



В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов, В.Ф. Аракелян

БИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА ПРИ СВЕРХРАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

*Российский университет дружбы народов,
Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии.
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8. E-mail: radzinskiy@mail.ru*

Цель: изучение вопроса о сроках начала антибиотикотерапии при выявлении патогенных инфектов, схемах и длительности данного лечения, о целесообразности антибиотикотерапии при сверхранных преждевременных родах.

Материалы и методы: обследовано 111 беременных в сроки 22-25 недель гестации с угрозой недонашивания. В зависимости от состояния биоценоза влагалища они разделены на 3 группы: нормоценоз (n=35), бактериальный вагиноз (БВ) (n=40), вагинит (n=36). Все беременные обследованы в соответствии с приказом № 572н Минздрава РФ. Проведено комплексное микробиологическое исследование. Всем беременным при поступлении в стационар проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности, подразумевающая лечебно-охранительный режим, диету с аградацией белка, токолитическую терапию, нормализацию биоценоза половых путей.

Результаты: у беременных с угрозой преждевременных родов в сроки 22-25 недель гестации длительность беременности зависела в частности от состояния биоценоза половых путей. Неблагоприятными предикторами недонашивания является сочетание БВ с персистенцией *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium* в цервикальном канале беременных. Включение коррекции биоценоза половых путей в комплексную терапию, направленную на пролонгирование беременности у пациенток с БВ и вагинитом, не приводит к достоверному снижению частоты преждевременных родов.

Заключение: проводимая коррекция биоценоза половых путей, в том числе и антибактериальная терапия, в сроки 22-25 недель гестации уже не способна снизить частоту преждевременных родов, поскольку процесс инфицирования плодных оболочек уже запущен. Развитие преждевременных родов зависит от степени и площади инфицированности плодных оболочек.

Ключевые слова: сверхранные преждевременные роды, биоценоз влагалища.

V.E. Radzinskiy, A.A. Orazmuradov, V.F. Arakelyan

BIOCENOSIS VAGINA AT THE VERY EARLY PRETERM LABOR

*Russian University of People's Friendship,
Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology.
8 Mikluho-Maklay st., Moscow, 117198, Russia. E-mail: radzinskiy@mail.ru*

Purpose: consideration of the timing of initiation of antibiotic therapy in the identification of pathogenic infekts, schemes and duration of treatment, the appropriateness of antibiotic therapy at very early preterm delivery.

Materials and methods: a total of 111 pregnant women in terms of 22-25 weeks of gestation with the threat of premature birth. Depending on the condition of the vagina biocenosis are divided into three groups: normotsenoz (n = 35), bacterial vaginosis (BV) (n = 40) vaginitis (n = 36). All pregnant women were examined in accordance with the order number 572n Health Ministry. A comprehensive microbiological research. All pregnant at admission was conducted therapy aimed at prolongation of pregnancy leads to: medical protective regime, diet agravatsyey protein tocolytic therapy, normalization of biocenosis of the genital tract.

Results: in pregnant women with threatened preterm birth at 22-25 weeks of gestation duration of pregnancy depend in particular on the state of the biocenosis of the genital tract. Adverse predictors of premature birth is a combination of BV with persistence of *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in the cervical canal pregnant. Enabling correction of biocenosis of the genital tract in the complex therapy aimed at prolongation of pregnancy in women with BV and vaginitis, does not lead to a significant reduction in the incidence of preterm birth.

Summary: conducted correction of biocenosis of the genital tract, including antibacterial therapy, in terms of 22-25 weeks of gestation is not able to reduce the rate of preterm birth, as the process of infection of the membranes is already running. The development of preterm labor depends on the area of infection and membranes.

Key words: very early preterm delivery, vaginal biocenosis.



Введение

Преждевременно завершаются 10-12% всех родов [1], что является ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире.

