

Яремчук Т.П.

Львівський національний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Оцінка ефективності пробіотика Неопробіо у відновленні порушеного мікробіому піхви вагітних

Резюме

Введення. Мікробіом піхви є одним із найважливіших факторів сприятливого перебігу гестаційного процесу, нормального функціонування системи «мати – плацента – плід», розвитку мозку плода, виношування вагітності, неускладненого перебігу пологів. Відновлення мікробіому піхви при акушерських ускладненнях та екстрагенітальній патології є основним методом профілактики порушень розвитку плода.

Тому лікування пробіотиками має особливе значення у хворих вагітних.

Мета дослідження – оцінка ефективності пробіотика Неопробіо у відновленні порушеного мікробіому піхви вагітних із загрозою передчасних пологів і у жінок з гестаційним пієлонефритом.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження були клінічні показники історій хвороби, результати бактеріоскопічного та бактеріологічного обстеження піхвового мікробіому 20 вагітних із загрозою передчасних пологів у терміні 23–28 тижнів вагітності та 15 вагітних з гестаційним пієлонефритом у відділенні патології вагітності Львівської обласної клінічної лікарні у 2017 р. Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, бактеріоскопічні та бактеріологічні, УЗД.

Результати та обговорення. Загроза передчасних пологів та гестаційний пієлонефрит супроводжується розвитком дисбіозу піхви зі зменшенням або зникненням *Lactobacillus spp.* і колонізацією піхви грамнегативною кишковою мікрофлорою в патогенних концентраціях. Результати лікування пробіотиком Неопробіо хворих вагітних (із загрозою передчасних пологів, гестаційним пієлонефритом) показали його високу ефективність у відновленні мікробіому піхви при піхвовому дисбіозі. Спостерігалось кількісне та якісне відновлення пулу *Lactobacillus spp.* через 10 днів лікування вагінальними супозиторіями Неопробіо на тлі зберігаючої терапії або 7-денного лікування цефтріаксоном.

Висновки. Лікування пробіотиком Неопробіо має високу ефективність у відновленні піхвового мікробіому при вагінальному дисбіозі вагітних та під час антибіотикотерапії. Неопробіо рекомендується до застосування у хворих вагітних.

Перспективи подальших досліджень – вивчення динаміки показників піхвового мікробіому у віддаленому періоді після лікування Неопробіо.

Ключові слова: Неопробіо, мікробіом піхви, загроза передчасних пологів, гестаційний пієлонефрит.

Abstract

Introduction. Vaginal microbiome is one of the most important factors of favorable course of pregnancy, normal functions of the system "mother-placenta-fetus", fetal brain development, pregnancy maturation and uncomplicated labor. Replacement of normal vaginal microbiome in obstetrical complications and extragenital pathology is the basis method of prevention of fetal development disturbance. Therefore treatment by probiotics has especial importance in the ill pregnant.

The aim of research has been designation of probiotic Neoprobio efficiency in recovery of normal vaginal microbiome in the pregnant with the threat of preterm delivery or gestational pyelonephritis.

Materials and methods. Indicators of obstetrical case reports and results of bacterioscopic and bacteriologic research of vaginal microbiome in 20 pregnant with the threat of preterm delivery in terms of 23–28 weeks of pregnancy and in 15 women with gestational pyelonephritis have been by materials of research. Women treated in the department of pregnancy pathology in Lviv regional clinical hospital in 2017. The methods of research were clinical, biochemical, immunofermental, USG, bacterioscopic and bacteriologic methods.

Results. It has been found out that patients with the threat of preterm delivery or gestational pyelonephritis have vaginal dysbiosis, which are manifested by reduction or absence of *Lactobucillus* spp. and colonization by gram/negative colonic microflora in pathogenic concentrations. Results of probiotic Neoprobio implication have demonstrated its high efficiency in normal vaginal microbiome resumption. Quantitative and qualitative recovery of *Lactobacillus* spp. pile has been discovered after 10 days treatment by Neoprobio vaginal suppositories together with preserving therapy or treatment by ceftriaxon.

