

На правах рукописи

Аракелян Вергуш Феликсовна

ОСОБЕННОСТИ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА
ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА

2015

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии медицинского института РУДН,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Виктор Евсеевич Радзинский

Официальные оппоненты:

академик РАЕН, профессор кафедры акушерства
и гинекологии ГБОУ ВПО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Петр Михайлович Самчук

ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО

"Московский областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии",
доктор медицинских наук

Игорь Олегович Шугинин

Ведущая организация: ГБОУ ВПО "Московский медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (127473, г. Москва, ул.Делегатская, д.20, стр.1).

Защита диссертации состоится «___» сентября 2015г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6.

С диссертационной работой можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат размещен на сайте www.rudn.ru «__» _____ 2015г.

Автореферат разослан «___» июля 2015г.

Ученый секретарь

кандидат медицинских наук

Марина Георгиевна Лебедева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема преждевременных родов остается приоритетной для мирового и отечественного акушерства, поскольку именно недоношенные дети определяют уровень перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости (Радзинский В.Е., 2011; Костин И.Н., 2012). При преждевременных родах мертворождаемость в 8-13 раз выше, чем при своевременных. Дети, рожденные с массой тела менее 1500 г, в 200 раз чаще умирают, а если выживают, то в 10 раз чаще имеют неврологические и соматические осложнения, чем дети, рожденные с массой тела более 2500 г (Серов В.Н., Сухорукова О.И., 2014).

В среднем частота преждевременных родов в развитых странах составляет 5-9%, а неонатальная смертность при этом - 28% (Menon R., 2012). Угрожающие преждевременные роды остаются одной из основных причин госпитализации беременных, достигая 30% всех поводов для стационарного лечения. Несмотря на совершенствование знаний о причинах и механизмах преждевременных родов, а также принятие своевременных превентивных мер, ежегодно в мире рождается 15 млн недоношенных детей (Nour N.M., 2012).

Упредительная стратегия – главная задача акушеров при малейшем подозрении на досрочное завершение беременности после 22 недель. Согласно современным представлениям, основными причинами преждевременных родов являются инфекция, преждевременное излитие околоплодных вод и истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), при этом, по мнению многих авторов, в основе большинства родов, произошедших ранее физиологического срока, прямо или опосредованно лежит инфекционный процесс (Руднева О.Д., 2013; Радзинский В.Е., 2014).

На фоне существующей параллели между нарушениями вагинальной экосистемы и осложнениями гестации с позиций улучшения перинатальных исходов вполне обоснованно выглядит тактика поддержания и восстановления нормоценоза влагалища до зачатия и во время беременности (Хамошина М.Б. и соавт., 2012). Однако, несмотря на кажущуюся очевидность поддержания

нормоценоза влагалища как одной из превентивных методик в профилактике недонашивания, в настоящее время нет четкого понимания, какие изменения биоценоза влагалища в динамике беременности допустимы, а что - уже предиктор бактериального вагиноза (БВ) и вагинита. Наряду с клинической целесообразностью терапии нарушений биоценоза половых путей у беременных, ряд ее аспектов остаются предметом дискуссии - какая технология предпочтительна, в какие сроки она оптимальна для профилактики преждевременных родов, и что предпринимать при рецидивирующем течении дисбиозов половых путей у беременных с угрозой преждевременных родов?

Все эти вопросы в современном акушерстве не имеют однозначных ответов, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: определить возможность улучшения исходов беременности и родов путем снижения частоты дисбиозов половых путей как одного из факторов повышенного риска преждевременных родов.

Задачи исследования:

1. оценить биоценозы половых путей беременных при угрожающих преждевременных родах;
2. выявить инфекционные агенты наиболее значимые в реализации инфекционно-воспалительных заболеваний при преждевременных родах;
3. определить роль изменений биоценоза в генезе преждевременных родов при целом плодном пузыре и досрочном излитии околоплодных вод;
4. определить взаимосвязь между нарушенным биоценозом влагалища и инфекционно детерминированными осложнениями беременности, родов и пuerперия при преждевременных родах;
5. проанализировать эффективность современных технологий коррекции биоценоза влагалища у беременных с угрожающими преждевременными родами.

