

# Корекція дисбіотичних ускладнень при порушенні дозрівання шийки матки перед пологами



І.А. Жабченко

Ступінь зрілості шийки матки (ШМ) є важливим показником готовності організму вагітної до пологів. Саме період її розкриття (I період пологів) великою мірою зумовлює результат родового процесу для матері та новонародженого, тривалість пологів та частоту оперативного розродження. «Незріла» ШМ не здатна до адекватного розкриття у відповідь на скорочення матки. Спроба проведення родозбудження у цьому випадку призводить до затяжних травматичних пологів, дистресу плода, оперативного втручання, інфекційних ускладнень (хоріоамніоніту, ендометриту), пошкодження м'яких тканин родового каналу і травм новонародженого [8].

Для визначення ступеня зрілості ШМ та готовності організму жінки до пологів використовують такі методи, як оцінка за шкалою Бішопа (бальна система), що включає певні параметри (довжина ШМ, розкриття зовнішнього вічка, консистенція, розташування ШМ відносно вісі тазу, місце розташування передлеглої частини плода); окситоциновий та маммарний тести; тест на визначення величини опору ШМ до перемінного електричного струму; кольпоцитологічний тест; експрес-тест на визначення готовності шийки матки до пологів Actim Partus, що визначає маркер фосфорильованих ізоформ протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1) [7, 9].

Оцінка «зрілості» ШМ (шкала Бішопа)	
0-5 балів	«незріла» ШМ
6-8 балів	неповне «дозрівання» ШМ
9-15 балів	повністю «зріла» ШМ

Дозрівання ШМ перед пологами – це мультифакторний процес, який включає значну кількість елементів, складних процесів на системному, тканинному, клітинному, генному та молекулярному рівнях, а також денервацію ШМ, зміни в її кровопостачанні – формування кавернозноподібної трансформації судинного сплетіння, локальне збільшення судинної проникності та діapedезу формених елементів, збільшення у стромі числа лейкоцитів та макрофагів і посилення їх функціональної активності, зміни у сполучнотканинній структурі екстрацелюлярного матриксу з підвищенням рівня гіалуронової кислоти, збільшення гідрофільності тканин зі схильністю колагену до дисперсії та підвищеної розтяжності тканин ШМ, тиск голівки плода та передніх навколлодових вод на ШМ, зміни в епітелії ШМ, що попереджають ушкодження та висхідний шлях інфікування.

Роль сполучної тканини у процесі дозрівання ШМ перед пологами розглядається сьогодні як одна з визначальних його складових. Наприкінці вагітності такі важливі речовини, як хондроїтинсульфат та гіалуронова кислота (кислі мукополісахариди), полімеризуються в результаті дії гіалуронідази, що сприяє розщепленню колагенових волокон і збільшенню гідрофільності ШМ.

Склад основної речовини ШМ змінюється та колагенові волокна частково розсмоктуються спочатку у піхвовій частині ШМ, потім поступово цей процес поширюється від зовнішнього вічка до внутрішнього, в результаті чого ділянка внутрішнього вічка пом'якшується та розкривається [15].

Ще одним значущим чинником своєчасного дозрівання ШМ перед пологами є

достатній рівень естрогенів, які в цей період мають превалювати в організмі вагітної. Роль естрогенів у процесі дозрівання ШМ перед пологами є різноспрямованою та комплексною. Так, естрогени впливають на обмінні процеси та регулюють ріст матки; викликаючи гіперплазію та гіпертрофію ендометрія, беруть безпосередню участь у розвитку родового акту, сенсibiliзуючи матку до дії окситоцину; впливають на сполучну тканину, внаслідок чого ШМ пом'якшується (саме цим пояснюється позитивний ефект від призначення естрогенів місцевої дії напередодні пологів); чинять сприятливий вплив на вагінальну «екосистему» (при достатньому місцевому рівні), що гарантує проліферацію та дозрівання вагінального епітелію, а також відповідне накопичення глікогену – поживного субстрату для лактобактерій. Водночас естрогени знижують здатність епітеліоцитів піхви пригнічувати ріст *Candida albicans*, що сприяє швидкому утворенню біоплівки (БП) грибовою мікрофлорою [1, 2, 11, 17].

Відповідно, при порушенні балансу естрогенів/прогестерону наприкінці вагітності у бік переважання прогестерону порушуються механізми дозрівання ШМ, що веде до переносування вагітності.