A.L. Prince et al. (2014) указывают на причинно-следственную связь преждевременных родов и цервико-вагинальной инфекции [2]. Доминирующая парадигма – восходящее инфицирование из нижних отделов половых путей через шейку матки в предположительно стерильные плодные оболочки и плаценту. Актуальность снижения числа преждевременных родов и осложнений пуэрперия инфекционно-воспалительного генеза при досрочном родоразрешении неразрывно связана с вопросами стандартизации показаний к назначению противомикробных средств и нормализации микрофлоры половых путей. Если скрининг и лечение бессимптомного бактериального вагиноза (БВ) у пациенток с низким риском недонашивания не рекомендуется, то ведение женщин с высоким риском преждевременных родов является спорным [3]. О пользе целесообразности терапии беременных с нарушенной влагалищной микрофлорой свидетельствует системный метаанализ, представленный в 2011 году командой под руководством R.F. Lamont et al. [4]. Авторами проанализированы пять многоцентровых исследований (Финляндия, Великобритания, Австрия, Швеция), объединивших 2346 беременных с БВ. Антибактериальную терапию проводили клиндамицином не ранее 12-й недели и не позже 19-й. У пролеченных антибиотиком женщин в сравнении с получающими плацебо преждевременные роды отмечали существенно реже - на 40%, а самопроизвольные аборты на поздних сроках гестации - на 80%.

Несмотря на перспективные исследования по профилактике преждевременных родов путем скрининга на БВ с последующей антибактериальной терапией существуют и другие данные, демонстрирующие, что антибиотикотерапия беременных не всегда связана со значительным уменьшением преждевременных родов. V. Flenady et al. [5] представили в Кокрановской базе данные обзор результатов исследования, включающий 14 исследований (7837 женщин), направленных на оценку эффектов антибиотиков, вводимых женщинам с преждевременными родами и неповрежденным плодным пузырем. Рандомизированные испытания (срок беременности 22 - 36 недель) показали отсутствие каких бы то ни было существенных различий в показателях перинатальной или младенческой смертности. Было показано увеличение неонатальной смертности новорожденных от женщин, получавших любые антибиотики при сравнении с плацебо. Также не было снижения частоты преждевременных родов.

Цель - изучение вопроса не только о сроках начала антибиотикотерапии при выявлении патогенных инфектов, схемах и длительности данного лечения, но и о целесообразности антибиотикотерапии вообще.

Материалы и методы

Обследовано 111 беременных в сроки 22-25 недель гестации с угрозой недонашивания. В зависимости от состояния биоценоза влагалища они разделены на три

группы: нормоценоз (n=35), бактериальный вагиноз (БВ) (n=40), вагинит (n=36).

Критериями включения беременных с угрозой преждевременных родов были: одноплодная беременность, отсутствие тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, головное предлежание, информированное добровольное согласие на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критериями исключения явились: многоплодная беременность, серкляж, тяжелые формы гестоза, плод с врожденными пороками развития.

Все беременные обследованы в соответствии с приказом № 572н Минздрава РФ «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Проведено микробиологическое исследование (бактериоскопия, бактериологическое исследование, метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) бактериальных и вирусных инфектов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Всем беременным с угрожающими преждевременными родами при поступлении в стационар проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности, подразумевающая следующее:

- 1) лечебно-охранительный режим;
- 2) диета с аградацией белка с включением продуктов, нормализующих работу желудочно-кишечного тракта (кисломолочные продукты, обогащенные лактобактериями в титрах не менее 10^9 , клетчатка и т.п.);
- 3) токолитическую терапию с позиций доказательной медицины - применение блокатора кальциевых каналов (нифедипин) в таблетках (начальная доза 20 мг, затем по 10 мг через 6 часов до прекращения схваток) в течение 1 - 3 суток. Далее в качестве поддерживающей терапии был рекомендован прием нифедипина - 5 мг через 6 часов до 34 недель и прогестерона («Утрожестан» 200 мг вагинально);
- 4) нормализацию биоценоза половых путей - антибактериальная терапия по показаниям с учетом антибиотикограммы и дотация лактобактерий (при БВ: клиндамицин по 300 мг два раза в день пять дней перорально + интравагинально лактожиналь по одной капсуле 14 дней; при вагините - антибактериальный препарат с учетом антибиотикограммы + интравагинально лактожиналь по одной капсуле 14 дней).