Conclusions. Treatment by probiotic Neoprobio has high efficiency in normal vaginal microbiome resumption in vaginal dysbiosis or ceftriaxon treatment. Neoprobio is recommended for implication to ill pregnant.

Future research perspectives – the determine of vaginal microbiome indicators in postponement period after Neoprobio treatment.

Keywords: Neoprobio, vaginal microbiome, threat of preterm delivery, gestational pyelonephritis.

▪ ВСТУП

Мікробіом піхви є одним із найважливіших факторів сприятливого перебігу гестаційного процесу, нормального функціонування системи «мати – плацента – плід», розвитку мозку плода, доношування вагітності, неускладненого перебігу пологів. У піхві жінки ідентифіковано мікроорганізми 24 сімейств та комбінацій філогенетичних, нефілогенетичних, домінуючих та не домінуючих мікроорганізмів, які створюють вагінальний нормобіоциноз [2]. Основними видами мікробіоценозу піхви за С. Нау [6] є:

- Відсутність або незначна кількість мікроорганізмів у піхві (тип мазка після антибіотиків, лише епітеліальні клітини, відсутні дані про бактеріальний вагіноз, відсутні лактобацили).

- Нормобіоциноз (переважання морфотипів *Lactobacillus* spp., менше 4 домінуючих морфотипів мікроорганізмів у піхві), проміжний тип мікробіоти (змішана мікрофлора з присутністю *Lactobacillus* spp. Але морфотипи *Gardnerella* та/або *Mobiluncus* також присутні, 5-6 морфотипи мікроорганізмів).
- Бактеріальний вагіноз (домінантні морфотипи *Gardnerella* та/або *Mobiluncus*, *Atopobium vaginae*, фузобактерії та інші мікроорганізми, «ключові» клітини. Бактерії *Lactobacillus* spp. у малій кількості або зовсім відсутні, більше 6 морфотипів мікроорганізмів у піхві).
- Аеробний вагініт (лише грампозитивні коки, відсутні молочнокислі бактерії, десквамація епітелію піхви, токсична зернистість полінуклеарних лейкоцитів) [6].

Підтверджено, що багата у кількісному відношенні мікрофлора піхви редукується під час вагітності з домінуванням *Lactobacillus* spp. (*L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* та *L. johnsonii* виду *Lactobacillales* сімейства *Lactobacillaceae*), *Clostridiales*, *Bacteroidales* та *Actinomycetales*. За сучасними уявленнями, у піхві домінують 1-2 види *Lactobacillus* spp., колонізаційну резистентність яких регулює *L. johnsonii* та ентерококи-комменсали піхви [2].

Мікробіом піхви вагітної жінки має відмінності в якісному та кількісному складі мікроорганізмів-комменсалів від мікробіоти піхви поза вагітністю. Це зумовлено гормональними та імунними змінами, асоційованими з вагітністю. У період з I триместру вагітності до пологів у піхві збільшується концентрація лактобацил (з 6 КУО/мл до 7 КУО/мл), біфідобактерій (з 4,2 КУО/мл до 4,8 КОЕ/мл) і зменшується вміст коринібактерій (з 3,5 КУО/мл до 1,5 КУО/мл), стафілококів (з 1,8 КУО/мл до 1 КУО/мл), стрептококів (з 0,2 КУО/мл до 0,1 КУО/мл), ентерококів (з 0,1 КУО/мл до 0–0,02 КУО/мл), ентеробактерій (з 0,4 КУО/мл до 0–0,01 КУО/мл), пептострептококів (з 1,2 КУО/мл до 0,5 КУО/мл), пропіонібактерій (з 0,2 КУО/мл до 0), бактероїдів (з 0,6 КУО/мл до 0,1 КУО/мл), кандид (з 0,1–0,2 КУО/мл до 0–0,1 КУО/мл) [1].