Научная новизна. На основании результатов исследования расширены представления о патогенезе преждевременных родов в разные сроки гестации, дополнены существующие теоретические положения о роли

уреамикоплазменной инфекции при беременности. Впервые проведена сравнительная оценка эффективности коррекции биоценоза половых путей у женщин с угрожающими преждевременными родами в разные сроки гестации, установлено, что коррекция нарушений биоценоза половых путей в сроки 22-25 недель гестации и более не влияет на частоту преждевременных родов.

Практическая значимость. Определена информативность различных методов исследования (цервикометрия, определение кислотности, микроскопии отделяемого влагалища) в прогнозе сценариев течения беременности при угрожающих преждевременных родах в сроки гестации 22-34 недели. Выявлены наиболее значимые инфекционные агенты, обнаруживаемые при угрозе преждевременных родов в 22-34 недели. Обоснована рациональная коррекция нарушений биоценоза половых путей у беременных группы высокого риска по недонашиванию. Доказано, что длительное пролонгирование беременности на фоне превентивной антибактериальной терапии с учетом антибиотикограммы не влияет на частоту инфекционно-воспалительных осложнений со стороны матери.

Методология и методы исследования. Исследование выполнено в 2011-2014гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН (зав. кафедрой - засл. деятель науки РФ, проф. Радзинский В.Е.) - ГБУЗ «Родильный дом №25» (гл. врач – к.м.н. Оленева М.А.), с 01.03.2014г. - акушерском филиале №1 ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» ДЗ г. Москвы (гл. врач - Свет А.В.).

Для выполнения задач исследования был проведен проспективный анализ 323 историй беременности и родов женщин с угрожающими преждевременными родами (МКБ X – О 60). В зависимости от гестационного срока все беременные были разделены на три когорты. В зависимости от состояния биоценоза влагалища когорты, в свою очередь, были стратифицированы на три группы: нормоценоз, БВ, вагинит (Рисунок 1).

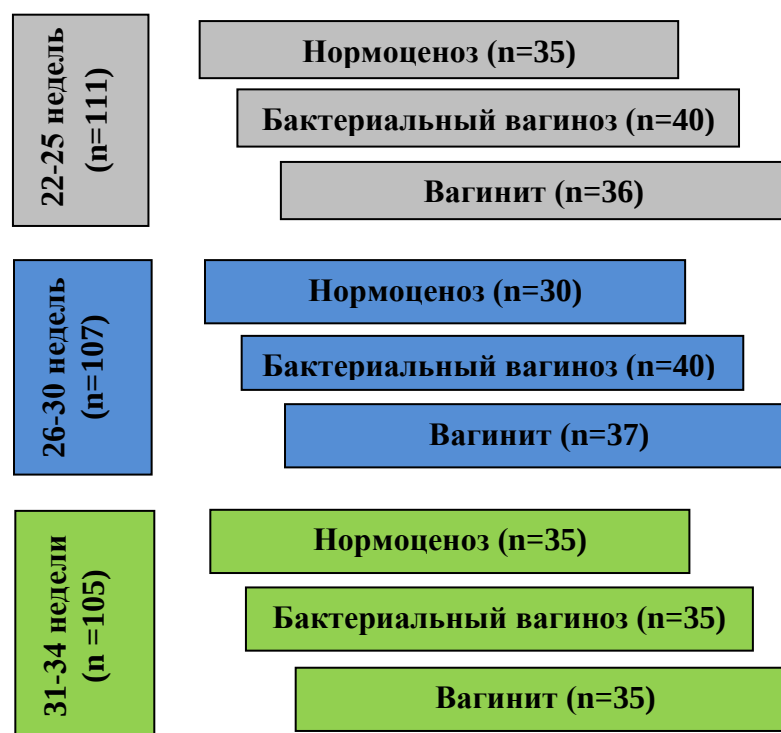


Рисунок 1. Распределение обследованных женщин по группам.

Критериями включения беременных с угрозой преждевременных родов в исследование явились: одноплодная беременность, отсутствие тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, головное предлежание, информированное добровольное согласие на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий. Критериями исключения служили: многоплодная беременность, шейный серкляж, преэклампсия, врожденные пороки развития плода во время данной беременности.