Результаты

У всех 111 беременных с угрозой недонашивания при поступлении в стационар плодный пузырь был цел.

Дальнейшее течение беременности (основной параметр - пролонгирование беременности) оценивали в зависимости от характера терапии, направленной на нормализацию биоценоза половых путей. Так, в группе с нормоценозом проводилась только токолитическая терапия. В группах с дисбиозом половых путей у 43 беременных (38,7%) (23 (57,5%) беременные с БВ и 20 (55,6%) с вагинитом) наряду с токолитической терапией проводилась нормализация биоценоза половых путей, в том числе антибактериальная терапия по показаниям с учетом антибиотикограммы и дотация лактобактерий.



На фоне проводимой терапии беременность удалось пролонгировать у подавляющего большинства – 107 (96,4%). У четырех беременных (3,6%) несмотря на проводимую терапию произошли преждевременные роды: средний срок беременности составил 23,3±0,4 недели. Преждевременные роды произошли у трех пациенток с БВ и у одной с вагинитом. В дальнейшем из 107 оставшихся беременных угроза недонашивания сохранялась у каждой второй (53 (49,5%) беременной. Установлено отсутствие достоверных различий ($p>0,05$), в числе у пациенток, госпитализированных повторно с угрозой недонашивания, в зависимости от характера получаемой терапии. Так, среди пациенток, получавших при первой госпитализации только токолитическую терапию, угроза преждевременных родов в 22-25 недель гестации диагностирована у 31 (46,9%) беременной, а среди пациенток, получавших наряду с токолитиками антибактериальную терапию с коррекцией биоценоза половых путей, - у 22 (53,7%). Таким образом, прослеживалась тенденция к увеличению частоты повторной госпитализации после попыток коррекции биоценоза половых путей, но, повторимся, достоверных различий не выявлено ($p>0,05$).

Практически у каждой четвертой (24,5%) беременной (13 из 53 повторно госпитализированных) при повторной госпитализации с угрозой преждевременных родов был нормоценоз половых путей ($pH = 4-4,2$). ¼ пациенток (40 (74,5%)), повторно госпитализированных, диагностирован дисбиоз половых путей (у 41,5% - БВ; у 33,9% - вагинит).

Бактериоскопия отделяемого уретры, влагалища и цервикального канала беременных, пролеченных не ранее чем две недели тому назад, показала, что у всех 22 поступивших беременных нормоценоза половых путей не было: рецидив БВ диагностирован у 12, а вагинита – у 10.

Исследование отделяемого цервикального канала с помощью МАНК бактериальных и вирусных инфектов показало, что из 53 беременных, повторно госпитализированных с угрозой преждевременных родов, у 41 (77,4%) выявлены такие инфекции, как: *Ureaplasma urealyticum* (19 (35,8%)), *Mycoplasma hominis* (12 (22,6%)) и *Mycoplasma genitalium* (9 (16,9%)) (рис.1).

