

Мікробіологічні аспекти дисбіозу при безплідності і невиношуванні вагітності та їхня корекція

Н.К. Сіліна¹, Г.М. Коваль², Т.М. Сіліна³, В.В. Бережної⁴, Ю.М. Нестерова⁵

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

²Ужгородський національний університет

³Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

⁴Троїцьке територіальне медичне об'єднання

⁵Олександрійська філія-ЦМА №154 ПАТ «Ліки»

Поширення запальних захворювань жіночої статеві сфери зумовлено не тільки інфекціями, що передаються статевим шляхом, але і мікроорганізмами, які вважаються нормальними представниками екосистеми піхви. Метою дослідження було вивчення особливостей мікробіоценозу статевих органів 56 пацієнток репродуктивного віку, які перебували у пре-гравідарному періоді. Дев'ятнадцять з них в анамнезі мали невиношування вагітності та його корекцію. Усім жінкам для відновлення мікробіоценозу був призначений Бревелак (компанія World Medicine) по 1 капсулі 3 рази на день протягом 2 тиж у другу фазу двох менструально-оваріальних циклів.

Через 2 міс після закінчення терапії тільки 3 пацієнтки відзначали наявність виділень з піхви, показники рН вагінального середовища були на рівні 5,3–5,5. Решта пацієнток вважали себе практично здоровими і скарг не пред'являли. Під час проведення бактеріологічного дослідження виявлено лактобацили, показники рН вагінальних виділень були на рівні 4,46±0,1.

Висока терапевтична ефективність комплексного пробіотика Бревелак дозволяє рекомендувати його як у комплексній, так і монотерапії.

Ключові слова: мікробіоценоз піхви, лікування, профілактика, пробіотик Бревелак.

В Україні проживають приблизно 1 млн безплідних подружніх пар. Це безперечно впливає на генетичний фонд нації та залишається чи не найбільшою медичною та соціальною державною проблемою. Актуальність проблеми безплідного шлюбу незаперечна в умовах зниження рівня народжуваності, високого рівня загальної смертності, економічної нестабільності, низького рівня соціального забезпечення населення та недоступності кваліфікованої медичної допомоги. За даними дослідження репродуктивного здоров'я, 6,8 млн українських жінок дітородного віку – безплідні [7, 12].

Для покращання організації медичної допомоги безплідним сім'ям необхідне вивчення не тільки поширеності безплідності, але і взаємозв'язок її з комплексом факторів, умов життя, праці і побуту населення. Дані літератури свідчать, що зниження фертильності підвищує ймовірність передачі інфекції, та підкреслюють масштаб проблеми бактеріального фактора безплідності [1, 5].

Так, *Chlamydia trachomatis* і *Neisseria gonorrhoeae* є головною причиною запальних захворювань жіночих статевих органів, які без лікування в 10–40% випадків призводять до безплідності і підвищують ризик ектопічної вагітності. Ці наведені вище два патогени зумовлюють щорічно появу у світі більше 200 млн нових випадків інфекційних захворювань, з них приблизно 2 млн нових випадків безплідності. *Neisseria gonorrhoeae* і меншою мірою – *Chlamydia trachomatis* також асоціюються зі зниженням чоловічої фертильності і підвищенням ризику перинатальних ускладнень [9, 14].

Treponema pallidum, збудник сифілісу, спричинює щорічно у світі 10 млн нових випадків інфекційних захворювань, а за відсутності лікування – перинатальну смерть. Щорічно реєструють більше 300 тис. перинатальних смертей, пов'язаних з цією інфекцією.

Mycoplasma genitalium, *Ureaplasma urealyticum* та інші, які асоційовані з порушеннями вагінальної мікрофлори, призводять до запальних захворювань жіночих статевих органів та безплідності.

Механізми формування безплідності у зазначених патогенів різний, проте в цілому ця відмінність не надає їм очевидних переваг у розмноженні всередині організму-господаря або ступені їхньої контагіозності. Наприклад, *Neisseria gonorrhoeae* інфікує ціліарні клітини слизової оболонки маткових труб, які беруть участь у транспортуванні заплідненої яйцеклітини в матку. *Gardnerella vaginalis* може знижувати рухливість війок ціліарних клітин за допомогою вироблення інгібуючих факторів. Ліпополісахариди *Chlamydia trachomatis* чинять токсичний вплив на сперматозоїди. На думку авторів, такі спрямовані ефекти не можуть бути випадковими, а виробилися у процесі еволюції, оскільки давали цим бактеріям істотні переваги [15, 16].