Данные для клинико-статистического анализа были получены путем выкопировки из первичной медицинской документации (история родов форма №096/у). Все беременные были 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)»».

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили на аппарате «Aloca SSD-1400» (Япония), использовали трансабдоминальный (3,5МГц) датчик, позволяющий проводить сканирование в В- и М-режимах, имеющий функции непрерывного и импульсного доплера, цветового и энергетического

картирования. Ультразвуковую цервикометрию осуществляли с использованием трансвагинального датчика. Критериями истмико-цервикальной недостаточности считали: укорочение длины шейки матки 25 мм и менее, V-образную деформацию внутреннего зева шейки матки, а также ширину цервикального канала 1 см и более.

Определение pH отделяемого влагалища осуществляли с помощью индикаторных тест-полосок для определения pH вагинальной жидкости «Кольпо-Тест pH» (Биосенсор АН, Россия).

Бактериоскопию выполняли световым микроскопом с использованием иммерсионной системы. Для верификации БВ использовали критерии Амсея (Amsel R. et al., 1983) и Ньюджента (Nugent R.P. et al., 1991).

Для бактериологического исследования материал, полученный из цервикального канала и заднего свода наносили на половину чашки Петри с 5% кровяным агаром, затем производили посев тампоном в 1% сахарный бульон. Посевы инкубировали при температуре 37°C, просматривали их ежедневно. Отрицательным считали результат исследования при отсутствии роста на всех питательных средах в течение 72 часов. Диагностически значимыми считали титры 1×10^5 и более.

Для выявления *C. trachomatis*, *U. urealiticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *G. vaginalis* использовали метод амплификации нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Забор материала, транспортировку и хранение проводили в соответствии с «Методическими рекомендациями по взятию, транспортировке, хранению и пробоподготовке биологического материала для ПЦР-диагностики», подготовленными ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (Москва, 2003).

Всем беременным с угрожающими преждевременными родами при поступлении в стационар с целью максимального продления гестационного срока проводили терапию, которая подразумевала: лечебно-охранительный режим; диету с аггравацией белка с включением продуктов, нормализующих работу желудочно-кишечного тракта (кисломолочные продукты, клетчатка);

антенатальную токолитическую терапию (острый токолиз), назначаемую с позиций доказательной медицины с обязательной профилактикой респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода. Острый токолиз включал применение нифедипина (блокатор кальциевых каналов) 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 назначали нифедипин в дозе 5 мг через 6 часов до срока 34 недели или микронизированный прогестерон 200 мг интравагинально. Профилактику РДС плода проводили бетаметазоном (2 дозы по 12 мг через 24 часа); нормализацию биоценоза половых путей, в том числе по показаниям антибактериальную терапию с учетом антибиотикограммы и дотацию лактобактерий (при БВ: клиндамицин по 100 мг один раз в день семь дней интравагинально, затем интравагинально введение лиофилизированной культуры лактобактерий *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* 341мг*, что соответствует содержанию жизнеспособных лактобактерий не менее 1×10^8 КОЕ (Besins Healthcare SA, Бельгия) по одной капсуле 14 дней; при вагините - антибактериальный препарат с учетом антибиотикограммы + интравагинально введение лиофилизированной культуры лактобактерий *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* 341мг*, что соответствует содержанию жизнеспособных лактобактерий не менее 1×10^8 КОЕ (Besins Healthcare SA, Бельгия) по одной капсуле 14 дней.

У беременных с целым плодным пузырем, наряду токолитической терапией, коррекцией нарушений биоценоза половых путей, после взятия материала для бактериологического исследования из цервикального канала и влагалища до получения результатов назначали эмпирически амоксиклав 1,2 г капельно на 200,0 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 5 дней на фоне эубиотиков. После получения результатов посева проводили замену антибиотика, соответственно результатам антибиотикограммы.