Облітерація цервікального каналу слизовою пробкою, антимікробні властивості секрету цервікальних залоз, лейкоцити децидуальної оболонки матки попереджають інфікування нижнього полюса плодкових оболонок та *decidua parietalis*. Нормальна мікрофлора піхви не здатна утворювати LPS ендотоксину та інші токсини, які призводять до геморагії та некрозу децидуальної оболонки матки при висхідному інфікуванні плода. При неускладненій вагітності у навколоплідних водах міститься дуже мала кількість лактобактерій та інших бактерій-комменсалів [4].

Мікробіом ротової порожнини, піхви, матки та навколоплідних вод формує мікробіом плода/новонародженого, стимулює розвиток лімфатичних вузлів кишечника плода, імунної системи плода та новонародженого, програмує подальшу захворюваність дітей та підлітків [5, 7–9, 11, 12]. При фізіологічному перебігу вагітності зі збільшенням її терміну в навколоплідних водах з'являються в дуже малих кількостях мікроби-комменсали сімейств *Lactobacillaceae*

та Staphylococcaceae. У плаценті також виявляються Lactobacilli, Bifidobacteria і Proteobacteria [2, 11, 12]. При висхідному інфікуванні в навколоплідних водах грамнегативні анаеробні мікроорганізми утворюють біоплівки, резистентні до дії антибіотиків [10].

Вагітні жінки з дисбіозом піхви та бактеріальним вагінозом складають групу високого ризику акушерсько-гінекологічних та перинатальних ускладнень, таких як викидні, передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, низька маса новонароджених дітей, післяпологові ендометрити, післяопераційні інфільтрати малого тазу, постабортний ендометрит, зниження резистентності до збудників СТІ, диспареунія [6].

Запальні хвороби вагітних є фактором ризику інфікування внутрішньоутробного плоду гематогенним шляхом. Лікування антибіотиками ушкоджує мікробіом плода та формує наступну захворюваність дітей та підлітків: коліки новонароджених, неонатальний сепсис та некротичний ентероколіт, бронхіальну астму та інші алергічні захворювання, цукровий діабет, шлунково-кишкові захворювання, діарею, надмірну вагу та ожиріння, порушення когнітивних функцій та психомоторного розвитку, поведінкові розлади та аутизм [5, 7–9, 11, 12]. Тому лікування пробіотиками має особливе значення у хворих вагітних.

Сучасні пробіотики за своїм змістом є пребіотиками, пробіотиками та постбіотиками. Одним з нових препаратів у практичній діяльності акушерів-гінекологів є вагінальний пробіотик Неопробіо. Це пробіотичні вагінальні супозиторії, що містять живі культури молочнокислих бактерій роду Lactobacillales. До складу одного супозиторію входять мікроорганізми, визнані нормальною мікрофлорою піхви: Lactobacillus plantarum 200 D, Enterococcus faecium 77 D, Enterococcus durans Sm. Один супозиторій містить 1×10^9 КУО/г (не менше 1×10^7 КУО/г) живих пробіотичних молочнокислих бактерій. Неопробіо також містить лактозу, тобто пребіотик, який необхідний для метаболізму молочнокислих бактерій. До складу Неопробіо входить аскорбінова кислота, яка знижує рН секрету піхви, відновлює оптимальне середовище для розвитку молочнокислих бактерій та нормальної бактеріальної мікрофлори. У Неопробіо міститься фолієва кислота, яка позитивно впливає на відновлення епітелію піхви за рахунок активізації синтезу та репарації ДНК та активізації мітозів.

Перевагою засобу Неопробіо в порівнянні з іншими пробіотиками є присутність у складі необхідної кількості ентерококів-комменсалів піхви, які є метаболічним ланцюгом молочнокислих бактерій. Це дозволяє досягти тривалого утримання в піхві введених лактобактерій, які сприяють відновленню власної генетично детермінованої нормальної мікрофлори піхви, власних молочнокислих бактерій, і запобігають висхідним внутрішньоматковим інфекціям.