Останніми роками серед інших виокремилася проблема ролі інфекційного чинника в порушенні своєчасного дозрівання ШМ перед пологами. Наукові дослідження доводять, що чим меншим є ступінь зрілості ШМ у терміні вагітності  $\geq 40$  тижнів, тим частіше виявляються бактеріальний вагіноз (БВ) та вагініти/цервіцити, причому їх вираженість є тим більш значущою, чим більшим є термін переносування вагітності. Водночас підвищення рН піхвового середовища при БВ викликає зниження активності колагенази, еластази та інших ферментів нейтрофільних лейкоцитів, що беруть участь у побудові ШМ перед пологами. При «незрілій» ШМ у 67% випадків виявлено цитологічну картину БВ, при «зрілій» – у 26%. Дисбіотичні порушення у вагінальному біотопі призводять до змін місцевого імунітету, знижують функціональний резерв клітин, змінюючи їх метаболічну активність (зміни синтезу білка клітинами ендодерміксу) та погіршуючи біомеханічні властивості ШМ [1, 11, 14, 15].

Грунтуючись на сучасній точці зору щодо збудників БВ, зазначимо, що при БВ середнє число видів мікроорганізмів, які домінують у піхві, наближається до 13, при нормоценозі – 3. Піхвовий секрет хворої жінки містить у 1 мл рідини в середньому  $10^9$ - $10^{11}$  полімікробної мікрофлори – *Gardnerella vaginalis*, бактерії родів *Prevotella*, *Porphyromans*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Fusobacterium*, *Clostridiales* тощо.

Основним збудником БВ вважається *G. vaginalis* (складає 90% біоплівки, 10% – *Atopobium vaginae*). У 2010-2013 рр. Д. Собел зробив висновок про те, що *G. vaginalis* є ініціатором БВ, який ґрунтувався на вивченні факторів вірулентності у всіх бактерій, асоційованих із БВ: міцність адгезії на бактеріальних клітинах; здатність утворювати БП; цитотоксичність (за рахунок продукції сіалідази).

Саме при БВ найбільше проявляється вірулентність *G. vaginalis* порівняно з її коменсальним філотипом. Адгезія гарднерел до епітелію піхви є дуже високою, сягає максимуму при рН 5,4, оскільки чим більш лужним є середовище, тим комфортнішими є умови для розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів [11, 18].

Ще один значущий фактор ризику розвитку акушерських ускладнень – вагінальний кандидоз (ВК), який серед патологічних змін вагінального біотопу за частотою посідає 2 місце після БВ. Основним дріжджовим патогеном є *C. albicans*, однак останніми роками зростає роль *C. glabrata*, *C. tropicalis* та *C. crusei*.

*C. albicans* відома як безпечний коменсал вагіни, однак встановлено, що збільшення колонізації *C. albicans* на 20% підвищує частоту клінічної маніфестації ВК на 6,3%. *C. albicans* має більшу здатність до адгезії на клітинах епітелію піхви порівняно з іншими видами грибів та здатна формувати БП. Зрілі БП є більш стійкими до дії антифунгальних засобів та факторів імунного захисту порівняно із дріжджовим планктоном, а складна архітектура, здатність до елімінації лікарських препаратів та метаболічна пластичність дозволяє БП тривалий час персистувати на слизових оболонках. Їм притаманна також значна вірулентність, що сприяє дисемінації інфекції. Основним регулятором дисемінації *C. albicans* є білок теплового шоку Hsp 90, який також необхідний для підтримання резистентності БП до антимікотиків [4, 11].

ВК можуть також спричинити: підвищений рівень естрогенів у невластивий для цього період життя жінки (під час вагітності, прийому оральних контрацептивів, лютеїнової фази циклу), безсистемне та необґрунтоване застосування антибіотиків, імуносупресія, цукровий діабет тощо.

В акушерській практиці ВК виявляється у 20-30% жінок та асоціюється з такими ускладненнями вагітності, як: загроза переривання вагітності, самовільний викидень, передчасні пологи, дистрес плода, затримка внутрішньоутробного розвитку, внутрішньоутробне інфікування плода, гнійно-септичні ускладнення.

Сучасні методи діагностики БВ/ВК включають мікроскопічні (виявлення збудників у піхвовому мазку, в осаді сечі за методом професора Свідзинського, Німеччина);

молекулярні (полімеразна ланцюгова реакція); рН-метрія вагінального вмісту (індикаторні тест-смужки) [2, 7, 9].

Виявлені дисбіотичні/інфекційні зміни у вагінальному біотопі потребують корекції за сучасними принципами – лікування має проводитися в 2 етапи; бути патогенетично обґрунтованим, із застосуванням дозволених при вагітності препаратів; для відновлення нормального біоценозу піхви слід призначати специфічні селективні пробіотики.