Для создания базы и статистической обработки данных использовали программу STATISTICA for Windows v.6.0. Применяли методы описательной

статистики. Достоверность различий между сравниваемыми показателями оценивали непараметрическими критериями Вилкоксона-Манна-Уитни для несвязанных совокупностей, методами вариационной статистики с помощью критериев Стьюдента (t) и χ^2 . Различия признавали достоверными при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Дисбиоз половых путей беременных, ассоциированный с такими инфектами, как *U. urealyticum*, *M. hominis* и *M. genitalium*, вне зависимости от их титра, и бактериями семейства *Enterobacteriaceae* в диагностически значимых титрах, является той инфекционной составляющей, которая увеличивает вероятность преждевременных родов, прежде всего у беременных группы риска по недонашиванию и с угрожающими преждевременными родами.
2. Досрочное прерывание беременности (невынашивание, недонашивание) обусловлено не только инфекционной составляющей, но и клинико-биологическими особенностями организма: толстокишечный стаз во время настоящей беременности (74,3%), анемия (52%), болезни мочеполовой системы (31,9%); табакокурение до (38,4%) и во время беременности (25,4%); доброкачественные заболевания шейки матки (53,2%), в том числе после конизации; повторные беременности: преждевременные роды (73,7%) и искусственные аборты (32,9%) в анамнезе; короткий интергенетический интервал (до одного года - 56,6%, от одного года до двух лет - 43,4%).
3. Коррекция биоценоза половых путей, включающая антибактериальную терапию и дотацию лактобактерий, целесообразна во все сроки гестации, однако восстановление биоценоза влагалища в сроки свыше 22-25 недель беременности не способствует снижению частоты недонашивания.

Апробация работы, внедрение результатов исследования и личный вклад автора. Данная работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в

современных экологических и социально-экономических условиях», номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712.

Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации внедрены в практическую работу акушерского филиала №1 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова» ДЗ г. Москвы (гл. врач - Свет А.В.), в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР МИ РУДН. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы - 100%. Все научные положения, представленные в работе, автором получены лично. По материалам диссертации опубликовано 3 печатные работы, из них 2 - в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, которые содержат результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы (139 страниц). Диссертация иллюстрирована 26 таблицами, 22 рисунками. Указатель литературы включает 132 печатных источника, из них 31 - на русском, 101 - на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Результаты исследования и их обсуждение. Клинико-статистический анализ анамнеза беременных с угрозой преждевременных родов показал сопоставимость когорт по основным анализируемым параметрам. Установлено, что для этих беременных характерны: возраст моложе 20 лет (20,4%) и старше 30 лет (33,7%); отсутствие социальной занятости (не работают - 34,1%); сопутствующие экстрагенитальные заболевания - анемия (52,0%), заболевания мочевыделительной системы (31,9%); толстокишечный стаз во время настоящей беременности (74,3%); табакокурение до (38,4%) и во время беременности (25,4%); сопутствующие гинекологические заболевания - доброкачественные заболевания шейки матки (53,2%), которые у каждой

второй (24,7%) были пролечены ранее с использованием метода радиоволновой эксцизии; воспалительные заболевания матки и придатков (28,8%); индуцированная беременность (применение ВРТ) - у 84% пациенток с ранее диагностированным бесплодием (7,7%); преждевременные роды в анамнезе (73,7%), искусственный аборт в анамнезе (32,9%); короткий интергенетический интервал (до одного года - 56,6%, от одного года до двух лет - 43,4%); угроза прерывания беременности в ранние сроки (72,7%).

Возраст обследованных женщин колебался в диапазоне от 18 до 43 лет, без межгрупповых различий ($p > 0,05$). Средний возраст составил $27,2 \pm 4,9$ года. Каждая четвертая (24,4%) была в возрасте 21-25 лет, каждая пятая (20,4%) - моложе 20 лет, либо в возрастной группе 25-30 лет (21,5%), каждая третья (33,7%) оказалась старше 30 лет, в том числе 16,4% - старше 35 лет. Полученные данные созвучны результатам исследования А.И. Чотчаевой (2013), но противоречат мнению Laoraiboon M. et al. (2014), считающих, что возраст матери старше 35 лет увеличивает риск недонашивания.