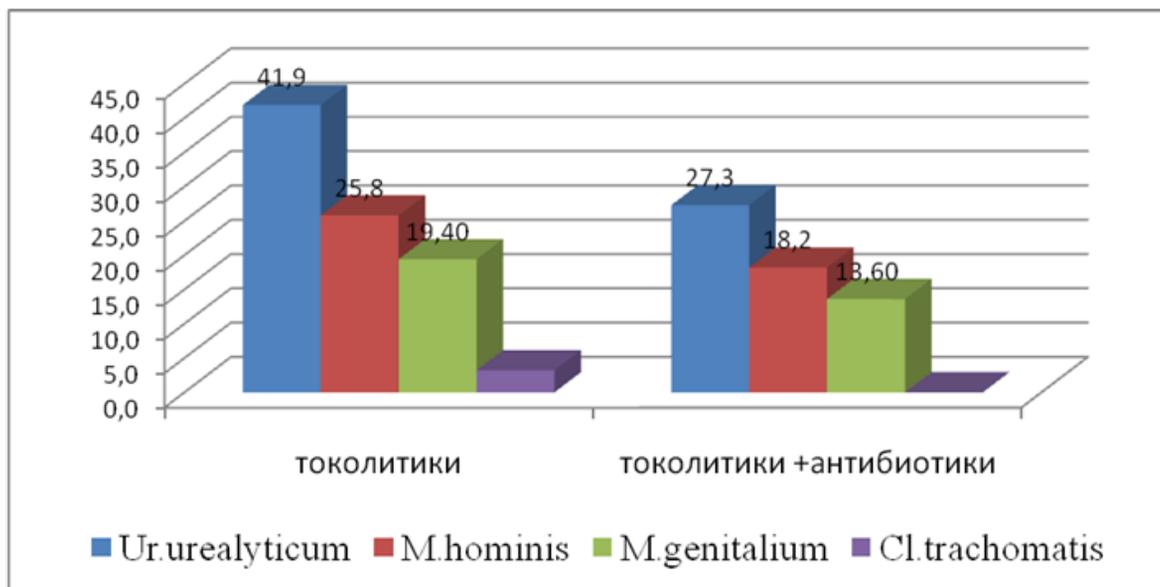


Рис. 1. Патогенетические значимые инфекции у повторно госпитализированных беременных с угрозой преждевременных родов, %.

Ureaplasma urealyticum выявлена у 13 (41,9%) беременных, ранее получавших только токолитики, что ожидаемо достоверно чаще ($p<0,05$) при сравнении с беременными, получавшими наряду с токолитиками и антибактериальную терапию (6 (27,3%).

Mycoplasma hominis диагностирована с одинаковой частотой у пациенток, получавших только токолитики (8 (25,8%)), и токолитики в сочетании с антибактериальной терапией (4 (18,2%)). Также не было выявлено достоверных различий ($p>0,05$) в частоте выявления *Mycoplasma genitalium* (19,4% и 13,6% соответственно). Кроме видовой принадлежности выявляемых патогенетически значимых инфектов, обращает внимание то, что несмотря на проводимую ранее коррекцию биоце-

ноза половых путей, включающую антибактериальную терапию, эти инфекции продолжали персистировать в цервикальном канале.

На фоне проводимой токолитической терапии сохранить беременность удалось у 48 пациенток, у пяти (9,4%) произошли преждевременные роды. В целом преждевременные роды были у 14 (12,6%) женщин, вошедших в исследование: у 4 (3,6%) - в сроки 22-25 недель гестации; у пяти (4,5%) - в 26-30 недель и у пяти (4,5%) - в 31-34 недели.

На рисунке 2 представлена детальная картина частоты преждевременных родов в зависимости от биоценоза половых путей.

