

ВЛАГАЛИЩНАЯ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА У ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ ДО И ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

VAGINAL AND INTESTINAL MICROBIOTA IN WOMEN WITH UNDEVELOPED PREGNANCY BEFORE AND AFTER CORRECTION OF STANDARD THERAPY

**N. Ruhlyada
S. Vinnikova
L. Tsechoyeva
V. Luft
S. Doronin
A. Polyakova**

Summary. The subject of the study was 90 patients from the gynecological department No. 1 of the St. Petersburg Institute of Emergency Medicine named after I.I. Janelidze. We analyzed the medical history, interviewed and examined 50 women with undeveloped pregnancy and 40 women with progressive pregnancy. Retrospective and prospective studies of the state of the vaginal and intestinal microbiota were conducted using PCR — RV «Femoflor-16» and «Colonoflor-16» in the laboratory «Explana». Monitoring of the state of the vaginal and intestinal microbiota was carried out after 1 month. Women with undeveloped pregnancy were further subdivided into two subgroups: the first subgroup (Ia) consisted of 25 women without treatment correction, the second subgroup (Ib) consisted of 25 women with treatment correction with the addition of probiotic prebiotic and metabiotic.

The aim of the work was to assess the state of the vaginal and intestinal microbiota in women with undeveloped pregnancy before and after the correction using highly informative molecular genetic methods. As a result of the study, the following data were obtained: vaginal dysbiosis was diagnosed in 72 % of women, colon dysbiosis in 54 %, and a combination of dysbiosis of these media before the start of therapy was detected in 42 % of women with an undeveloped pregnancy. After the therapy, normocenosis occurred in 72 %, while in the Ia subgroup, vaginal normocenosis was detected in 56 %, which is 2 times lower compared to the Ib subgroup — 88%, where two-stage therapy was performed. In the Ia subgroup, colon dysbiosis was detected in 64%, which is 5 times more than in the Ib subgroup — 12 %.

Keywords: undeveloped pregnancy, dysbiosis, prebiotic, metabiotic, microbiota.

Рухляда Николай Николаевич

Д.м.н, профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
nickolasr@mail.ru

Винникова Симона Викторовна

Научный сотрудник отдела гинекологии, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт» скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
simona.vinnikova@yandex.ru

Цечоева Лейла Шахмураевна

К.м.н., заведующая гинекологическим отделением №1 ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт» скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
doctor-leila@yandex.ru

Луфт Валерий Матвеевич

Д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинического питания ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт» скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
lvmt_asper@mail.ru

Доронин Сергей Андреевич

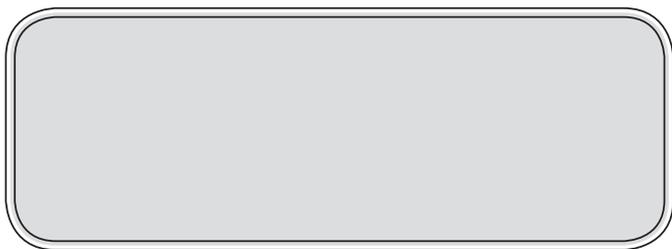
Коммерческий директор лаборатории «Explana»
s.doronin@explana.ru

Полякова Алёна Станиславовна

Ординатор, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт» скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
alyonochka998@yandex.ru

Аннотация. Предметом исследования стали 90 пациенток из гинекологического отделения № 1 СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Нами были проанализированы истории болезни, опрошены и обследованы 50 женщин с неразвивающейся беременностью и 40 женщин с прогрессирующей беременностью. Проводились ретроспективные и проспективные исследования состояния влагалищной и кишечной микробиоты с помощью ПЦР — RV «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16» в лаборатории «Explana». Контроль состояния влагалищной и кишечной микробиоты проводился через 1 месяц. Женщины с неразвивающейся беременностью были дополнительно подразделены на две подгруппы: в первой подгруппе (Ia) состоят 25 женщин без коррекции лечения, во вторую подгруппу (Ib) составили 25 женщин с проведенной коррекцией лечения с добавлением пробиотика пребиотика и метабиотика.