Беременные с угрожающими преждевременными родами оказались соматически отягощены, что соответствует данным ряда авторов (Тамаркин М.Б., 2012; Шишкин Е.А., 2013). Среди экстрагенитальных заболеваний лидирующие позиции занимали анемия (52,0%), заболевания мочевыделительной системы (31,9%) и органов пищеварения (21,4%). Анемия была диагностирована с одинаковой частотой во всех когортах и группах - у каждой второй ($p > 0,1$). Полученные результаты подтверждают данные ВОЗ (2014), указывающие на анемию как фактор риска преждевременных родов, особенно в экономически слаборазвитых странах (Morisaki N. et al., 2014).

Болезни мочеполовой системы (хронический пиелонефрит, хронический цистит) диагностированы у каждой третьей (31,9%). Установлена достоверно более высокая их частота ($p < 0,05$) в I и II когорте у беременных с вагинитом (41,7% и 40,5% соответственно) при сравнении с беременными с нормоценозом и БВ. Это подтверждает точку зрения М.Б. Тамаркина (2012), Е.Х. Тажетдинова (2014), считающих, что хронические воспалительные заболевания почек и

мочевыводящих путей являются факторами риска преждевременных родов. Очевидно, что длительная персистенция условно-патогенной и/или патогенной микрофлоры в мочевыводящих путях создает предпосылки к развитию воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Формируется хронический, как правило, аутоиммунный, воспалительный процесс как в цервикальном канале, так и в эндометрии. На фоне персистирующего цервицита и/или эндометрита происходит неадекватная имплантация плодного яйца и нарушается дальнейшее его развитие (Радзинский В.Е., 2011).

Три четверти женщин (74,3%) указали на толстокишечный стаз во время настоящей беременности. Мы полностью согласны с бытующим мнением, что запоры при беременности (страдают до 95% женщин) приводят к нарушению микробиома, причем под ударом оказывается не только пищеварительный тракт, но и расположенный по соседству биотоп репродуктивной системы. В 65-80% наблюдений хроническая констипация неминуемо вызывает резкое обеднение влагалищной лакто- и бифидофлоры (Jewell D.G., Young G., 2011).

Проведенный анализ показал, что до беременности курили 38,4% женщин, из них лишь каждая третья (33,9%) с наступлением беременности отказалась от данной привычки. Во время беременности курили 25,4% обследованных. По данным A. Flower et al. (2013), если бы все женщины планировали свою беременность и не курили во время беременности, это позволило бы избежать 30% рождений детей с низкой массой тела и 14% преждевременных родов.

В структуре гинекологических заболеваний преобладали доброкачественные заболевания шейки матки (53,2%), 24,7% обследованных беременных указали на радиоволновую конизацию шейки матки в анамнезе.

В ходе исследования установлено, что лишь у 29,4% женщин беременность была первой, без различий между группами ($p > 0,05$). У 66,7% повторнобеременных отмечены роды в анамнезе. Следует подчеркнуть, что лишь у каждой четвертой повторнородящей (26,3%) роды были своевременными, у остальных 73,7% в анамнезе выявлены преждевременные

роды, что соответствует существующим представлениям о факторах риска недонашивания (Шишкин Е.А., 2013; Тажетдинов Е.Х., 2014).

Более чем у половины повторнобеременных (56,6%) данная беременность наступила в течение года после завершения предыдущей. У 84,5% из них предыдущая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем или искусственным абортom. У 43,4% обследованных данная беременность наступила спустя год и более после предыдущей - в среднем интергенетический интервал у этих женщин составил $1,4 \pm 0,3$ года ($p > 0,05$).

УЗИ выявило у 6,2% беременных признаки задержки роста плода (ЗРП), с достоверным преобладанием в его структуре ЗРП I степени (80%), что не отличается от популяционных показателей (Оразмурадов А.А., 2012). Установлено, что в сроки гестации 31-34 недели ЗРП чаще наблюдается у беременных с нарушениями биоценоза влагалища: 14,3% - при БВ и 17,1% - при вагините, в то время как при нормоценозе - 8,6% ($p < 0,05$).