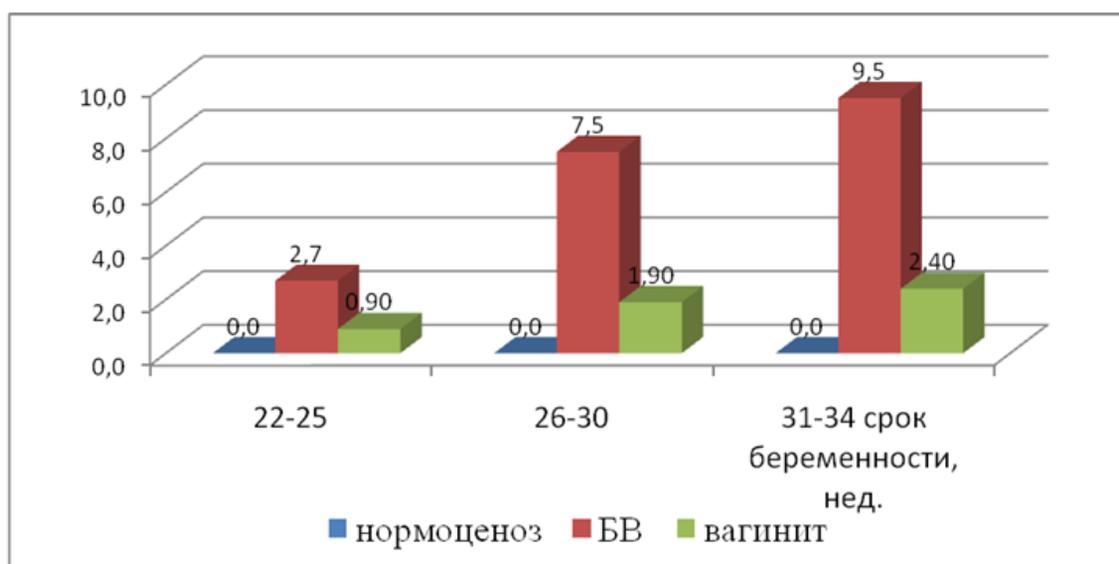


Рис. 2. Частота преждевременных родов в зависимости от биоценоза половых путей, %.

Все преждевременно родившие имели нарушения биоценоза половых путей. Именно в группе с БВ недонашивание диагностировано достоверно чаще при сравнении с группой беременных с вагинитом (в 22-25 недель у трех из четырех родильниц; в 26-30 недель, а также в 31-34 недели у четырех из пяти) (n=14). Анализ частоты преждевременных родов в зависимости от характера получаемой

терапии показала (рис.3), что нормализация биоценоза половых путей у беременных с БВ в 22-25 недель гестации не приводила к достоверному снижению их частоты: получавшие только токолитики - 31,3% (у 5 беременных) и получавшие наряду с токолитиками антибактериальную терапию - 28,6% (у 6 беременных).

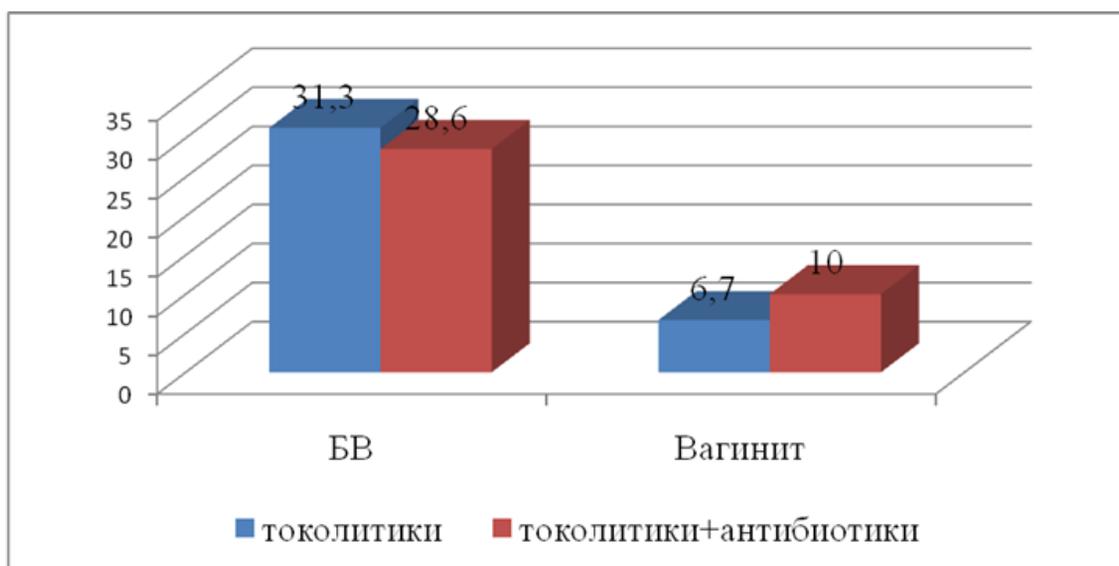


Рис. 3. Частота преждевременных родов у беременных с БВ и вагинитом в зависимости от получаемой терапии, %.