Целью работы была оценка состояния влагалищной и кишечной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью до и после проведенной коррекции с помощью высокоинформативных молекулярно-генетических методов. В результате исследования получены следующие данные, дисбиоз влагалища был диагностирован у 72 % женщин, дисбактериоз толстой кишки у 54 %, а сочетание дисбиозов этих сред до начала терапии выявлено у 42 % женщин с неразвивающейся беременностью. После проведенной



Введение

Неразвивающаяся беременность (НБ) является главной причиной репродуктивных потерь и ее удельный вес составляет 10–20 % [1]. В структуре выкидышей первого триместра составляет 45–88,6 % [10]. Данная патология характеризуется нежизнеспособностью плода (эмбриона); снижением сократительной способности миометрия и нарушением в системе гемостаза [6, 9]. Основными причинами развития НБ являются хромосомные aberrации (аномальный кариотип в 60–75 % случаев), гормональные нарушения 30 % и воздействие инфекционных агентов (вирусно-бактериальная флора у 52,5 % и моноинфекция у 20 %) [5, 14, 15].

В основу терапии дисбиозов входит применение разных видов антимикробных лекарств [8,16] и большинство препаратов разрешены во втором и третьем триместрах беременности. В литературе нет полноценных данных о терапии дисбиозов влагалища на ранних сроках гестации из-за недостаточности информации о безопасности этиотропных препаратов. Одновременное использование антибактериальных препаратов и пробиотиков эффективность составляет 91,0 % [7,13].

терапии нормоценоз встречался у 72 %, при этом в Ia подгруппе обнаруживали нормоценоз влагалища у 56 %, что в 2 раза ниже по сравнению со Ib подгруппой — 88 %, где была проведена двухэтапная терапия. В Ia подгруппе дисбиоз толстой кишки выявлен у 64 %, что в 5 раз больше по сравнению со Ib подгруппой — 12 %.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, дисбиоз, пребиотик, метабитик, микробиота.

Цель исследования — оценить состояние влагалищной и кишечной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью до и после проведенной коррекции с помощью высокоинформативных молекулярно-генетических методов.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения №1 в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Выполнялись ретроспективные и проспективные анализы состояния влагалищной и кишечной микробиоты у женщин (n = 90) репродуктивного возраста (средний возраст 32,6 ± 6,1 лет). Состояние влагалищной микробиоты определяли с помощью ПЦР — РВ «Фемофлор-16», кишечной «Колонофлор-16» в лаборатории «Explana».

Пациентки были распределены на 2 группы: исследовательскую и контрольную группы. В исследовательскую группу вошли женщины (n = 50) (средний возраст 32,6 ± 5,9 лет) с диагнозом неразвивающаяся беременность. Группу контроля составили 40 женщин с прогрессирующей беременностью (средний возраст 31,6 ± 6,8 лет).



Рис. 1. Состояние влагалищной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью (исследовательская группа) и с прогрессирующей беременностью (контрольная группа) до начала терапии

