

РОЛЬ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПІХВИ В ГЕНЕЗІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ



О.А. НОЧВИНА

д. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, акушер-гінеколог відділення гінекології з малоінвазивними операціями Центру матері та дитини, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-0332-7610

Контакти:

Ночвіна Олена Анатоліївна
Вінницький НМУ ім. М.І. Пирогова,
кафедра акушерства та гінекології №2
21000, Вінниця, Пирогова 56
Тел.: +38 (067) 864 87 18

ВСТУП

В останні роки стрімкий розвиток медичної мікробної екології супроводжується все інтенсивнішим накопичуванням інформації про важливу роль, яку виконує індигенна мікрофлора людини в підтримці її здоров'я [1, 2, 12–14]. Аналізуючи інтенсивне накопичення знань щодо складу та властивостей мікробної екосистеми людини, яка еволюційно склалася і закріпилася, не можна не розглядати аутофлору організму як чинник, що впливає на найрізноманітніші метаболічні процеси. На сучасному етапі мікробіоценоз відіграє виключно важливу роль у підтримці гомеостазу і є найважливішим компонентом гомеостатичної системи за рахунок безпосередньої участі в імунологічній та ендокринній регуляції організму [3, 11, 12].

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Імунна система людини великою мірою залежна від активності і складу мікробної екосистеми. Доведено, що нормальна індигенна мікрофлора здійснює регуляцію імунної відповіді на локальному і системному рівні. Вона є антигенним стимулом для функціонування лімфоїдної тканини, сприяє посиленню активності макрофагів і нейтрофілів, стимуляції клітин натуральних кілерів, збільшенню синтезу секреторних імуноглобулінів, регуляції кількості В-лімфоцитів і сироваткових імуноглобулінів, окремих цитокінів, інтерферонів, пропердину і комплементу. Проте важливу пускову роль в механізмі формування імунітету і неспецифічних захисних реакцій природна мікрофлора має тільки в умовах нормобіозу [4, 8, 16]. Крім цього, особливий інтерес викликають спостереження щодо участі мікрофлори в метаболізмі жіночих статевих гормонів [8, 10]. Мікроорганізми здатні певною мірою впливати на стероїдні гормони: викликати їх декон'югацію, ароматизацію, епімеризацію, відновлювати кето- і гідроксигрупи, при цьому найактивніша участь належить анаеробам [5–7, 13, 14].

Зважаючи на колосальне значення мікрофлори у підтримці гомеостазу макроорганізму, можливо припустити існування взаємозв'язку між репродуктивним здоров'ям і мікробіоценозами, наявними у відкритих біологічних системах [6, 7, 9]. Участь мікрофлори в процесах гепато-ентеральної циркуляції

статевих гормонів дозволяє припустити існування безпосереднього впливу біоценозу на концентрацію останніх у плазмі крові: зміни біотопів відкритих систем організму можуть індукувати зміни складу і рівня естрогенів у сироватці крові й інших біологічних рідинах жіночого організму за рахунок неодноразової циркуляції їх активних метаболітів з реалізацією ефекту пролонгованої дії. В свою чергу, за рахунок безпосередньої участі мікроорганізмів в регуляції імунного балансу, біоценози макроорганізму можуть опосередковано впливати на гормональний гомеостаз [2, 3].

Невиношування вагітності (НВ), частота якого коливається від 6 до 53%, є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства. Вагінальної мікрофлори як фактору ризику НВ тривалий час не приділяли належної уваги, однак на сьогоднішній день немає сумнівів, що серед мікроорганізмів, які проникають у порожнину матки з нижчих відділів репродуктивного тракту, явно превалюють умовно-патогенні бактерії, а дисбаланс піхвового мікросередовища розглядається як одна з найважливіших причин ускладненого перебігу вагітності – НВ та внутрішньоутробного інфікування. Саме мікрофлора всіх відкритих біологічних систем організму завдяки синтезу специфічних адаптаційних механізмів створює захист від вторгнення чужорідних мікроорганізмів із зовнішнього середовища. В умовах дисбіозу мікрофлора піхви може виступати як інфекційний агент в розвитку внутрішньоутробного інфікування плода і спричинити НВ через порушення метаболізму та інактивацію статевих гормонів з подальшим виникненням гормонального дисбалансу. Крім цього, безпосередня участь мікроорганізмів у синтезі факторів імунологічної резистентності забезпечує імунний гомеостаз, що також важливо для нормального перебігу вагітності. Порушення мікробіоценозу супроводжується дисбалансом у місцевому імунному статусі, що проявляється у зниженні рівня IgG та збільшенні кількості секреторного IgA, а імунологічна недостатність послаблює компенсаторно-захисні механізми організму в цілому [2, 5, 7, 12, 13].

Отже, зміни в складі нормальної генітальної мікрофлори сприяють зниженню колонізаційної резистентності та функціональної активності захисних бар'єрів організму по відно-

шенню до умовно-патогенної мікрофлори, стаючи основою для розвитку імунних порушень, гормонального дисбалансу, що у свою чергу поглиблює дисбіотичний стан із підвищеним ризиком виникнення НВ та внутрішньоутробного інфікування.

Найрозповсюдженішим порушенням вагінальної мікрофлори є бактеріальний вагіноз (БВ), який характеризується різким зниженням представників нормальної мікрофлори та її заміщенням на змішану флору, яка складається переважно з анаеробних умовно-патогенних бактерій. БВ діагностується у кожній п'ятій вагітній, що значно збільшує ризик спонтанного переривання вагітності (в 2 рази), передчасних пологів (в 2,5 рази), передчасного відходження навколоплідних вод до 28 тижнів, інфікування амніотичної рідини тощо. При цьому в 50% жінок БВ перебігає безсимптомно [12, 13].

Таким чином, дисбіоз є важливою клінічною проблемою незалежно від того, чи розглядати дану патологію як первинне захворювання, етіологічний чинник, наслідок або патогенетичну ланку розвитку НВ, а причинно-наслідкові зв'язки між дисбіозом і асоційованими з ним ускладненнями перебігу гестаційного періоду залишаються предметом дискусій.