Анализ результатов ультразвуковой цервикометрии позволил установить, что средняя длина шейки матки по когортам составляет соответственно $41,3 \pm 8,6$ мм, $37,2 \pm 8,5$ мм и $26,7 \pm 7,3$ мм. Укорочение шейки матки достоверно чаще ($p < 0,05$) было диагностировано во II и III когортах (9,0%, 42,9% и 57,1% соответственно). Сравнивая группы внутри когорт, мы обнаружили, что укорочение шейки матки менее 25 мм более характерно для беременных с нарушениями биоценоза влагалища. В I когорте «короткая» шейка матки была выявлена у 12,5% беременных с БВ и у 8,3% - с вагинитом, (при нормоценозе - 5,7%, $p < 0,05$). Похожая картина прослеживалась и во II и III когортах: доля беременных с «короткой» шейкой матки при вагините и БВ была соответственно в 1,6-1,9 раза выше, чем при нормоценозе ($p < 0,05$).

V-образная деформация внутреннего зева шейки матки была диагностирована практически у каждой четвертой (23,8%). Установлено, что с увеличением гестационного срока частота выявления этого признака возрастает: в 22-25 недель - 3,6% беременных, в 26-30 недель - 27,1%, в 31-34 недели - 41,9% ($p < 0,05$). В-дальнейшем ретроспективный анализ исходов

родов показал, что все случаи недонашивания имели место у беременных с V-образной деформацией внутреннего зева. Очевидно, что реализация ИЦН зависит не только от анатомических особенностей шейки матки у беременной, но и обусловлена такой составляющей, как «цервико-вагинальная инфекция» (Алеев И.А, 2011; Радзинский В.Е., 2013; Khamoshina M.B. et al., 2010).

Анализ результатов бактериологического исследования отделяемого влагалища и цервикального канала показал, что из 323 обследованных женщин рост бактерий в диагностически значимых титрах выявлен у 132 (40,9%), у остальных 59,1% посевы были стерильными. Рост бактерий в диагностически значимых титрах чаще ($p < 0,05$) отмечали у беременных III когорты (32,4%, 36,4% и 54,3% соответственно). Посев из цервикального канала позволил выявить рост бактерий у 50,5% беременных, то есть обсемененность его была выше по сравнению с таковой во влагалище ($p > 0,05$). Вероятно, это обусловлено наступлением беременности на фоне персистенции условно-патогенных инфектов или абсолютных патогенов в цервикальном канале (выявленных или не обнаруженных на этапе преконцепции). Столь высокая обсемененность половых путей беременных условно-патогенной и патогенной бактериальной микрофлорой является фактором высокого риска преждевременных родов в 22-34 недели, что созвучно мнению ряда отечественных и зарубежных исследователей (Радзинский В.Е., 2013; Romero R. et al., 2014; Petit E. et al., 2012;).

Исследование зависимости роста бактерий от состояния биоценоза половых путей показало, что львиная доля наблюдений выявления патогенной флоры в диагностически значимых титрах приходилась на группы беременных с вагинитом и БВ вне зависимости от срока гестации. Среди беременных с нормоценозом рост патогенной флоры в диагностически значимых титрах отмечен во всех когортах, однако в III когорте - достоверно ($p < 0,05$) чаще (соответственно 14,3%, 10,0% и 31,4%). *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *C. trachomatis*, выявленные у 26,9% беременных, в I когорте обнаруживались чаще ($p < 0,05$), чем во II и III (34,2%, 25,2% и 20,9%

соответственно). Первое место в их структуре принадлежало *U. urealyticum* (41,4%), второе - *M. hominis* (29,9%), третье - *M. genitalium* (24,1%). Хламидийная инфекция диагностирована у 5,7% беременных. Полученные результаты не противоречат данным E. Petit et al. (2012), которые отмечают, что наиболее часто в амниотической жидкости у беременных с недонашиванием обнаруживаются уреамикоплазменные инфекции, *E.coli*, *G.vaginalis* и стрептококк.

U. urealyticum, *M. hominis* и *M. genitalium* достоверно чаще ($p < 0,05$) были обнаружены нами у беременных с БВ. Споры вокруг роли уреамикоплазменных инфектов в генезе недонашивания не прекращаются до настоящего времени. Наше исследование показало, что выявление *U.urealyticum*, *M. hominis* и *M. genitalium* у беременных с нормоценозом не оказывает влияния на частоту недонашивания, в то время как их персистенция в половых путях беременных при БВ является неблагоприятным маркером риска недонашивания. БВ, очевидно, является своеобразным ключом, открывающим путь к восходящему инфицированию. Снижение пула лактобактерий влечет за собой подселение патогенной флоры, которая может существовать в щелочной влажной среде (Радзинский В.Е., 2011; Хамошина М.Б. и соавт., 2012).