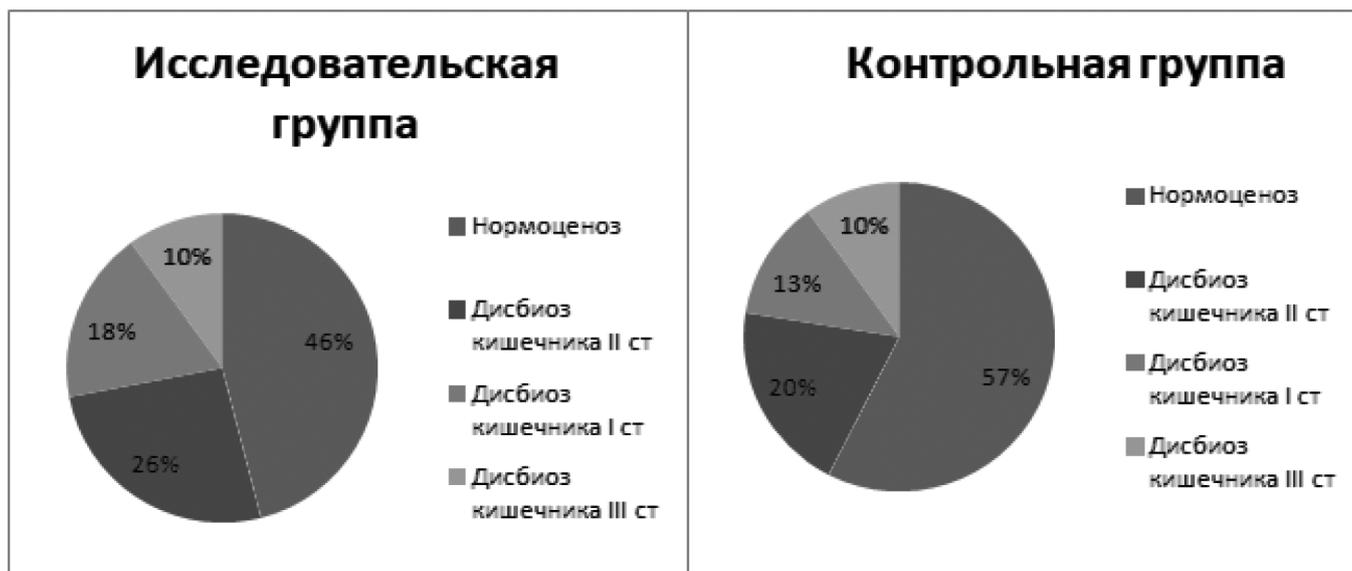


Рис. 2. Состояние кишечной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью и с прогрессирующей беременностью до начала терапии



Рис. 3. Различные состояния влагалищной и кишечной микробиоты до поведенной терапии у исследовательской и контрольной групп

Позже проводился контроль состояния влагалищной и кишечной микробиоты через 1 мес. Исследовательская группа была дополнительно подразделена на две подгруппы: в первой подгруппе (Ia) состоят 25 женщин без коррекции лечения, во вторую подгруппу (Ib) составили 25 женщин с проведенной коррекцией лечения с добавлением пробиотика («Ацидофильные лактобактерии 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг»), пребиотика («Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльчатого» 350,0 мг) и метабиотика (*L. helveticus* DSM 4183 + *E.coli* DSM 4087 + *L. acidophilus* DSM 4149 + *Enterococcus faecalis* DSM 4086 (50,0 г + 25,0 г + 12,5,0 г + 12,5,0 г)).

Результаты и обсуждение

В результате анализа состояния влагалищного содержимого до начала терапии с помощью ПЦР в режиме реального времени «Фемофлор-16» в исследовательской группе нормоценоз диагностировали у 28 % женщин, а у контрольной группы у 47,5 %. На рисунке 1 более детально представлено состояния влагалищной микробиоты до начала терапии.

При исследовании содержимого толстого кишечника дисбиозы встречались у 54 % пациенток исследовательской группы, в контрольной — 42,5 %. Что более наглядно представлено на рисунке 2.