Для корекції вагінального мікробіоценозу нині найчастіше пропонуються препарати кислотопродукуючої групи, діючим компонентом яких є культури біфідо- та лактобактерій різного складу та переважно пероральної форми. Однак за результатами сучасних досліджень застосування пероральних пробіотиків не впливає на частоту розвитку БВ у вагітних та порівнюється із застосуванням плацебо [12, 14, 15]. Крім того, більшість із пероральних форм пробіотиків найактивніші стосовно стрептококів групи В, стафілококів, ентеробактерій *Proteus*, *Escherichia*, *Citrobacter*, однак мало активні по відношенню до грибів роду *Candida* як одного з представників мікрофлори піхви. На практиці часто спостерігається виникнення клінічних симптомів кандидозного вульвовагініту, а також поява спор грибів роду *Candida* при мікроскопії нативних мазків піхвових виділень, ріст колоній грибів при мікробіологічному дослідженні після використання препаратів, спрямованих на корекцію мікробіоценозу піхви. Беручи до уваги можливість стимуляції росту грибів роду *Candida* як компонента симбіотичної мікрофлори на фоні використання пероральних пробіотиків, постає потреба пошуку оптимальних засобів для корекції мікробіоценозу піхви у вагітних. Крім цього, з огляду на вплив мікрофлори відкритих біотопів організму на метаболізм, циркуляцію та інактивацію статевих гормонів, жінки з ускладненим перебігом вагітності в поєднанні з дисбіотичними змінами піхвового біотопу потребують обов'язкової гормональної корекції у вигляді прогестеронової підтримки гестаційного періоду [17–19].

Метою дослідження, враховуючи вищенаведені дані, стало вивчення мікробіоценозу піхви в жінок із ускладненим перебігом вагітності з визначенням ефективності схеми використання мікронізованого біоідентичного прогестерону Утрожестан® та вагінального пробіотика Лактожиналь®LP у лікуванні загрозливого викидня на тлі БВ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проспективно обстежено 67 вагітних жінок з ускладненим перебігом вагітності в терміні до 22 тижнів гестації. Критеріями включення жінок у дослідження були наявні клінічні ознаки загрозливого викидня у вигляді ниючого болю в нижніх відділах живота з/без геморагічних виділень зі статевих шляхів, ознаки гіпертонусу міометрія за даними УЗД з/без ретрохоріальною гематомою (РХГ), вкорочення шийки матки з/без відкриттям внутрішнього вічка та цервікального каналу.

Клінічне обстеження пацієнток проводили за спеціально розробленою анкетною, яка перш за все включала детальний збір анамнестичних даних. У всіх пацієнток ми ретельно вивчали репродуктивний анамнез, гінекологічний анамнез, менструальну функцію тощо. Аналіз перебігу вагітності полягав у збиранні даних про перебіг гестаційного процесу до моменту включення в дослідження.

Комплексне УЗД на ранніх термінах вагітності включало візуальну оцінку плідного яйця з визначенням його форми та розмірів, вимірювання середнього внутрішнього діаметру та об'єму плідного яйця, біометричних параметрів ембріона. Екстраембріональні структури аналізувалися за середнім розміром та будовою хоріона, амніона, жовточного мішка та екзоцелома. Стан матки вагітної оцінювали за товщиною локального гіпертонусу міометрія, наявністю РХГ, також оцінювали довжину шийки матки, стан внутрішнього вічка та цервікального каналу в жінок у II триместрі вагітності (апарати PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE).

Для вивчення стану мікробіоценозу піхви жінкам визначених груп здійснювали бактеріоскопічне дослідження вагінального вмісту. Для цього до проведення бімануального дослідження оголювали шийку матки за допомогою стерильних дзеркал та із заднього склепіння піхви виконували забір матеріалу за допомогою транспортної системи з середовищем Аміеса з активованим вугіллям (Hiculture Transport Swabs) – готовим до використання середовищем із тампонами для транспортування матеріалу в полістиролових пробірках. Паралельно з узяттям матеріалу на посів готувалися мазки для мікроскопічного дослідження з рівномірним розміщенням матеріалу на скельці, висушуванням його за кімнатної температури та транспортували у бактеріологічну лабораторію. Для бактеріоскопічного аналізу мазків проводилося їхнє фарбування за Грамом із подальшою мікроскопією з імерсійним об'єктивом.

Бактеріологічне дослідження піхвового вмісту виконували шляхом посіву матеріалу на поживні середовища: 5% кров'яний агар, цукровий бульйон, середовище Ендо. Посіви інкубувалися за температури 37 °С, їх продивлялися щоденно. При появі росту мікроорганізмів на щільних середовищах проводили підрахунок колоній різної морфології, враховуючи їхнє співвідношення. Негативний результат дослідження констатували за відсутності росту на всіх поживних середовищах протягом 72 годин. Характеристику біоценозу піхви проводили відповідно до критеріїв, поданих в таблиці 1. При дослідженні вмісту піхви виконували рН-метрію в ділянці заднього склепіння за допомогою паперових смужок рНhydrion (Lyphan, США).

Таблиця 1. Мікроскопічна характеристика біоценозу піхви за Є.Ф. Кірою

Стан біоценозу	Характеристика ознак	Нозологічні форми
Нормоценоз	Домінування лактобактерій, відсутність грам-негативної мікрофлори, спор, міцелію, псевдогіф, лейкоцитів, поодинокі епітеліальні клітини	Типовий стан нормального біотопу піхви
Проміжний тип (варіант норми)	Помірна або знижена кількість лактобактерій, наявність грам-позитивних коків, грам-негативних паличок. Виявляються лейкоцити, моноцити, макрофаги, епітеліальні клітини	Може діагностуватися в здорових жінок
Дисбіоз	Незначна кількість або повна відсутність лактобактерій, поліморфна грам-негативна та кокова мікрофлора у великій кількості, наявність ключових клітин. Кількість лейкоцитів варіює, відсутність або незавершеність фагоцитозу. Полімікробна картина мазка	Бактеріальний вагіноз
Вагініт	Велика кількість лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, виражений фагоцитоз	Неспецифічний вагініт
	Наявність гонококів, трихомонад, міцелію, псевдогіф, спор	Гонорея, трихомоніаз, мікотичний вагініт

Вибір засобу Лактожиналь®LP для корекції вагінальної мікрофлори під час вагітності виправданий його властивостями. По-перше, він є сучасним вагінальним пробіотиком нового покоління, який містить пробіотичну культуру *Lactobacillus casei rhamnosus* зі значною кількістю життєздатних бактерій (більше ніж 10^{11} КУО/мл) та пребіотик (тіосульфат натрію), який сприяє росту та розмноженню лактобацил у піхві, що забезпечує синергійний ефект.