▪ **МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

Відновлення нормального мікробіому піхви у вагітних із загрозою передчасних пологів, у жінок з гестаційним пієлонефритом та оцінка клінічної ефективності пробіотика Неопробіо.

▪ **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Матеріалом дослідження були клінічні показники історій хвороб, результати бактеріоскопічного та бактеріологічного обстеження піхвового мікробіому 20 вагітних із загрозою передчасних пологів у терміні 23–28 тижнів гестації та 15 вагітних з гестаційним пієлонефритом у відділенні патології вагітності Львівської обласної клінічної лікарні у 2017р.. Лікування хворих вагітних проводилося згідно з клінічними протоколами наказів МОЗ України №582 від 15.12.2003 р., №676 від 31.12.2004 р., №624 від 3.11.2008 р., №330 від 15.06.2007 р. Лікування вагітних з гестаційним пієлонефритом проводилося внутрішньовенним введенням цефтріаксону в дозі 1 г двічі на добу 7 днів. Пробіотик Неопробіо призначався вагінально в дозі 1 супозиторій 2 рази на добу 10 днів.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, бактеріоскопічні та бактеріологічні, УЗД.

Бактеріоскопічний метод дослідження мікробіому шийки матки та піхви проведено відповідно до вимог клінічних досліджень. Бактеріоскопічне дослідження мазків із піхви проводилося після забарвлення за Паппенгеймом з використанням фіксатора Май-Грюнвальда та фарби Романовського. Бактеріологічний метод дослідження застосований для з'ясування особливостей мікробіому піхви та шийки матки пролікованих хворих та здорових вагітних. Посіви з шийки матки та піхви хворих та здорових вагітних проводилися на 5%-й кров'яний агар, жовтково-сольовий та шоколадний агар, середовища Ендо, Сабуро, Блоурока та МРС-2. Посів для кількісної оцінки мікрофлори проводився методом Гоулда. Додатково бактерії фарбувалися за Грамом. В якості показника мікробної контамінації піхви і шийки матки застосовувався показник присутності мікроорганізмів 1×10^1 КУО/г. Показник концентрації мікроорганізмів 1×10^2 КУО/г і більше розцінювався як колонізація. Присутність гемолітичних форм мікробів, патогенних ентеробактерій у кількості 1×10^3 КУО/г і більше, грибів роду *Candida albicans* та концентрації умовно-патогенних мікробів 1×10^4 КУО/г і більше розцінювалися як можливий етіологічний фактор запальних ускладнень.

▪ **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

У дослідженні встановлено, що загроза передчасних пологів та гестаційний пієлонефрит супроводжуються розвитком дисбіозу піхви зі зменшення кількості або зникненням *Lactobacillus* spp. і колонізацією піхви грамнегативною кишковою мікрофлорою в патогенних концентраціях Ці порушення є причинним чинником виникнення гестаційних ускладнень.

У вагітних із загрозою передчасних пологів нормальна мікрофлора піхви – *Lactobacillus spp.* та *St. Epidermidis* – виявлена у 15,0±8,19% у низьких концентраціях $1 \times 10^{2-3}$ КУО/г. У 85,0 ± 8,19% випадків поряд з *St. epidermidis* висіювався *St. aureus* у 10,0±6,88% жінок у концентраціях 1×10^2 КУО/г, *E. coli* у 55,0±11,4% випадків, у концентраціях 1×10^4 – 1×10^6 КУО/г, *Corynebacterium pseudomonas* в 10,0±6,88% у концентраціях $1 \times 10^{2-3}$ КУО/г, *Klebsiella morgani* у 5,0±5,0% випадків у концентрації 1×10^2 КУО/г, *Enterococcus faecalis* у 25,0±9,93% вагітних у концентраціях $1 \times 10^{4-5}$ КУО/г, *Candida albicans* у 35,0±10,9% випадків у концентраціях $1 \times 10^{3-6}$ КУО/г, тобто в посівах з піхви переважала умовно-патогенна грамнегативна кишкова мікрофлора у 35,0±10,9% випадків у поєднанні з *Candida albicans*.