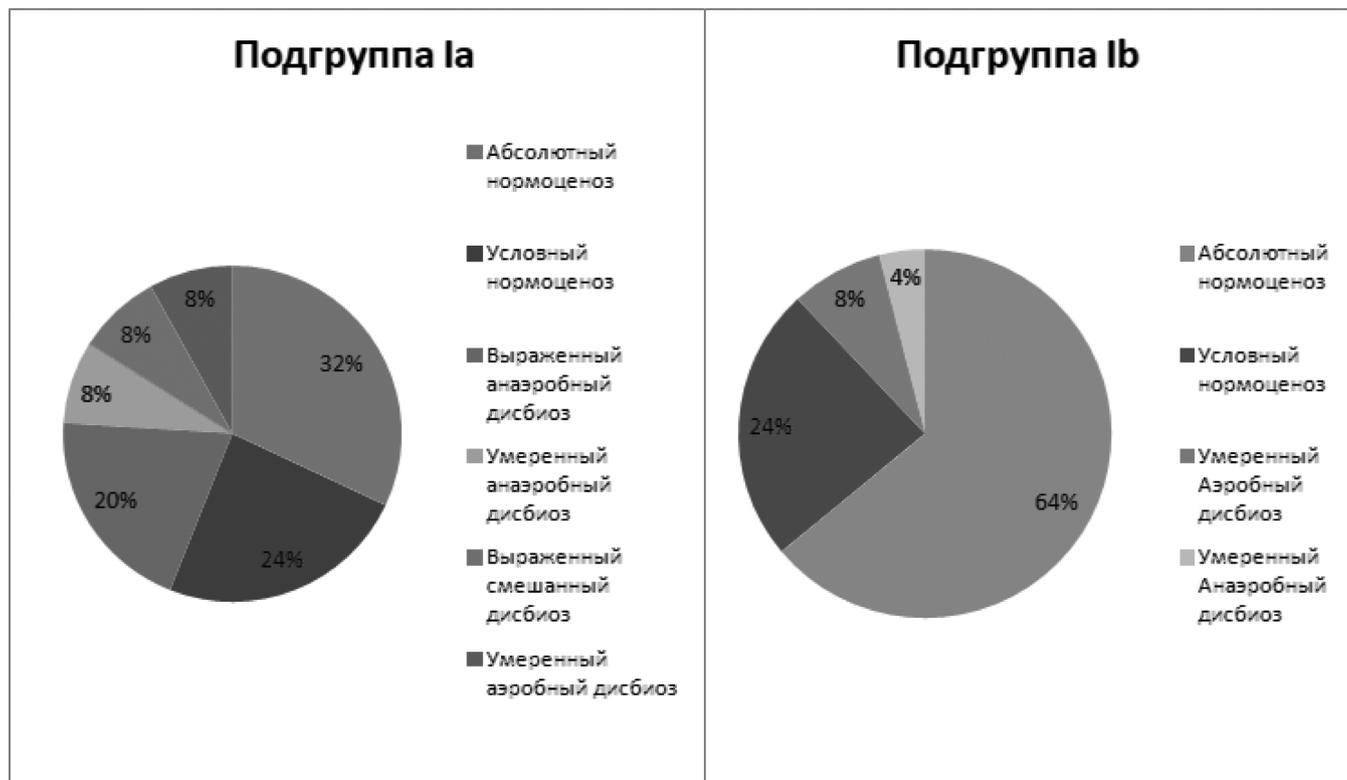


Рис. 4. Состояние влагалищной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью и с прогрессирующей беременностью после проведенной терапии

Сочетание дисбиозов влагалища и кишечника до начала терапии выявляли у 42 % женщин с неразвивающейся беременностью и у 32,5 % с прогрессирующей беременностью. Различные варианты сочетаний влагалищной и кишечной микробиоты представлено на рисунке 3.

Всем женщинам с дисбиозами влагалища была проведена стандартная терапия. Вначале применяли «Нифурател» + «Нистатин» (500,0 мг + 200,0 тыс. МЕ) по 1 таб. х 3 р/д в течение 7 дней. Далее в Ib подгруппе дополнительно (вторым этапом) был назначен пробиотик «Ацидофильные лактобактерии 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг» по 1 таб. вагинально в течение 12 дней. Через 1 мес. после проведенного лечения всем пациенткам была проведена повторная оценка состояния влагалищной микробиоты. В исследовательской группе нормоценоз наблюдался у 72 %, в контрольной — 52 % (рис. 4).

При этом в Ia подгруппе обнаруживали нормоценоз у 56 %, что в 2 раза ниже по сравнению со Ib подгруппой — 88 %, где была проведена двухэтапная терапия (рис. 5).

При выявлении дисбиоза кишечника женщинам Ib подгруппе рекомендовали пребиотик растительного происхождения и метабиотик. **L. helveticus DSM 4183 + E.coli DSM 4087 + L. acidophilus DSM 4149 +**

Enterococcus faecalis DSM 4086 назначали в дозировке 40 кап. х 3 р/д в течение 14 дней, «Экстракт плодов цитамопсиса четырехкрыльничкового» **350,0 мг** по 1 мерной ложке 1 раз в день в течение 14 дней. Через 1 мес. всем пациенткам был проведен повторный анализ состояния кишечного содержимого. Дисбиозы выявляют у 38 % пациенток исследовательской группы, у 50% контрольной (рис. 6).