Штам *L. casei rhamnosus Doderleini* у складі Лактожиналь®LP має антагоністичну активність щодо широкого спектра патогенних і умовно-патогенних бактерій (включаючи *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, ентеропатогенну *Escherichia coli*), покращує місцеві обмінні процеси і сприяє відновленню природного місцевого імунітету.

Крім цього, лактобактерії *LCR35 Regenerance* у складі Лактожиналь®LP діють швидше та ефективніше за природний штам завдяки активації в процесі виробництва та здатні до утворення бактеріоцинів. Засіб стійкий до дії антибіотиків та протигрибкових препаратів. Важливою особливістю Лактожиналь®LP є пряме пригнічення росту і розмноження патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Засіб демонструє високу антагоністичну активність по відношенню до умовних патогенів, а саме повністю інгібує *Gardnerella vaginalis* за 6 годин, має підтверджену активність проти *Candida albicans* і *Prevotella bivia*, виражені адгезивні властивості та здатність створювати захисні біоплівки на слизовій оболонці піхви (механічний захист від патогенів). Використання Лактожиналь®LP також забезпечує підвищений метаболізм глікогену, що посилює в 6 разів синтез молочної кислоти для захисту піхви від патогенів і вироблення специфічних бактеріоцинів із високою антимікробною здатністю – лактоцину-160, який демонструє активність по відношенню до патогенної вагінальної мікрофлори, зокрема порушуючи її клітинні мембрани. *Lactobacillus LCR35* у складі Лактожиналь®LP володіють антагоністичною активністю по відношенню до грибів роду *Candida* за рахунок конкуренції за рецептори на епітеліоцитах піхви та секреції антифунгальних речовин – супернатантів. Переваги застосування засобу Лактожиналь®LP забезпечуються також зручністю використання: 1 таблетка на 4 доби за рахунок технології контрольованого вивільнення загальною кількістю 2 або 6 таблеток з метою відновлення мікрофлори піхви або попередження рецидиву дисбіозу відповідно.

Кратність застосування засобу Лактожиналь®LP дозволяє використовувати його паралельно з вагінальними формами мікронізованого біоідентичного прогестерону Утрожестан® у жінок із ускладненим перебігом вагітності, який використовувався в нашому дослідженні. Саме вагінальний шлях введення прогестерону в акушерстві є пріоритетним внаслідок його незаперечних переваг: цільової доставки до органу-мішені (матки), прямого впливу на ендометрій та міометрій, стабільної фізіологічної концентрації в крові. Застосування вагінального прогестерону Утрожестан® забезпечує сприятливий вплив на матково-плацентарний кровообіг у ранні терміни вагітності, ускладненої загрозою самовільного викидня, за рахунок зниження резистентності спіральних артерій, що сприяє покращенню оксигенації й трофіки ембріона. Завдяки універсальності шляхів введення засобу в нашому дослідженні ми використовували мікронізований прогестерон Утрожестан® при симптомах загрозового абортів з/без кров'янистих виділень за наступними схемами: стандартне застосування за відсутності кров'янистих виділень – 400 мг/доба (200 + 200 мг вагінально), при кровомазанні – 600 мг/доба (200 + 200 мг вагінально + 200 мг перорально на ніч задля анксиолітичного ефекту). Переваги призначення засобу Утрожестан® у жінок із загрозовим абортів з ранніх термінів вагітності також обумовлені збереженням ефекту терапії до 36 тижнів у вагітних групи ризику, що достовірно знижує частоту передчасних пологів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок основної групи становив $23,2 \pm 4,6$ року, при цьому у віці до 20 років було 8 (11,9%) пацієнток, 21–25 років – 28 (41,8%), 26–30 років – 19 (28,4%), старше 30 років – 12 (17,9%) жінок (рис. 1).

З 67 учасниць дослідження 35 (52,2%) мали обтяжений гінекологічний анамнез у вигляді запальної, ендокринної патології, доброякісних пухлин матки та придатків і анатомічних вад розвитку геніталій. Так, 26 (38,8%) жінок в анамнезі відмічали лікування з приводу хронічного запалення придатків матки, 18 (26,8%) мали кісти яєчників, 27 (40,3%) скаржилися на кольпіти, цервіцити та ерозії шийки матки в анамнезі. Лейоміома матки була діагностована у 8 (11,9%) пацієнток, ендометріоз та синдром полікістозних яєчників – у 7 (10,4%) та 11 (16,4%) жінок відповідно, на наявність генітального інфантилізму в анамнезі звертали увагу 2 (2,9%) жінок. Аномалії розвитку геніталій у вигляді сідло-

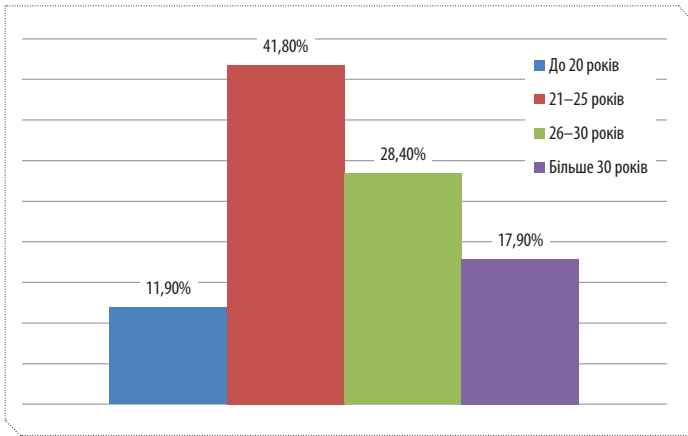


Рисунок 1. Розподіл досліджуваних жінок за віком (n = 67)

подібної матки, перегородки в матці були у 6 (8,9%) жінок, штучне переривання вагітності мало місце у 15 (22,3%) пацієнток (табл. 2).