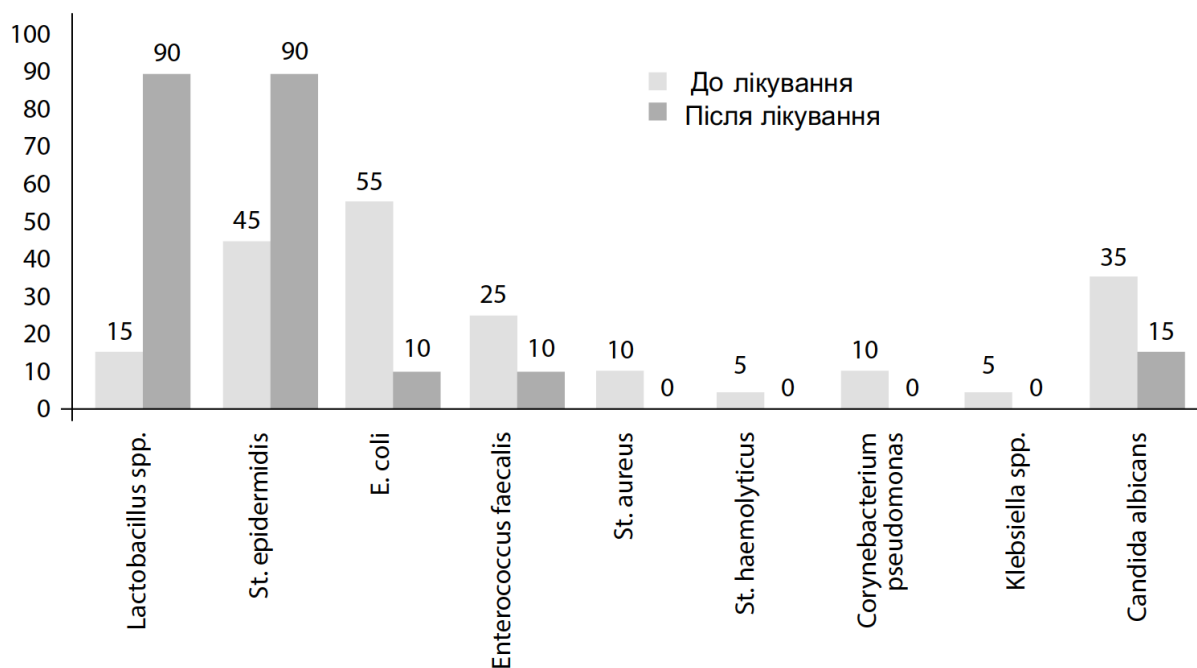
Лікування жінок із загрозою передчасних пологів проводилося відповідно до вимог діючих клінічних протоколів наказів МОЗ України. Проводився гострий токоліз внутрішньовенним введенням Гініпалу, інтравагінально призначалися мікронізовані прогестерони (лютеїну, утрожестан, ендометрин), препарати магнію (магне В6, Магнікум), есенціальні фосфоліпіди (Енерлів, Есенціалє-форте), профілактика РДС дексаметазоном/бетаметазоном, полівітаміни/мікроелементні комплекси. Для корекції дисбіозу піхви хворих вагітних було застосовано препарат Неопробіо. Результати застосування пробіотику Неопробіо у хворих вагітних показали його високу ефективність у відновленні мікробіому при піхвовому дисбіозі. Спостерігалось кількісне та якісне відновлення пулу *Lactobacillus spp.* через 10 днів лікування вагінальними свічками Неопробіо, які призначалися разом із зберігальною терапією.