Снижение частоты преждевременных родов и осложнений пуэрперия инфекционно-воспалительного генеза при досрочном родоразрешении немыслимо без решения вопросов целесообразности антибактериальной терапии, а также стандартизации показаний к назначению противомикробных средств и нормализации микрофлоры половых путей у пациенток группы риска по недонашиванию (Радзинский В.Е. и соавт., 2015).

Нами проанализированы особенности течения беременности, осложненной **угрозой недонашивания в 22-25 недель**. У всех 111 беременных женщин I когорты при поступлении в стационар плодный пузырь был цел. На фоне проводимой терапии беременность удалось пролонгировать в 96,4% наблюдениях; у 4 женщин (3,6%, из них 3 - с БВ и 1 - с

вагинитом), произошли преждевременные роды. Средний срок прерывания беременности составил $23,3 \pm 0,4$ недели. В-дальнейшем, у половины (49,5%) из 107 оставшихся беременных клинические проявления угрозы недонашивания сохранялись.

Нами не выявлено различий в частоте повторных госпитализаций с угрозой недонашивания, в зависимости от характера получаемой терапии ($p > 0,05$). Напротив, прослеживалась незначительная тенденция к увеличению частоты повторной госпитализации после коррекции нарушений биоценоза половых путей. Так, среди беременных, получавших при первой госпитализации только токолитическую терапию, угроза преждевременных родов в 22-25 недель гестации диагностирована в 46,9% наблюдениях, а среди пациенток, получавших, наряду с токолитиками, антибактериальную терапию с коррекцией дисбиоза половых путей, - у 53,7%.

Практически у каждой четвертой (24,5%) беременной при повторной госпитализации с угрозой преждевременных родов был выявлен нормоценоз. У 74,5% повторно госпитализированных диагностирован дисбиоз половых путей (у 41,5% - БВ; у 33,9% - вагинит). Динамическое измерение pH влагалища показало, что среди беременных, получавших только токолитическую терапию, у 41,9% кислотность влагалища составила 4-4,4, pH в пределах 4,5-4,9 выявлен у каждой третьей (32,2%), pH 5,0 и более - у каждой четвертой (25,8%). Иную картину наблюдали среди женщин, получавших, наряду с токолитиками, и антибактериальную терапию, - ни у одной повторно поступившей беременной ($n=22$) не было выявлено pH, равного 4-4,4. У всех беременных, поступивших повторно с угрожающими преждевременными родами, несмотря на ранее проведенную коррекцию дисбиоза половых путей, pH превышал 4,5, то есть, имел место рецидив БВ или вагинита, что не противоречит данным А.И. Чотчаевой (2013).

Сопоставление уровня pH отделяемого влагалища с показателями цервикометрии показало, что «короткая» шейка матки встречалась практически с одинаковой частотой (18,9%), вне зависимости от кислотности влагалища. Но

такие признаки, как «ширина цервикального канала 1 см и более» и «V-образная деформация внутреннего зева» достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдались при рН, равном 4,5 и выше. У беременных с рН в пределах 4,5-4,9 они были выявлены достоверно чаще по сравнению с беременными, у которых рН был равен 5 и более (13,6% против 5,5%, $p < 0,05$). Именно у этих женщин и произошли преждевременные роды. Полученные результаты сопоставимы с данными M.S. Mancuso et al., (2011), которые указывают, что значение рН влагалища обратно пропорционально длине шейки матки (чем выше, тем короче). F. Sendag et al. (2010) также отмечают умеренную обратную корреляцию между повышением рН влагалища более 5,0 и укорочением шейки матки ($p < 0,001$). Авторами сделан вывод, что уровень рН выше 5,0 связан с увеличением риска преждевременных родов.