Таблиця 2. Структура гінекологічних захворювань досліджуваних жінок (n = 67)

Захворювання	Абс. ч.	%
Хронічне запалення придатків	26	38,8
Кісти яєчників	18	26,8
Кольпіти, цервіцити, ерозії шийки матки	27	40,3
Лейоміома матки	8	11,9
Ендометріоз	7	10,4
Синдром полікістозних яєчників	11	16,4
Генітальний інфантилізм	2	2,9
Аномалії розвитку геніталій	6	8,9
Штучний аборт	15	22,3

Жінки з ускладненим перебігом вагітності в 19 (28,3%) випадках були вагітні вперше, у 48 (71,7%) – повторно; з них першороділь із обтяженим акушерським анамнезом було 23 (34,3%), повторних породіль – 25 (37,4%) (рис. 2).

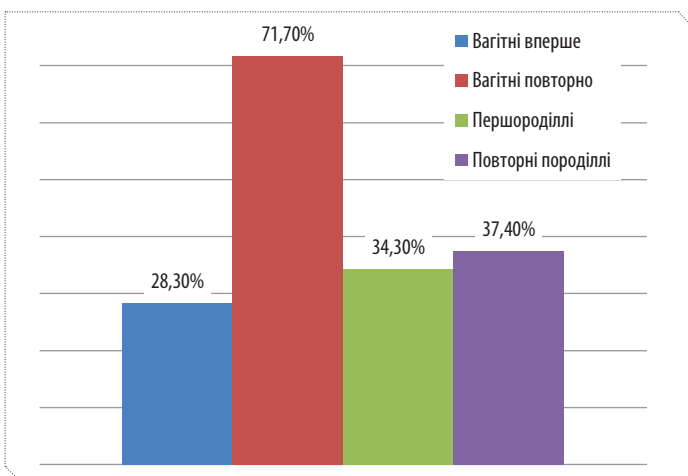


Рисунок 2. Розподіл жінок досліджуваних груп за паритетом (n = 67)

Під час аналізу перебігу попередніх вагітностей у досліджуваних жінок були отримані наступні дані: 1 і більше самовільних викиднів та завмерлих вагітностей в анамнезі мали 28 (41,7%) пацієнток, рецидивуючу загрозу переривання в різні терміни попередніх вагітностей – 35 (52,2%) жінок,

при цьому в 23 (34,3%) випадках – з кров'янистими виділеннями в ранніх термінах, дисфункція плаценти мала місце у 18 (26,8%) жінок, затримка внутрішньоутробного розвитку плода – у 5 (7,4%), передчасне відшарування плаценти – в 2 (2,9%) випадках, передлежання плаценти та низьке її розташування – у 8 (11,9%), різні ступені важкості прееклампсії при попередніх вагітностях було діагностовано в 9 (13,4%) пацієнток. У 7 (10,4%) жінок були передчасні пологи (табл. 3).

Таблиця 3. Структура ускладнень перебігу попередніх вагітностей досліджуваних жінок (n = 67)

Характеристика	Абс. ч.	%
Самовільний викидень та завмерла вагітність (1 та більше)	28	41,7
Загроза переривання вагітності	35	52,2
Дисфункція плаценти	18	26,8
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода	5	7,4
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	2	2,9
Передлежання та низьке розташування плаценти	8	11,9
Прееклампсія	9	13,4
Передчасні пологи	7	10,4

На момент включення в дослідження 39 (58,2%) пацієнток мали термін вагітності до 12 тижнів, 28 (41,8%) – 13–20 тижнів. Кров'янистими виділеннями супроводжувалося 19 (28,3%) вагітностей до 12 тижнів та 9 (13,4%) в терміні 13–20 тижнів, вкорочення шийки матки при цервікометрії з відсутністю структурних змін з боку внутрішнього вічка та цервікального каналу мало місце в 14 (20,8%) жінок в терміні вагітності більше 13 тижнів, гіпертонус міометрія діагностовано в 56 (83,5%) випадках, РХГ як прояв відшарування хоріона/плаценти – в 13 (19,4%), передлежання та низьке розташування плаценти – в 6 (8,9%) (табл. 4).

Таблиця 4. Структура ускладнень перебігу вагітності у досліджуваних жінок (n = 67)

Характеристика	Абс. ч.	%
Загроза раннього викидня	39	58,2
Загроза пізнього викидня	28	41,8
Кров'яністі виділення при загрозі викидня	28	41,7
Вкорочення шийки матки	14	20,8
Гіпертонус міометрія	56	83,5
Відшарування хоріона (плаценти) з наявністю РХГ	13	19,4
Передлежання, низьке розташування плаценти	6	8,9

Згідно з метою дослідження було проведено вивчення мікробіоценозу піхви в жінок із ускладненим перебігом вагітності. В досліджуваних пацієнток спостерігалось значне зменшення частоти висівання молочнокислих бактерій. Так, *Lactobacillus spp.* в нормальній концентрації спостерігалися лише в 27 (40,2%) випадків, а *Lactococcus spp.* – у 24 (35,8%). В значній кількості жінок основної групи діагностовано збільшення штамів факультативно-анаеробних бактерій в концентраціях, що перевищували нормативні показники. *Corynebacterium spp.* висівалися в 43 (64,1%) випадках, *Enterococcus spp.* – в 46 (68,7%), *Enterobacteriaceae*, в тому числі *E. coli* виявлено у 55 (82,1%) жінок. В 15 (22,3%)

випадках визначалися *C. albicans*, в 41 (61,2%) – *G. vaginalis*. У жінок основної групи спостерігався більший відсоток висівання стафілококів та стрептококів і різноманіття їхніх штамів. Умовно-патогенна мікрофлора діагностована у 31 (46,2%) жінок.