У групі жінок із загрозою передчасних пологів перед випискою зі стаціонару спостерігалось покращення бактеріологічних показників мікробіому піхви. Збільшилась частота виділення *Lactobacillus spp.* до 90,0±6,88% випадків у концентраціях $1 \times 10^{5-7}$ КУО/г, збільшилась концентрація *St. epidermidis* до 1×10^4 КУО/г. Концентрація *E. coli* становила 1×10^2 КУО/г у 10,0±6,88% жінок, *Enterococcus faecalis* у 1×10^2 КУО/г також у 10,0±6,88% вагітних, *Candida albicans* – 1×10^3 КУО/г у 15,0 ± 8,19% вагітних.

У всіх жінок вагітність була доношеною, пологи своєчасними, пройшли без ускладнень і закінчилися народженням здорових дітей.

Видовий та кількісний склад мікрофлори піхви вагітних із загрозою передчасних пологів до та після лікування Неопробіо представлено на мал. 1.

У групі вагітних з гестаційним пієлонефритом у посівах сечі у 60,0±13,1% випадків висіяно *E. coli* в концентраціях 1×10^5 – 1×10^6 КУО/г, у 40,0±13,1% випадків виділено *St. haemolyticus* (гемоліз А) 1×10^3 – 1×10^5 КУО/г. З піхви найчастіше висівали ті самі мікроорганізми, що з сечі, у поєднанні з *St. epidermidis*, останній у концентраціях 1×10^2 КУО/г у 40,0±13,1% випадків. *E. coli* виділено у 53,33 ± 13,3% випадків у концентраціях 1×10^4 – 1×10^5 КУО/г, *St. haemolyticus* (гемоліз α) – у 33,33±12,6% вагітних у концентраціях 1×10^3 – 1×10^4 КУО/г. Ця грам-позитивна

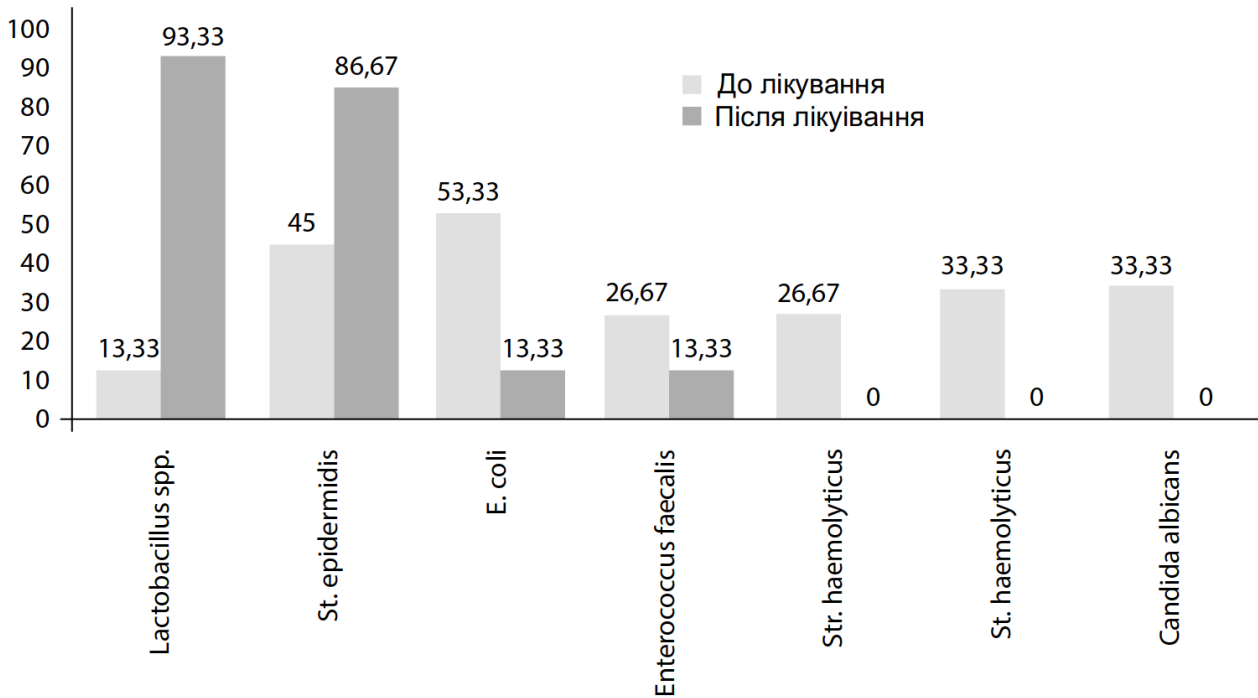


Мал. 1. Видовий та кількісний склад мікрофлори піхви вагітних із загрозою передчасних пологів до та після лікування Неопробіо, %