В Ia подгруппе дисбиоз встречается у 64 %, что в 5 раз больше по сравнению со Ib подгруппой — 12 % (рис.7).

В ходе исследования получены различные дисбиотические изменения как стороны влагалища, так и стороны толстого кишечника. Айламазян Э. К. 2016 г. и Denney J. M. 2009 подчеркивали, что заболевания влагалища, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами оказывают значительное влияние в развитие инфекционных осложнений беременности [2,12].

По данным авторов Зайдиева З.С. и др. 2020 г., Безменко А.А. и др. 2019 г., у беременных дисбиозы влагалища обнаруживают у 37–75,6 % беременных [3,4]. Дисбиотические нарушения со стороны влагалища увеличивают риск возникновения инфекционных осложнений.

В качестве основных методов диагностики состояния микробиоты влагалища и толстой кишки, мы применяли



Рис. 5. Состояние влагалищной микрофлоры у женщин с неразвивающейся беременностью через 1 мес.:
 Ia подгруппа — после терапии «Нифурател» + «Нистатин» (500,0 мг + 200,0 тыс. МЕ);
 Ib подгруппа — после проведенной двухэтапной терапии

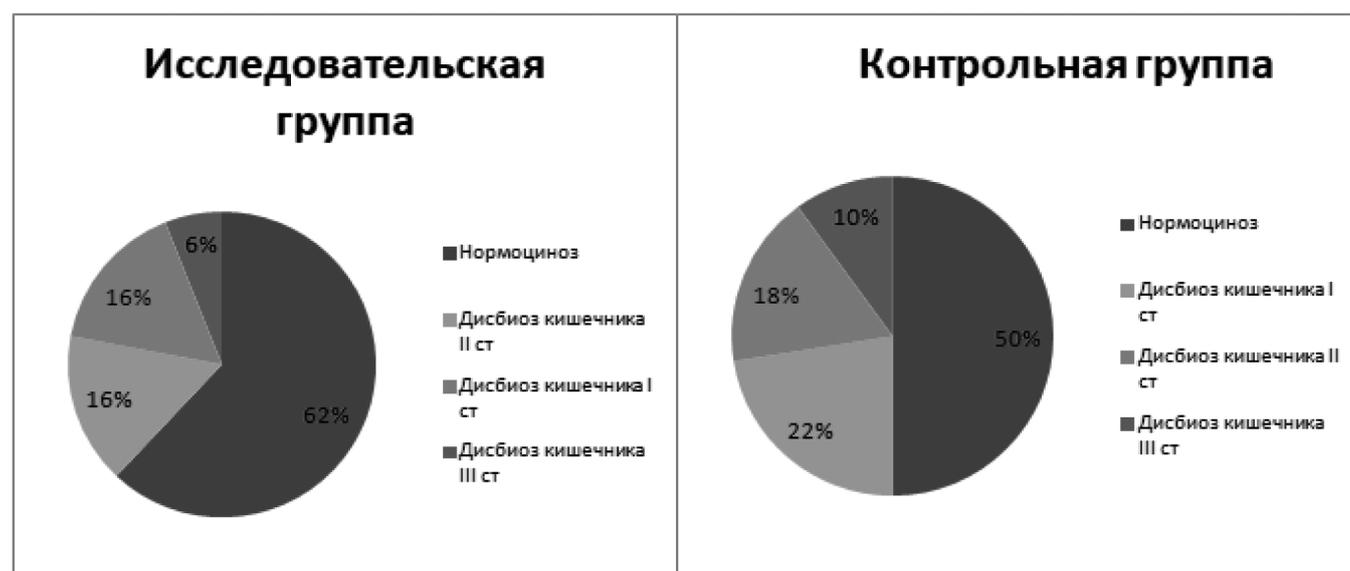


Рис. 6. Состояние кишечной микрофлоры у женщин с неразвивающейся беременностью и с прогрессирующей беременностью после терапии