Таким чином, аналізуючи склад вагінального біотопу в жінок із ускладненим перебігом вагітності, встановлено, що в більшості випадків, а саме в 47 (70,1%) випадків, мав місце БВ (дисбіоз), у 15 (22,3%) жінок діагностований вагінальний кандидоз. Тільки 5 (7,6%) пацієнок мали нормальний мікробний пейзаж піхви: в 2 (2,9%) випадках спостерігався нормоценоз, в 3 (4,7%) – проміжний тип біоценозу, який вважається варіантом норми та характеризується помірним зниженням кількості лактобактерій, наявністю грам-позитивних коків, грам-негативних паличок, епітеліальних клітин, лейкоцитів (рис. 3). При цьому середнє значення рН піхви в жінок із ускладненим перебігом вагітності становило $6,12 \pm 0,07$.

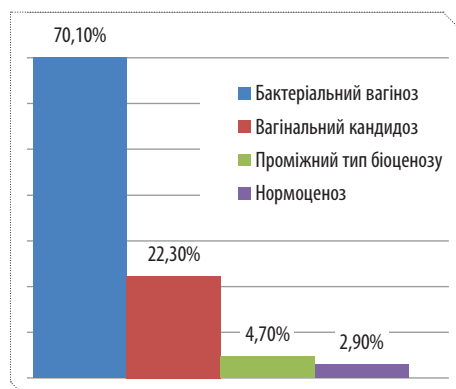


Рисунок 3. Мікробіологічна характеристика біоценозу піхви в досліджуваних жінок (n = 67)

Таким чином, вивчення видового складу мікрофлори піхви в пацієнок із ускладненим перебігом вагітності, а саме з клінічними та інструментальними ознаками загрозливого викидня, виявило збільшення кількості видів різних мікроорганізмів за рахунок переваги анаеробних бактерій. Підвищена генерація анаеробів супроводжується значним зменшенням виділення молочнокислих бактерій, а саме лактобактерій та молочнокислих стрептококів на фоні суттєвого зсуву рН в бік лужної реакції. При зникненні чи зменшенні концентрації бактерій групи Додерлейн виника-

ють умови для інтенсивної колонізації умовно-патогенною мікрофлорою звільнених екологічних середовищ та порушення мікроекологічної рівноваги в піхві, що створює передумови для внутрішньоутробного інфікування та НВ.

З метою лікування симптомів загрозливого викидня в поєднанні зі змінами мікробіоценозу піхви у вигляді БВ жінкам було призначено мікронізований прогестерон Утрожестан® за стандартною схемою 400 мг/доба (200 + 200 мг вагінально) за відсутності кров'янистих виділень, за їх наявності призначали 600 мг/доба (200 + 200 мг вагінально + 200 мг перорально на ніч) до моменту зникнення ознак загрозливого викидня з поступовим зменшенням дозування в залежності від факторів ризику. Паралельно проводилася корекція біотопу піхви із застосуванням Лактожиналь® LP по 1 таблетці 1 раз на 4 дні загальною кількістю 2 таблетки. Ефективність застосованої схеми лікування доводили динамікою клінічних та ультразвукових ознак, мікробіологічним дослідженням піхвового середовища.

Аналіз клінічних проявів симптомів загрозливого викидня на фоні призначеного лікування показав позитивну динаміку. Так, на наявність ниючого болю вже через декілька днів лікування вказували лише 12 (17,9%) пацієнок в I триместрі вагітності та 7 (10,4%) в II триместрі, тоді як через тиждень ниючий біль у нижніх відділах живота турбував лише 4 (5,9%) пацієнок в терміні

до 12 тижнів вагітності та 1 (1,5%) в терміні 17–18 тижнів. При цьому геморагічні виділення зі статевих шляхів зникали вже на наступну добу лікування, а через тиждень мали місце в 3 (4,5%) випадках у вигляді незначного періодичного кровомазання. Позитивна динаміка за даними УЗД спостерігалася тільки в 1 (1,5%) пацієнтки з боку шийки матки, а саме її подовження більше 25 мм. Через динамічне вкорочення матки було розглянуто питання істміко-цервікальної недостатності та проведено накладання серкляжного шва після нормалізації піхвового мікробіоценозу. Регрес РХГ та зникнення гіпертонусу міометрія спостерігалися в переважній більшості випадків, однак у 2 (2,9%) вагітних у терміні до 12 тижнів стався самовільний викидень на фоні прогресування об'єму РХГ (рис. 4).

Після проведеного лікування в більшості жінок висівалися молочнокислі бактерії – *Lactobacillus spp.* в 58 (86,6%) та *Lactococcus spp.* в 60 (89,5%) випадках. Серед факультативних анаеробів у незначній кількості виявлялися *Corynebacterium spp.* – 4 (5,9%) випадки, *E. coli* та інші бактерії роду *Enterobacteriaceae* – 10 (14,9%) випадків, у 4 (5,9%) жінок даної групи висівалися сапрофітні та епідермальні стафілококи, *C. albicans* зустрічалися у 3 (5,2%) жінок, *G. vaginalis* – у 2 (2,9%). Інші умовно-патогенні мікроорганізми у вигляді превотел, фузобактерій, вайонел тощо висівалися в 7 (10,4%) випадках (табл. 5).