Актуальність проблеми зумовлена також високою частотою невиношування вагітності, що становить, за даними ВООЗ, 15–20% усіх бажаних вагітностей, причому на ембріональний період припадає до 75% всіх репродуктивних втрат, пов'язаних з невиношуванням [3].

В останні роки у фізіологічному перебігу вагітності велику увагу стали приділяти нормальному мікробіоценозу різних біотопів організму, що забезпечує формування колонізаційної резистентності слизових оболонок [4, 6]. Однак порушення мікробіоценозу біотопів можуть відбуватися під впливом різних екзогенних і ендогенних факторів (стрес, застосування лікарських препаратів, гормональні порушення, хронічні екстрагенітальні захворювання, імуносупресія), що зумовлює розвиток дисбіозів, які характеризуються підвищенням вмісту умовно-патогенної мікрофлори у певному біотопі і зі зміною мікроекологічного гомеостазу в цілому.

Проте у літературі немає єдиної думки про частоту і характер різних форм дисбіотичних змін піхви при безплідності та невиношуванні вагітності [10]. До сьогодні мікробіоценоз піхви оцінюють тільки за характером мікрофлори просвітної області без урахування впливу на неї локальних факторів протиінфекційного захисту. Порушення мікробіоценозу, що призводять до збільшення рівня умовно-патогенних мікроорганізмів, запускають каскад імунологічних реакцій на локальному та системному рівнях.

Мета дослідження: з'ясування особливостей мікробіоценозу статевих органів жінок репродуктивного віку у пре-гравідарний період з невиношуванням вагітності в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були обстежені 56 пацієнток репродуктивного віку 25–30 років, які перебували у прегравідарному періоді та 19 з яких мали в анамнезі невиношування вагітності та його корекцію.

У роботі застосовані анамнестичні, класичні і сучасні методи мікробіологічних досліджень з використанням цитологічних та вагітестів.

Використані нами системи INTEGRAL SYSTEM GARDNERELLA та слайди «ВАГТЕСТ» є абсолютно новими тест-системами, які не часто застосовуються в Україні. Вони дозволяють кількісно та якісно визначити хламідії, гемофілюс, лактобацили, вагінальну гарднерелу, патогенні нейсерії, мікоплазми та уреоплазми.

Кожна партія INTEGRAL SYSTEM GARDNERELLA піддається контролю якості за допомогою суспензії штаму *Gardnerella vaginalis* ATCC 14 018 у фізіологічному розчині в концентрації 0,5–1 за МакФарландом. У якості негативного контролю використовували фізіологічний розчин. Діагноз дисбіозу встановлювали на підставі результатів бактеріологічного, бактеріоскопічного, цитологічного досліджень, даних вагінального цитологічного тесту для визначення рН вагінального середовища.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

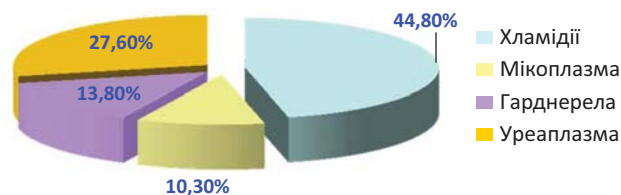
У клінічній мікробіології технологічна революція привела до створення експрес-систем ідентифікації мікроорганізмів, індикації їхньої мінімальної кількості у патологічному матеріалі. Не менш значний прогрес досягнутий в техніці культивування мікроорганізмів, що дозволило сформуватися новому мікроекологічному напрямку досліджень, привело до розширення, а іноді – й до перегляду наших уявлень про участь умовно-патогенних мікроорганізмів у патології людини взагалі і при вагінальних інфекціях зокрема [11, 14].