ПЦР — РВ «Фемофлор-16» и «Колонофлор -16». Данные методы позволяют в достаточной мере в короткие сроки получить полную качественную и количественную характеристику вагинального и кишечного микробиоценозов. Одновременно происходит индексация до 25 труднокультивируемых микроорганизмов в исследуемых средах. Обладают высокой чувствительностью и специфичностью. С помощью данных методов исследования можно определить этиологическую причину дисбиотических нарушений, степень выраженности процесса, оценить эффективность проводимой терапии и результатов лечения. Ришук С.В. и др. 2014 подтверждают, что

полимеразно-цепные реакции можно применять в качестве альтернативы бактериологического метода исследования [10].

Выводы

Полимеразно-цепные реакции в режиме реального времени позволили в короткие сроки исследовать состояние микрофлоры влагалища и толстой кишки. Дисбиотические нарушения влагалища обнаружены у 72 % женщин, из них чаще встречаются выраженный анаэробный дисбиоз — 32 % и умеренный анаэробный дисбиоз — 32 %.

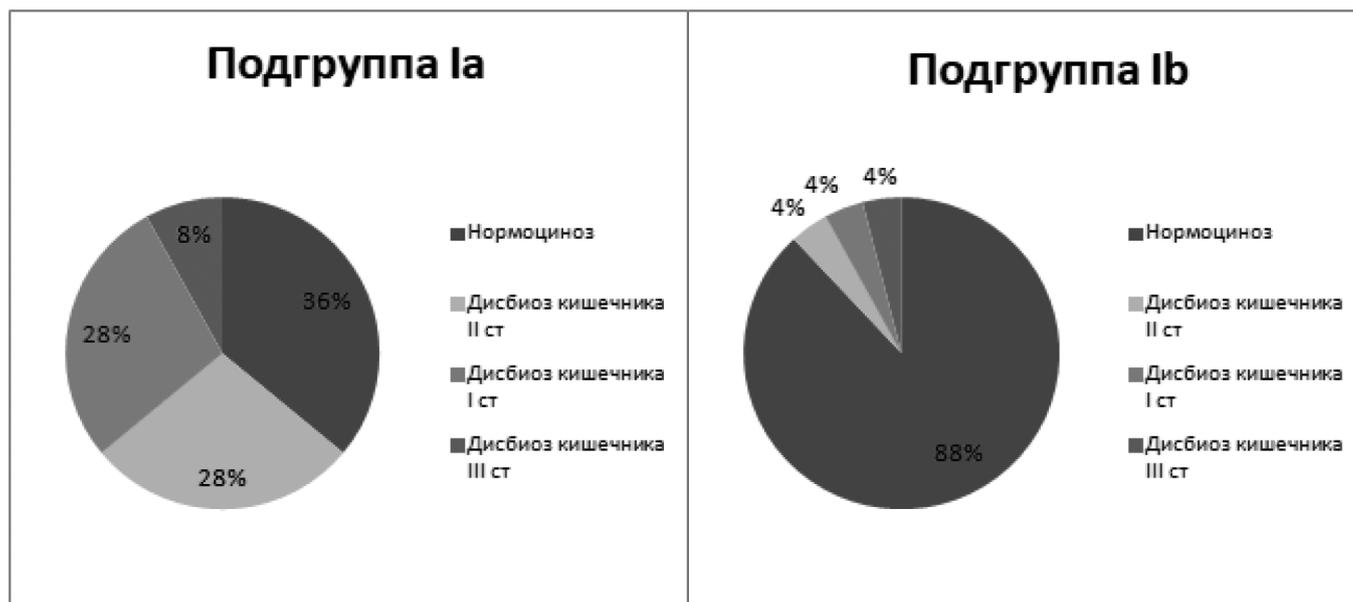


Рис. 7. Состояние кишечной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью через 1 мес.:
Ia подгруппа — без применения пребиотиков;

Ib подгруппа — после назначения **L. helveticus DSM 4183 + E. coli DSM 4087 + L. acidophilus DSM 4149 + Enterococcus faecalis DSM 4086** и «Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльчатого»

оз — 24 %. Дисбактериоз толстой кишки выявлен у 54%. При этом сочетания дисбиоз влагалища и толстой кишки диагностированы у 42 %.