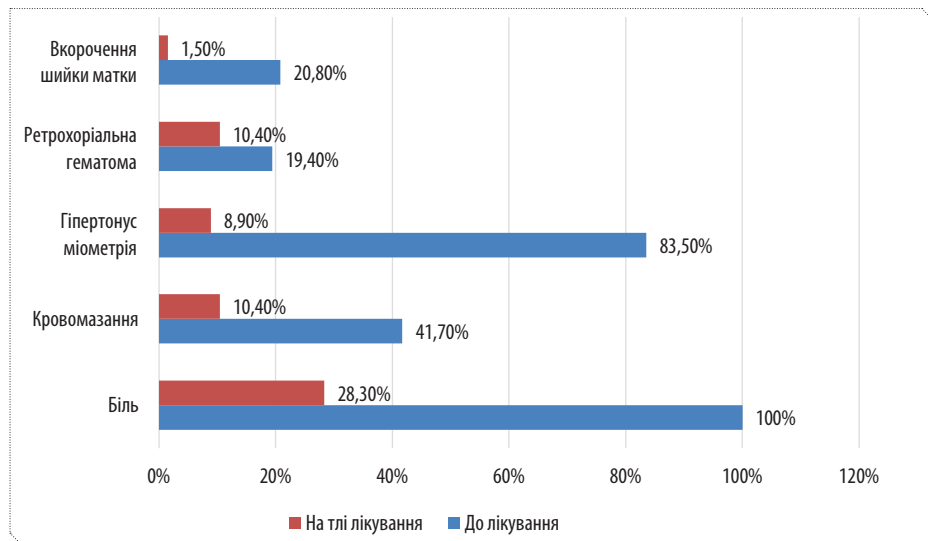
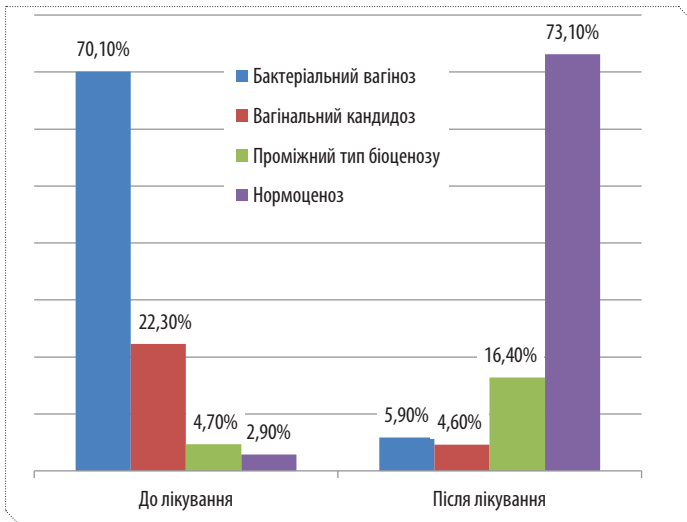


Рисунок 4. Динаміка клінічних симптомів загрозливого викидня в досліджуваних жінок на тлі лікування (p < 0,05)

Таблиця 5. Видовий склад мікрофлори піхви в жінок досліджуваних груп до та після лікування (n = 67)

Мікрофлора піхви	До лікування, абс. ч. (%)	Після лікування, абс. ч. (%)
Лактобактерії (<i>Lactobacillus spp.</i>)	27 (40,2)	58 (86,6)
Молочнокислі стрептококи (<i>Lactococcus spp.</i>)	24 (35,8)	60 (89,5)
<i>Corynebacterium spp.</i>	43 (64,1)	4 (5,9)
<i>Enterococcus spp.</i>	46 (68,7)	-
<i>E. coli</i> та інші бактерії роду <i>Enterobacteriaceae</i>	55 (82,1)	10 (14,9)
<i>Candida albicans</i>	15 (22,3)	3 (5,2)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	41 (61,2)	2 (2,9)
Інші умовно-патогенні мікроорганізми (превотели, фузобактерії, вайонели)	31 (46,2)	7 (10,4)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	-

Щодо аналізу складу вагінального біотопу після проведеного лікування, то в 49 (73,1%) жінок був діагностований нормоценоз, у 11 (16,4%) – проміжний тип біоценозу, БВ мав місце в 4 (5,9%) випадках, кандидоз – у 2 (4,6%) (рис. 5). Також нормалізувалося середнє значення рН піхви, склавши в жінок із ускладненим перебігом вагітності $6,12 \pm 0,07$ до лікування проти $4,21 \pm 0,02$ після лікування.



Рисунки 5. Мікробіологічна характеристика біоценозу піхви у жінок після проведеного лікування (n = 67)

ВИСНОВКИ

Отже, на сучасному етапі мікрофлору організму можна розглядати як функціональний комплекс, який бере участь у підтримці гомеостазу за рахунок як своєї метаболічної активності, так і кількісних співвідношень та здійснює не тільки прямий вплив на імунологічний статус, а й справляє опосередковану дію на репродуктивну систему.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що в пацієнок із симптомами загрозливого викидня в 70,1% випадку мають місце дисбіотичні зміни піхвового біоценозу за рахунок зменшення кількості лактобактерій у 1,8–2 рази або повного їх зникнення, зменшення загальної кількості *Lactobacillus* та *Lactococcus*, збільшення частоти висівання *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *C. albicans*, *Gardnerella* в

3 рази та збільшення концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, протей, клебсієла, ентеробактерії) вдвічі.