З мікроекологічних позицій стала очевидною неспроможність сформованих уявлень про вагінальні інфекції як про моноінфекцію [2, 13]. Класичний постулат «один мікроб – одне захворювання» у сучасних умовах часто не знаходить підтвердження у клінічній практиці. Нами було виявлено полімікробні асоціації з різним ступенем етіологічної значущості асоціатів. Змішані інфекції або інфекції, що розвинулися на тлі вираженого дисбалансу складу мікроценозу піхви, спостерігалися у 72% пацієнток з невиношуванням вагітності в анамнезі. Також відзначено високу частоту асоціацій різних мікроорганізмів (бактеріально-хламідійної, бактеріально-мікоплазменної, бактеріально-бактеріальної).

Під час дослідження мікрофлори нижнього відділу статевого апарату обсіменіння патогенною мікрофлорою встановлено у 59,2% жінок. Причому у 44,8% випадків виявлені хламідії, у 27,6% – уреоплазма, мікоплазма – у 10,3% жінок, гарднерели – у 13,8% обстежених (малюнок).

Необхідно відзначити, що у 27,6% обстежених жінок ідентифікована мікст-інфекція. Згідно з нашими даними, серед представників урогенітальної інфекції у жінок з невиношуванням в анамнезі найбільш часто виявляли гарднерелу, кишкову паличку, клесієли і гриби роду *Candida*. Серед представників умовно-патогенної мікрофлори у жінок у прегравідарний період найбільш часто висівали гриби роду *Candida*, анаеробні стрептококи (пептострептококи) і ентерококи, гарднерели.

Після проведеної етіопатогенетичної антибіотикотерапії при дослідженні клінічного матеріалу специфічної мікрофлори виявлено не було. У 12 жінок було виділено *Gardnerella vaginalis*, у 20 жінок – відсутній ріст лактобацил, а у 17 жінок у піхвовому вмісті була виявлена колонізація грибами *Candida albicans*. Визначення рН вагінального середовища за допомогою цитологічного тесту зафіксувало лужну реакцію, яка становила ($M \pm m$) $5,72 \pm 0,12$ (норма – кисла реакція – $pH < 4,5$).



Патогенна мікрофлора

Близько 55% порушень складу мікроценозу піхви перебігали без клінічних проявів. В інших випадках пацієнтки скаржилися на періодичне виникнення дискомфорту у ділянці зовнішніх статевих органів, піхви та з боку травного тракту.

Усім обстеженим жінкам для відновлення нормобіоценозу був призначений Бревелак (компанія World Medicine) – комбінований пробіотик, до складу якого входять штами лакто- та біфідобактерій: *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis ssp. lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, які розщеплюють вуглеводи з утворенням молочної кислоти. Створене ними кисле середовище сприяє розвитку біфідобактерій, які становлять 85–95% нормальної мікрофлори організму людини, створюють природне кисле середовище піхви, запобігають закріпленню патогенних мікроорганізмів на поверхні слизової оболонки та підвищують її захисні властивості. Комбінація пробіотичних культур і вітамінів, які входять до складу препарату, стимулює захисні механізми кишечника і таким чином підвищує стійкість організму.

Так, вітамін С (аскорбінова кислота) сприяє засвоєнню організмом низки вітамінів, регулює обмін холестерину. Забезпечує нормальне функціонування нервової системи, печінки, залоз внутрішньої секреції, підтримує міцність стінок кровоносних судин. Вітамін В₁ забезпечує нормальне функціонування нервової (центральної і периферійної), серцево-судинної, травної, ендокринної систем організму. Потреба у вітаміні В₁ підвищується у стресових ситуаціях, у період вагітності, у пацієнтів із гіперфункцією щитоподібної залози. Вітамін В₂ – регулює обмін амінокислот, з яких утворюються білки клітин і тканин організму, поліпшує функціональний стан нервової, серцево-судинної і травної систем. Вітамін В₆ регулює обмін білків, жирів і вуглеводів, стимулює утворення гемоглобіну. Усе це є важливим фактором покращання репродуктивного здоров'я, особливо при безплідності та невиношуванні вагітності.

Пацієнткам було рекомендовано вживати Бревелак по 1 капсулі 3 рази на день протягом 2 тиж у другу фазу двох менструально-оваріальних циклів.

Через 2 міс після закінчення терапії тільки 3 пацієнтки відзначили наявність неприємних виділень з піхви. Також у них спостерігалися показники рН вагінального середовища 5,3–5,5. В інших випадках всі пацієнтки вважали себе практично здоровими і ніяких скарг не пред'являли. Під час проведення бактеріологічного дослідження було констатовано наявність лактобацил, рН вагінальних виділень дорівнювала $4,46 \pm 0,1$.