Применение двухэтапной схемы лечения доказало свою эффективность. Мы получили положительные результаты у 88 % нормоценоз был как вагинальной среде, так и в кишечной.

ЛИТЕРАТУРА

- Агаркова, И.А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование / И.А. Агаркова // Медицинский альманах № 4 (13) ноябрь 2010 — с. 82–88.
- Айламазян, Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности / Э.К. Айламазян, Е.В. Шипицына, А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней, 2016 г., Том LXV, выпуск 4 С. 6–14.
- Безменко, А.А. Состояние микробиоценозов влагалища и кишечника у беременных / А.А. Безменко, Н.Д. Садовая // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 6. — С. 29–36.
- Зайдиева, З.С. Особенности микробиоты влагалища и пути коррекции ее нарушений при доношенной беременности / З.С. Зайдиева, М.К. Меджидова // Медицинский совет. — 2020. — № 3. — С. 38–43. — DOI 10.21518/2079-701X-2020— 3-38-43.
- Заякин, В.А. Плацентарное ложе матки при неразвивающейся беременности. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Заякин В.А. — 2004.
- Основы ультразвуковой фетометрии: Практическое пособие для врачей / А.Ю. Блинов, М.В. Медведев. М.: Реал Тайм, 2012 — 136 с.
- Карапетян, Т.Э. Бактериальный вагиноз в первом триместре беременности / Т.Э. Карапетян, А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Медицинский совет. — 2015. — № 20. — С. 68–71. — EDN TKLA0Z.
- Кира, Е.Ф. Обзор международных и российских научных данных об использовании Полижинакса для лечения и профилактики неспецифического (аэробного), кандидозного и смешанного вагинитов / Е.Ф. Кира, А.М. Савичева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2018. — Т. 18. — № 2. — С. 52–64.
- Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / А.М. Радзинский, С.А. Макцелова и др. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015—48 с.
- Рищук, С.В. Эндогенная микробиота влагалища и ее нарушение. Диагностика и принципы коррекции / С.В. Рищук, А.А. Малышева // Terra Medica. — 2014. — Т. 2. — С. 9–21.
- Сарбаева, Н.Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами / Н.Н. Сарбаева, Ю.В. Пономарева, М.Н. Миллякова // Гены & Клетки, 2016. № 1. С. 9–17.
- Denney JM, Culhane JF. Bacterial vaginosis: a problematic infection from both a perinatal and neonatal perspective. Semin Fetal Neonatal Med. 2009;14(4):200-3. doi: 10.1016/j.siny.2009.01.008

13. Doubilet P.M. et al. Editor Diagnostic Criteria for Nonviable Pregnancy Early in the First Trimester For the Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy // NEJM. 2013 Vol. 369 P. 14439.
14. Sugiura-Ogasawara M. et al. Abnormal Embryonic Karyotype is the Most Frequent Cause of Recurrent Miscarriage // Hum. Reprod. 2012 Vol. 27 (8). P. 2297–2302. [PMID: 22661547].
15. Suzumori N., Sugiura-Ogasawara M. Genetic factors as a cause of miscarriage // Curr. Med. Chem. 2010 Vol. 17 (29). P. 3431–3437. [PMID: 20712563].
16. Tansarli GS, Kostaras EK, Athanasiou S, Falagas ME. Prevalence and treatment of aerobic vaginitis among non-pregnant women: evaluation of the evidence for an underestimated clinical entity. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013;32(8):977-84. doi: 10.1007/s10096— 013-1846-4.

© Рухляда Николай Николаевич (nickolasr@mail.ru); Винникова Симона Викторовна (simona.vinnikova@yandex.ru);
Цечоева Лейла Шахмурзаевна (doctor-leila@yandex.ru); Луфт Валерий Матвеевич (lvm_aspep@mail.ru);
Доронин Сергей Андреевич (s.doronin@explana.ru); Полякова Алёна Станиславовна (alyonochka998@yandex.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»