Застосування Лактожиналь®LP для корекції мікробіоценозу піхви поряд із біоідентичним мікронізованим прогестероном Утрожестан® при маніфестуючих клінічних проявах загрозливого викидня підвищує ефективність лікування та профілактику невиношування вагітності, що доведено проведеним дослідженням.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Анохіна, Г.А. Сучасні аспекти мікроекологічного дисбалансу, профілактика та лікування / Г.А. Анохіна, С.В. Скопиченко // Журнал практичного лікаря. – 2001. – №3–4. – С. 28–33. Anokhina, G.A., Skopichenko, S.V. "Modern aspects of microecological imbalance, prevention and treatment." Journal of practical doctor 3–4 (2001): 28–33.
- Бережной, В.В. Нарушения микробной экологии человека, их причины, следствия и способы восстановления физиологической нормы / В.В. Бережной, Д.С. Янковский, С.А. Крамарев, Е.Е. Шунко // Здоровье женщины. – 2002. – №2 (18). – С. 170–178. Berezhnoy, V.V., Yankovskyi, D.S., Kramarev, S.A., Shunko, E.E. "Disorders of human microbial ecology, their causes, consequences and methods of restoring the physiological norm." Woman's Health 2.18 (2002): 170–8.
- Венцовский, Б.М. Микроэкологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию / Б.М. Венцовский, В.А. Товстановская, Д.С. Янковский // Здоровье женщины. – 2002. – №3 (11). – С. 86–92. Ventskovskiy, B.M., Tovstanovskaya, V.A., Yankovskyi, D.S. "Microecological aspects of women's reproductive health and modern approaches to its maintenance." Woman's Health 3.11 (2002): 86–92.
- Гадиева, Ф.Г. Взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у женщин репродуктивного возраста // Ф.Г. Гадиева / Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 11–13. Gadieva, F.G. "The relationship of the immune and endocrine systems in women of reproductive age." Obstetrics and Gynecology 1 (2001): 11–13.
- Жук, С.И. Современный подход к коррекции нарушения оварио-менструального цикла на фоне системного кандидозного дисбиоза / С.И. Жук, Е.А. Ночвина // Здоровье женщины. – 2006. – №1 (25). – С. 92–95. Zhuk, S.I., Nochvina, E.A. "Modern approach to the correction of violations of the ovario-menstrual cycle against the background of systemic candidal dysbiosis." Woman's Health 1.25 (2006): 92–5.
- Жук, С.И. Состав микрофлоры кишечника и влагалища у женщин раннего репродуктивного возраста на фоне дисгормональных расстройств / С.И. Жук, Е.А. Ночвина // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2006. – С. 273–276. Zhuk, S.I., Nochvina, E.A. "Composition of intestinal microflora and vagina in women of early reproductive age on the background of dysgормональных расстройств." Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. Kyiv (2006): 273–6.
- Подольский, В.В. Репродуктивное здоровье женщины и оценка его состояния в современных условиях / В.В. Подольский, З.А. Шкиряк-Нижник // Здоровье женщины. – 2002. – №3 (11). – С. 111–117. Podolskiy, V.V., Shkiriak-Nyzhnyk, Z.A. "Reproductive health of a woman and assessment of its condition in modern conditions." Woman's Health 3.11 (2002): 111–7.
- Татарчук, Т.Ф. Хроничний рецидивуючий кандидоз та репродуктивна система жінки / Т.Ф. Татарчук, К.О. Михайленко // Акушерство та гинекологія. – 2002. – № 4. – С. 61–65. Tatarchuk, T.F., Mikhailenko, K.O. "Chronic recurrent candidiasis and woman reproductive system." Obstetrics and gynecology 4 (2002): 61–5.
- Янковский, Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Д.С. Янковский // Киев. Эксперт ЛТД, 2005. – 361 с. Yankovskyi, D.S. Human microbial ecology: modern possibilities of its maintenance and restoration. Kyiv. Expert LTD (2005): 361 p.
- Янковский, Д.С. Современные аспекты проблемы микроэкологии и дисбиозов / Д.С. Янковский, Г.С. Дыммент // Здоровье женщины. – 2005. – №4 (24). – С. 209–217.

Yankovskyi, D.S., Dymant, G.S.

"Modern aspects of the problem of microecology and dysbiosis." *Woman's Health* 4.24 (2005): 209–17.

11. Dover, S.E., Aroutcheva, A.A.

"Natural antimicrobials and their role in vaginal health: a short review." *Int J Probiotics Prebiotics* 3.4 (2008): 219–30.

12. Verstraelen, H., Verhelst, R.

"Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora." *BMC Microbiol* 9 (2009): 116.

13. McGregor, J.A., French, J.I.

"Bacterial Vaginosis in Pregnancy." *Obstet Gynecol Survey* 55.5 (2000): 1–19.

14. Svare, J.A., et al.

"Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birth weight and perinatal infections." *BJOG* 113.12 (2006): 1419–25.

15. Gille, C., Böer, B., Marschal, M., Urschitz, M.S.

"Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy. EFFPRO, a randomized controlled trial." *Am J Obstet Gynecol* (2016).

16. Nivoliez, A., Camares, O., Paquet-Gachinat, M., et al.

"Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35 Regn." *Journal of Biotechnology*. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2012.04.005

17. Soliman, S., Daya, S., Collins, J., Hughes, E.G.

"The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials." *Fertil Steril* 61 (1994): 1068–76.

18. Pritts, E.A., Atwood, A.K.

"Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials." *Hum Reprod* 17 (2002): 2287–99. DOI: 10.1093/humrep/17.9.2287

19. Nosarka, S., Kruger, T., Siebert, I., Grove, D.

"Luteal phase support in vitro fertilization: meta-analysis of randomized trials." *Gynecol Obs Invest* 60 (2005): 67–74. DOI: 10.1159/000084546

20. Tournaye, H., et al.

"A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in vitro fertilization." *Hum Reprod* 32.5 (2017): 1019–27.

РОЛЬ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПІХВИ В ГЕНЕЗІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

О.А. Ночвіна, д. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, акушер-гінеколог відділення гінекології з малоінвазивними операціями Центру матері та дитини, м. Вінниця

Мікробіоценоз відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу і є найважливішим компонентом гомеостатичної системи за рахунок участі в імунологічній та ендокринній регуляції організму. Враховуючи значення мікрофлори організму як функціонального комплексу підтримки гомеостазу за рахунок метаболічної активності і кількісних співвідношень, що чинить не тільки прямий вплив на імунологічний статус, а й опосередковану дію на репродуктивну систему, дисбаланс піхвового мікросередовища розглядається як одна з найважливіших причин ускладненого перебігу вагітності.

Метою дослідження було вивчення мікробіоценозу піхви в жінок із ускладненим перебігом вагітності із визначенням ефективності схеми використання мікронізованого біоідентичного прогестерону Утрожестан® та вагінального пробіотика Лактожиналь®LP у лікуванні загрозового викидня на тлі бактеріального вагінозу.