Аналогичная ситуация была у рожениц с вагинитом: частота преждевременных родов после проведенной антибактериальной терапии с учетом антибиотикограммы составила 10%, а на фоне только токолитической терапии

была ниже и составила 6,7%, однако достоверных различий не выявлено. Все беременные с преждевременными родами родоразрешились самопроизвольно.



Выводы

У беременных с угрозой преждевременных родов в сроки 22-25 недель гестации дальнейший прогноз беременности зависел от:

- состояния биоценоза половых путей – при нормоценозе беременность донашивается, однако практически у каждой четвертой (24,5%) беременной угроза преждевременных родов сохраняется, что требует длительной токолитической терапии; очевидно, что у данных пациенток присутствуют иные патогенетические механизмы реализации недонашивания;
- неблагоприятных предикторов недонашивания, которыми являются сочетания БВ с персистенцией *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium* в цервикальном канале беременных - частота преждевременных родов достигает 27,5% (у 11 из 40 беременных с БВ). Беременные с вагинитом составляют группу риска длительной угрозы прерывания беременности, частота преждевременных родов составила 8,3% (у трех из 36);

- включения коррекции биоценоза половых путей, в том числе и антибактериальной терапии с учетом антибиотикограммы, в комплексную терапию, направленную на пролонгирование беременности у пациенток с БВ и вагинитом; это не приводило к достоверному снижению ($p > 0,05$) частоты преждевременных родов.

Аналогичные результаты приводят G.G. Donders et al. [6]. Авторы указывают на патогенетически значимую роль БВ в недонашивании, но отмечают, что его лечение, в частности метронидазолом, не снижает частоту преждевременных родов, хотя способствует лечению БВ. А.М.Савичева и соавт. отмечают, что во избежание неблагоприятных исходов беременности лечение инфекции следует начинать как можно раньше, оптимально успев в течение I триместра беременности [7].

Полученные результаты позволяют сделать ряд заключений. Во-первых, проводимая коррекция биоценоза половых путей, в том числе и антибактериальная терапия, в эти сроки уже не способна снизить частоту преждевременных родов, поскольку процесс инфицирования плодных оболочек уже запущен. Во-вторых, развитие преждевременных родов, по всей видимости, зависит от степени и площади инфицированности плодных оболочек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bolden J.R. Acute and chronic tocolysis // J.R. Bolden // Clin Obstet Gynecol. – 2014. – V.57 (3). – P.568-578.
2. Prince A.L. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers / A.L. Prince, K.M. Antony, D.M. Chu et al. // J. Reprod. Immunol. – 2014. – pii: S0165-0378(14)00035-7. doi: 10.1016/j.jri.2014.03.006.
3. Menard J.P. Bacterial vaginosis and preterm delivery / J.P. Menard, F. Bretelle // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2012. – V.40 (1). – P.48-54.
4. Lamont R.F. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis / R.F. Lamont, C.L. Nhan-Chang, J.D. Sobel et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2011. – V.205 (3). – P.177-190.
5. Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes / V. Flenady, G. Hawley, O.M. Stock et al. // Cochrane Database Syst Rev. - 2013. - Dec 5; 12:CD000246. doi: 10.1002/14651858.CD000246.pub2.
6. Donders G.G. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy / G.G. Donders, K. Van Calsteren, G. Bellen et al. // BJOG. – 2009. - V.116 (10). – P.1315-1324.
7. Тапильская Н.И. Осложненная беременность от ранних до поздних сроков. Наука и практика / Н.И. Тапильская, А.М. Савичева, В.Е. Радзинский // StatusPraesens. – 2014. – № 2 [19] 04. – С. 15-20.

ПОСТУПИЛА 19.04.2014