ВИСНОВКИ

1. Виділення умовно-патогенних бактерій з патологічного матеріалу та їхня індикація є доказом їхньої етіологічної ролі. Але тільки облік кількісних співвідношень окремих видів мікроорганізмів може характеризувати стан вагінального мікроценозу і ступінь його порушення. Успіх терапії і особливо віддалені результати лікування вагінальних

інфекцій, що негативно впливають на перебіг вагітності, можуть залежати не тільки від елімінації бактерій, що спричинили захворювання, але і від повноти відновлення стану нормоценозу.

2. Наведене обґрунтування і досвід використання пробіотика Бревелак для лікування бактеріального вагіно-

зу у формі монотерапії у жінок у прегравідарній підготовці свідчить про високу клініко-лабораторну ефективність, надійну безпеку, можливість і доцільність використання монотерапії пробіотиком як альтернативної стратегії превентивного заходу щодо акушерських і перинатальних ускладнень.

Микробиологические аспекты дисбиоза при бесплодии и невынашивании беременности и их коррекция

Н.К. Силина, Г.Н. Коваль, Т.Н. Силина, В.В. Бережной, Ю.Н. Нестерова

Рост воспалительных заболеваний женской половой сферы обусловлен не только инфекциями, передаваемыми половым путем, но и микроорганизмами, считающимися нормальными представителями экосистемы влагалища. Целью исследования было изучение особенностей микробиоценоза половых органов 56 пациенток репродуктивного возраста, которые пребывали в прегравидарном периоде. Девятнадцать из них в анамнезе имели невынашивание беременности и его коррекцию. Всем женщинам для восстановления микробиоценоза был назначен Бревелак (компания World Medicine) по 1 капсуле 3 раза в день на протяжении 2 нед во вторую фазу двух менструально-овариальных циклов.

Через 2 мес после окончания терапии только 3 пациентки отмечали наличие выделений из влагалища, показатели pH вагинальной среды были на уровне 5,3–5,5. Остальные пациентки считали себя практически здоровыми и жалоб не предъявляли. При проведении бактериологического исследования обнаружены лактобациллы, показатели pH вагинальных выделений были на уровне 4,46±0,1. Высокая терапевтическая эффективность комплексного пробиотика Бревелак позволяет рекомендовать его как в комплексной, так и монотерапии.

Ключевые слова: микробиоценоз влагалища, лечение, профилактика, пробиотик Бревелак.

Microbiological correction of dysbiosis in cases fruitlessness and unmaturing of pregnancy

N. Silina, G. Koval, T. Silina, V. Berezhnoy, Yu. Nesterova

Growth of inflammatory diseases of woman's sexual sphere depends on TSI and microorganisms from normal ecosystem of vagina.

A purpose of trial was investigation of microbiocenosis for 56 patients of genesial age, which were in pregravidarom period. 19 from them in anamnesis had correction unmaturing of pregnancy. All women got Breveluck (World Medicine) for to a 1 capsule 3 times per a day during 2 weeks in 2-d phase of menstrual – ovarian cycle, two cycles. In 2 months of therapy only 3 patients have excretions from vagina with pH level of 5,3–5,5. Other patients don't have any excretion. The bacterial investigation showed lactobacillus in vaginal excretion with pH level of 4,46±0,1.

Due to high therapeutic efficiency of probiotic Breveluck it is possible to recommend in complex and mono-therapies.

Key words: microbiocenosis of vagina, treatment, prophylaxis, probiotic Breveluck.