Було проспективно обстежено 67 вагітних жінок з ускладненим перебігом вагітності в терміні до 22 тижнів гестації. Критеріями включення жінок у дослідження були наявні клінічні ознаки загрозового викидня у вигляді ниючого болю в нижніх відділах живота з геморагічними виділеннями зі статевих шляхів та без них, ознаки гіпертонусу міометрії при УЗД з ретрохоріальною гематомою та без неї, вкорочення шийки матки з відкриттям внутрішнього вічка та цервікального каналу та без них.

Ефективність корекції мікробіоценозу піхви визначали шляхом оцінки динаміки клінічних симптомів та кількісного і якісного складу піхвового біотопу.

Доведено, що в жінок із загрозовим викиднем мають місце зміни піхвового біотопу у вигляді бактеріального вагінозу в 70,1% випадку. Аналіз клінічних проявів симптомів загрозового викидня на фоні призначеного лікування показав позитивну динаміку.

Представлені результати дослідження доводять ефективність використання Лактожиналь®LP в поєднанні з натуральним мікронізованим прогестероном Утрожестан® в жінок із загрозовим викиднем на тлі бактеріального вагінозу. Кратність застосування вагінального пробіотика та можливість вибору шляху введення гестагену сприяє спрощенню та індивідуалізації схем лікування.

Ключові слова: невиношування вагітності, загрозовий викидень, мікрофлора, бактеріальний вагіноз.

РОЛЬ МІКРОФЛОРИ ВЛАГАЛИЩА В ГЕНЕЗЕ НЕВІНАШИВАННЯ БЕРЕМЕННОСТІ

Е.А. Ночвіна, д. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. Н.І. Пирогова, акушер-гінеколог відділення гінекології з малоінвазивними операціями Центру матері та дитини, г. Вінниця

Мікробіоценоз играет важную роль в поддержании гомеостаза и является важнейшим компонентом гомеостатической системы за счет участия в иммунологической и эндокринной регуляции организма.

Учитывая значение микрофлоры организма как функционального комплекса поддержки гомеостаза за счет метаболической активности и количественных соотношений, что не только прямо влияет на иммунологический статус, но и опосредованно воздействует на репродуктивную систему, дисбаланс влагалищной флоры рассматривается как одна из важных причин осложненного течения беременности.

Целью исследования было изучение микробиотоза влагалища у женщин с осложненным течением беременности с исследованием эффективности схемы применения натурального микронизированного прогестерона Утрожестан® и вагинального пробиотика Лактожиналь®LP в лечении угрожающего выкидыша на фоне бактериального вагиноза.

Были проспективно обследованы 67 беременных женщин с осложненным течением беременности в сроке до 22 недель гестации. Критериями включения женщин в исследование были клинические признаки угрожающего выкидыша в виде ноющей боли в нижних отделах живота с геморагическими выделениями из половых путей и без них, признаки гипертонуса миометрия при УЗИ с ретрохориальной гематомой и без нее, укорочение шейки матки с открытием внутреннего зева и цервикального канала и без них.

Эффективность коррекции микробиотоза влагалища определяли путем оценки динамики клинических симптомов и количественного и качественного состава влагалищного биотопа. Доказано, что у пациенток с угрожающим выкидышем наблюдаются изменения влагалищного биотопа в виде бактериального вагиноза в 70,1% случаев. Анализ клинических проявлений симптомов угрожающего выкидыша на фоне назначенного лечения показал положительную динамику.

Представленные результаты исследования доказывают эффективность использования Лактожиналь®LP в комплексе с натуральным микронизированным прогестероном Утрожестан® у женщин с угрожающим абортom на фоне бактериального вагиноза. Кратность введения вагинального пробиотика и возможность выбора пути введения гестагена способствуют упрощению и индивидуализации схем лечения.

Ключевые слова: невынашивание беременности, угрожающий выкидыш, микрофлора, бактериальный вагиноз.

THE ROLE OF VAGINAL MICROFLORA IN THE GENESIS OF MISCARRIAGE

O.A. Nochvina, MD, assistant of Obstetrics and Gynecology Department No. 2 of the M.I. Pirogov Vinnitsya National Medical University, obstetrician gynecologist at the Department of gynecology with minimally invasive operations of Mother and Child Center, Vinnitsya

Microbiocenosis plays an important role in maintaining homeostasis and is an essential component of the homeostatic system due to its participation in the immunological and endocrine regulation. As an organism's microflora is a functional complex for supporting homeostasis due to metabolic activity and quantitative relationships, which not only directly affects the immunological status, but also indirectly impacts the reproductive system, the imbalance of the vaginal flora is considered as one of the important causes of a complicated pregnancy.

The aim of the study was to evaluate the vaginal microbiocenosis in women with complicated pregnancy and to study the effectiveness of the treatment scheme with using natural micronized progesterone Urozhestan® and the vaginal probiotic Lactoginall®LP for threatened miscarriage against the background of bacterial vaginosis.

67 pregnant women with complicated pregnancy up to 22 weeks of gestation prospectively were examined. Clinical signs of threatening miscarriage were aching pain in the lower abdomen with hemorrhagic secretions from the genital tract and without them, signs of myometrial hypertonus with ultrasound with retrochorial hematoma and without it, shortening of the cervix with the opening of the internal pharynx and cervical canal and without them.

The effectiveness of the vaginal microbiocenosis correction was determined by assessing the dynamics of clinical symptoms and the quantitative and qualitative composition of the vaginal biotope.

It is proved that in 70.1% patients with a threatened miscarriage changes in the vaginal biotope in the form of bacterial vaginosis are observed. Analysis of the clinical manifestations of the threatened miscarriage against the prescribed treatment has shown positive dynamics.

The presented study results prove the effectiveness of the Lactoginall®LP in combination with natural micronized progesterone Urozhestan® in women with threatened miscarriage against the background of bacterial vaginosis. The frequency of vaginal probiotics use and the possibility of choosing the administration route for progesterone simplifying and individualizing treatment regimens.

Keywords: miscarriage, threatened miscarriage, microflora, bacterial vaginosis.