2010. С. 103-105.
8. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. Современные возможности диагностики бактериального вагиноза: исследование количественного и качественного состава сложных микробных сообществ. *Уральский медицинский журнал*. 2011; 13(91): 70-5.
9. Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Лаврентьева И.В. Лечение воспалительных заболеваний женских половых органов с использованием лекарственных растворов, кавитированных низкочастотным ультразвуком. *Екатеринбург: Vip-Ural*; 2012. 46с.