бактерія у низьких концентраціях може бути коменсалом органів сечовидільної системи людини, але у високих концентраціях є збудником гнійно-запальних захворювань, зокрема аеробного бактеріального вагініту. *St. haemolyticus* у здорових жінок виділяється з піхви у 5% випадків та колонізує піхву транзиторно. *Str. haemolyticus* α був виділено у 26,67+11,8% випадків у концентраціях $1 \times 10^{3-5}$ КУО/г. *Enterococcus faecalis* висіяно у 13,33+9,09% вагітних у концентрації 1×10^3 КУО/г, *Candida albicans* – у 33,33+12,6% випадків у концентраціях $1 \times 10^{4-6}$ КУО/м. *Lactobacillus spp.* виділено у 13,33+9,09% вагітних у концентрації 1×10^3 КУО/г. Мікрофлора піхви була подібна до збудників гестаційного пієлонефриту.

Лікування хворих вагітних проводилося згідно з клінічним протоколом (наказ МОЗ України № 330 від 15.06.2007 р.). Внутрішньовенно призначався цефтріаксон. Для корекції дисбіозу піхви хворих вагітних було застосовано препарат Неопробіо. Після антибіотикотерапії та лікування Неопробіо з піхви вагітних з гестаційним пієлонефритом у 93,33+6,67% випадків висіяно *Lactobacillus spp.* у концентраціях $1 \times 10^{4-8}$ КУО/г, у 50,0+11,5% випадків – у нормальних концентраціях. Була відсутня патогенна мікрофлора. *Enterococcus faecalis*, висіяно у концентрації 1×10^2 КУО/г у 13,33+9,09% вагітних, *Candida albicans* – у 20,0+10,7% вагітних у концентрації $1-2 \times 10^4$ КУО/г. У всіх жінок з гестаційним пієлонефритом вагітність завершилася сприятливо, терміновими пологами з живонародженням без ознак внутрішньоутробного інфікування новонароджених дітей.

Показники видового та кількісного складу мікробіому піхви вагітних з гестаційним пієлонефритом до і після комплексного лікування із застосуванням пробіотика Неопробіо представлено на мал. 2.



Мал. 2. Видовий та кількісний склад мікробіому піхви вагітних з гестаційним пієлонефритом до та після комплексного лікування із застосуванням пробіотика Неопробіо

Проведене дослідження показало високу клінічну ефективність пробіотика Неопробіо у відновленні мікробіому піхви вагітних жінок. Це дозволяє рекомендувати вагінальний пробіотик Неопробіо для широкого застосування у вагітних із загрозою передчасних пологів та/або з гестаційним пієлонефритом.

■ ВИСНОВКИ

1. Загроза передчасних пологів та гестаційний пієлонефрит супроводжуються розвитком дисбіозу піхви зі зменшенням кількості або зникненням *Lactobacillus spp.* та колонізацією піхви грамнегативною кишковою мікрофлорою у патогенних концентраціях або присутністю гемолітичних стафілококів та стрептококів.
2. Лікування пробіотиком Неопробіо має високу ефективність відновлення піхвового мікробіому у вагітних жінок, що дозволяє рекомендувати вагінальний пробіотик Неопробіо для широкого застосування у вагітних.

Надійшла/Received: 13.11.2018

Контакти/Contacts: yaremchukt@ukr.net

Посилання на оригінальну версію статті:

https://drive.google.com/file/d/17KMM_sf-BB5f98O4Asdwgly-aqydaCF0/view