Сведения об авторах

Силина Н.К. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-67

Коваль Г.Н. – Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии с курсом инфекционных заболеваний Ужгородского национального университета, 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (03122) 3-33-41

Силина Т.Н. – Национальная медицинская академия последиplomного орбразования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 205-49-46

Бережной В.В. – Троицкое территориальное медицинское объединение, 92100, г. Троицк, ул. Виноградная, 11

Нестерова Ю.Н. – Александрйская филия-ЦМА №154 ПАО «Лекарства»

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Астахов В.М., Марван Аусси. Сучасні погляди на мікроекосистему піхви //Журнал «Медико-социальные проблемы семьи». – 2013. – № 1. – Т. 18. – С. 113–115.
2. Бенюк В.О., Щерба О.А. Особливості функціонального стану слизової оболонки піхви та шийки матки за умов мікстинфекції // Здоровье женщины. – 2013. – № 3 (79). – С. 71–75.
3. Жабченко І.А., Черненко Т.С., Невишна Ю.В., Похитун М.В. Особливості вагінального мікробиоценозу у вагітних та його корекція в разі дисбіотичних зсувів // Здоровье женщины. – 2011. – № 4. – С. 87–89.
4. Кононова І.Н., Обоскалов Т.А. Персоналізований підход к корекції биоценоза влагалища // Гинекология. – 2015. – № 02. – С. 17–20.
5. Коваль Г.Н. Особенности микробиоценозов влагалища и роль бактериального фактора у беременных с угрозой прерывания беременности / Г.Н. Коваль, О.В. Цмур, М.А. Тимкович // Международный медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 50–54.
6. Корчинська О.О. Мікроекологічна система піхви // Репродуктивное здоровье женщин. – 2006. – № 15. – С. 194–198
7. Моргіани Ф.А. Женское бесплодие: медицинские и социальные аспекты / Ф.А. Моргіани // Проблемы репродуктологий. – М., 2002. – Т. 5. – С. 28–32.
8. Назаренко Л.Г., Соловйова Н.П. Місце пробіотиків у веденні вагітних з бактеріальним вагінозом // Жіночий лікар. – 2016. – № 2. – С. 63–65.
9. Савичева А.М. Урогенитальная хламидийная инфекция у женщин: клиника, диагностика и лечение / А.М. Савичева // Практическая гинекология. – 2012. – С. 36–37.
10. Струк В.Ф. Профілактика невиношування вагітності та інфікування плода і новонародженого у жінок з бактеріальним вагінозом за допомогою препаратів «мератин» та «лактовіт» / к. мед. н. Попович П.І., Нижник В.І. // Жіночий лікар. – 2006. – № 4. – С. 13–16.
11. Клінічне ведення пацієнток зі скаргами на патологічні вагінальні виділення / Міжнародні рекомендації Королівського коледжу акушерства і гінекології Великобританії і Британської асоціації сексуального здоров'я і ВІЛ (2012 р.) // Жіночий Лікар. – 2013. – № 2. – С. 48–54.
12. Felberbaum R. Rationelle Therapie bei unerfülltem Kinderwunsch aus gynaekologischer Sicht [Рациональная терапия бесплодия с точки зрения гинекологии] /Diedrich K./Focus MUL - 1998. - Vol. 15. - N 4. - P. 232-236.
13. NLRP3 inflammasome is a key player in human vulvovaginal disease caused by Candida albicans. Roselletti E, Perito S, Gabrielli E, Mencacci A, Pericolini E, Sabbatini S, Cassone A, Vecchiarelli A. Sci Rep. 2017 Dec 19;7(1):17877. doi: 10.1038/s41598-017-17649-8.
14. Transcriptomic analysis of vulvovaginal candidiasis identifies a role for the NLRP3 inflammasome. Bruno VM, Shetty AC, Yano J, Fidel PL Jr, Noverr MC, Peters BM. MBio. 2015 Apr 21;6(2). pii: e00182-15. doi: 10.1128/mBio.00182-15.
15. In vivo induction of neutrophil chemotaxis by secretory aspartyl proteinases of Candida albicans. Gabrielli E, Sabbatini S, Roselletti E, Kasper L, Perito S, Hube B, Cassone A, Vecchiarelli A, Pericolini E. Virulence. 2016 Oct 2;7(7):819-25. doi: 10.1080/21505594.2016.1184385. Epub 2016 Apr 29.
16. Induction of caspase-11 by aspartyl proteinases of Candida albicans and implication in promoting inflammatory response. Gabrielli E, Pericolini E, Luciano E, Sabbatini S, Roselletti E, Perito S, Kasper L, Hube B, Vecchiarelli A. Infect Immun. 2015 May;83(5):1940-8. doi: 10.1128/IAI.02895-14. Epub 2015 Feb 23.

Статья поступила в редакцию 21.12.17