При лікуванні БВ штами лактобацил у складі пробіотиків повинні відповідати сучасним вимогам, а саме: мати виражену адгезивну активність, здатність зменшувати або запобігати «прилипанню» патогенів; здатність виживати та розмножуватися у вагінальному середовищі, синтезувати органічні кислоти, перекис водню, бактеріоцини, проявляти стійкість до вагінальних бактерицидних засобів, у тому числі сперміцидів; не чинити токсичної дії на вагінальний біотоп, натомість мати властивість коагредувати з ендogenous бактеріями, утворюючи колонії (Г. Рейд, Е. Брюс, 1980).

Таким вимогам повною мірою відповідають пробіотичні штами *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14*.

У 2001 р. опубліковано дані щодо високої ефективності цієї комбінації штамів лактобацил як перорального пробіотика, що має взаємно доповнюючі властивості відносно вагінального біотопу:

- *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* – виражений антагонізм відносно грамнегативної кокової флори; стійкий відносно сперміцидів;
- *Lactobacillus reuteri RC-14* – виражений антагонізм відносно грампозитивної кокової флори; продукує перекис водню.

Ефективність пробіотичних штамів *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14* підтверджують результати численних досліджень (Г. Рейд, Е. Брюс, 1973-1980-2015; G. Marelli et al., 2004; A. Cianci et al., 2008; G. Vujic, 2013).

У тому випадку, коли йдеться про ефективність *Lactobacillus rhamnosus* та *Lactobacillus reuteri*, слід керуватися практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO, 2008), у яких йдеться про те, що:

- конкретний ефект може бути описаний тільки штаму (штамам), але не видам і не цілій групі бактеріальних мікроорганізмів або іншим пробіотикам;
- на кожний специфічний штам має бути документація, що підтверджує його позитивні ефекти для здоров'я;
- результати досліджень та оглядові статті стосовно специфічних штамів не можуть бути використані як доказ ефективності інших недосліджених штамів;

• результати дослідження, що показали ефективність певного штаму в певній дозі, не можуть слугувати доказом його ефективності в іншій дозі;

• деякі ефекти не можуть бути відтворені при використанні іншого носія/наповнювача, наприклад, за рахунок зменшення життєздатності штаму (розділ «Пробіотики та пребіотики», стаття 1.4 «Клас, види та штами»).

Таким чином, доказову базу, що стосується конкретних штамів *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14*, не можна автоматично переносити на інші, не досліджені повною мірою штами зазначених мікроорганізмів та використовувати як рекомендації щодо їх застосування у лікуванні.

Що стосується добре вивчених штамів *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14*, то вони входять до складу препарату Вагісан («Ядран-Галенська лабораторія д.д.», Хорватія) та рекомендовані до застосування на II етапі лікування БВ/БК. У вагінальній формі препарату містяться пробіотичні штами *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14™* по 50 мг у сумарній кількості не менше  $2 \times 10^9$  живих бактерій, фруктоолігосахариди (ФОС) – 210,53 мг та молочна кислота – 4,5 мг. Пероральна форма препарату Вагісан містить ті самі штами лактобактерій, але у сумарній кількості не менше  $10^9$  живих бактерій у вигляді желатинової капсули, що розсмоктується в кишечнику.

Зазначений склад вагінальної форми препарату сприяє швидкому збільшенню кількості лактобактерій у піхві, що нормалізує вагінальну мікрофлору. Пробіотичні

штами *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14™* відновлюють природне кисле середовище у піхві (рН 3,8-4,5), здатні продукувати бактеріоцини, перекис водню, їм притаманна антиграмнегативна та антигрампозитивна активність, вони здатні пригнічувати ріст і адгезію патогенних мікроорганізмів, грибів, руйнувати їх БП. Активну життєдіяльність лактобактерій підтримують ФОС, які являють собою поживний субстрат для них, а молочна кислота знижує рівень рН піхви, що пригнічує ріст та адгезію патогенних бактерій та сприяє відновленню нормоценозу вагінального біотопу. Показано застосування цього препарату для запуску процесів нормалізації вагінальної мікрофлори протягом 7-10 днів із наступним переходом на пероральну форму з метою тривалого підтримання нормоценозу.

Багаторічний досвід застосування цієї комбінації штамів лактобактерій у складі препарату Вагісан при різних видах акушерської патології у пацієнок відділення педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України дозволяє рекомендувати його також при порушенні дозрівання ШМ перед пологами на тлі дисбіотичних змін вагінального біотопу як основну складову II етапу санації пологових шляхів [3-8]. Отримані нами дані щодо ефективності препарату Вагісан підтверджують й інші фахівці, зокрема доведено доцільність його застосування у комбінації з флуконазолом при вульвовагінальних кандидозах [18, 19].

Підсумовуючи викладене, зауважимо, що зсув рН піхви у лужний бік затримує підготовку ШМ до пологів за рахунок

порушення імунних процесів та дозрівання колагену на тлі дисбіотичних змін.

БВ та ВК можна розглядати як важливі чинники ризику переносування вагітності, що потребує розроблення алгоритму дій із санації піхви та підготовки ШМ до початку адекватної пологової діяльності.

Застосування селективного пробіотика з доведеною ефективністю на основі штамів *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14* (Вагісан) сприяє швидкому відновленню біоценозу пологових шляхів та дозріванню ШМ.

#### Література

1. Богдельников И.В. Дисбактериоз – желаемое и действительное // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 6. – С. 2-3.
2. Диагностика, лікування та профілактика патології слизових оболонок у жінок: нові відповіді на одвічні запитання (Матеріали II Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Патологія слизових оболонок у жінок. Нове в діагностиці, лікуванні, профілактиці», 23 жовтня 2014 р., м. Київ) // Український медичний часопис. – 2014. – № 6 (104) – X/XII. – С. 28-29.
3. Дисбиоз половых путей у беременных: причины, механизмы развития и современные методы коррекции (обзор литературы) / Жабченко И.А. и соавт. // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2009. – Т. 145, Ч. II. – С. 124-128.
4. Жабченко І.А., Черненко Т.С., Шевель Т.Г. Дисбіотичні зміни біотопів статевих шляхів та кишечнику у вагітних з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз // Перинатологія і педіатрія. – 2009. – № 3 (39). – С. 35-38.
5. Жабченко И.А. Профилактика и реабилитация у пациенток с измененным профилем бактериальной микрофлоры кишечника в перинатальном периоде // Новости медицины и фармации в Украине. Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2012. – № 435. – С. 5-7.
6. Жабченко І.А., Похитун М.В., Невишна Ю.В. Спосіб відновлення складу біотопів кишечнику та статевих шляхів у вагітних з дисбіотичними станами / Інформаційний лист. – № 10. – Вип. 8. – Київ, 2012. – 3 с.
7. Жабченко І.А., Ліщенко І.С., Коваленко Т.М. Оцінка визначення готовності шийки матки до пологів при

продовжуватися та перенесеній вагітності // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 5 (80). – С. 60-64.

8. Жабченко И.А., Яремко А.Е., Коваленко Т.Н. Современный взгляд на перенашивание и пролонгирование беременности // Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія (тематичний номер). – 2014. – № 2. – С. 16-17.
9. Застосування швидких тестів в акушерсько-гінекологічній практиці (методичні рекомендації) / проф. В.В. Камінський, проф. С.І. Жук, проф. О.П. Гнатко. – Київ, 2009. – 34 с.
10. Использование показателей цитокинов при дисбиотических состояниях во время беременности / Макаров И.О., Воеводин С.М., Шеманаева Т.В. и др. // Тезисы Международного междисциплинарного форума «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (14-17 ноября 2012 г., г. Москва). – С. 53-55.
11. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: марш на месте или движение вперед? / проф. В.Е. Радзинский, проф. М.Б. Хамошина, Л.А. Кайгородова и др. // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 4 (18). – С. 92-100.
12. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 906 про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції». – К., 2006. – 12 с.
13. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. – К., 2011. – 196 с.
14. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы Образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины». Информационный бюллетень / под. ред. проф. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 24 с.
15. Посисеева Л.В., Кулида Л.В., Сытова Л.А. Сравнительный цитологический анализ мазков из половых путей женщин при подготовке шейки матки к родам // Тезисы Международного междисциплинарного форума «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (14-17 ноября 2012 года, г. Москва). – С. 72-74.
16. Савичева О.М., Балан В.Е., Роговская С.И. Вагинальная микробиота: лента новостей. Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 4 (79). – С. 47-52.
17. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора и здоровье человека. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с.
18. Reid G., Bruce A.W., Taylor M. Instillation of *Lactobacillus* and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections // Microecol. Ther. 23 (1995) 32-45.
19. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection // Am. J. Clin. Nutrition 73 (Suppl.) (2001) 437S-443S.