Исследование отделяемого цервикального канала с помощью ПЦР показало, что из 53 беременных, повторно госпитализированных с угрозой преждевременных родов, у 41 (77,4%) выявлены *U. urealyticum* (35,8%), *M. hominis* (22,6%) и *M. genitalium* (16,9%). Несмотря на проведенную ранее коррекцию дисбиозов половых путей, включавшую антибактериальную терапию, эти микроорганизмы продолжали персистировать в цервикальном канале. На наш взгляд, цервикальный канал, а точнее, его, более щелочная по сравнению с влагалищем, среда является максимально комфортной средой для адгезии гарднерелл, уреаплазм и микоплазм. Анатомические особенности цервикального канала, а именно обилие складчатости, способствуют размножению этих инфектов; патогенетически значимым является возможный восходящий путь инфицирования (плодные оболочки, амниотическая жидкость, плацента, плод).

На фоне токолитической терапии удалось сохранить беременность у 48 пациенток (90,6%), у 5 (9,4%) произошли преждевременные роды. В целом в I когорте преждевременные роды были зарегистрированы у 14 (12,6%) обследованных женщин: у 4 (3,6%) - в сроки 22-25 недель гестации; у 5 (4,5%) - в 26-30 недель и у 5 (4,5%) - в 31-34 недели.

Все преждевременно родившие ($n=14$) имели нарушения биоценоза половых путей. В группе с БВ недонашивание диагностировали достоверно чаще ($p<0,05$) при сравнении с группой беременных с вагинитом (в 22-25 недель у 3 из 4 родильниц; в 26-30 недель у 6 из 9, а также в 31-34 недели у 4 из 5). Нормализация биоценоза половых путей у беременных с БВ в 22-25 недель гестации не приводила к достоверному снижению частоты преждевременного завершения беременности, которая составила среди получавших только токолитики - 31,3%, среди получавших, наряду с токолитиками, антибактериальную терапию и восстановление нормоценоза - 28,6% ($p>0,05$). У рожениц с вагинитом частота преждевременных родов после проведенной антибактериальной терапии с учетом антибиотикограммы и восстановления нормоценоза составила 10,0%, на фоне только токолитической терапии - 6,7% ($p>0,05$). Все беременные с преждевременными родами родоразрешились самостоятельно.

При изучении особенностей течения беременности, осложненной **угрозой недонашивания в 26-30 недель**, выявлено, что при поступлении в стационар плодный пузырь был цел у 81,3% беременных, у 18,7% - диагностировано досрочное излитие околоплодных вод (ДИОВ).

У 89,6% беременных без ДИОВ ($n=87$) симптомы угрозы преждевременных родов удалось купировать, у 10,3% женщин произошли преждевременные роды. У всех 9 преждевременно родивших (10,3%) были отмечены нарушения биоценоза половых путей. Обращает внимание, что частота преждевременных родов в сроки 26-30 недель беременности на фоне БВ оказалась достоверно выше ($p<0,05$), чем на фоне нормоценоза (преждевременных родов не было), и вагинита (18,7% против 10,0%).

Установлено, что нормализация биоценоза половых путей у беременных с БВ в 26-30 недель гестации не оказывает влияния на частоту недонашивания (преждевременно родоразрешились 21,4% женщин, леченных без коррекции дисбиозов половых путей, и 22,2% - на фоне коррекции, $p>0,05$). Не выявлено также снижения частоты преждевременных родов у беременных с вагинитом

после антибактериальной терапии с учетом антибиотикограммы (7,1% против 6,3% без таковой, $p>0,05$). Подавляющее большинство беременных (77,8%) с угрозой преждевременных родов в 26-30 недель родоразрешились самопроизвольно. Кесарево сечение выполнено у 2 женщин (22,2%).

Полученные результаты позволяют предположить, что в 26-30 недель гестации, как и в 22-25 недель, у беременных группы риска по недонашиванию дисбиоз половых путей может служить неблагоприятным прогностическим маркером. Коррекция нарушений, в том числе и антибактериальная терапия, в эти сроки уже не способна снизить частоту преждевременных родов, поскольку процесс инфицирования плодных оболочек, определяющий риск ДИОВ, уже запущен. Развитие преждевременных родов, по всей видимости, зависит от степени и площади их инфицированности.

У всех беременных с ДИОВ ($n=20$) применяли выжидательную тактику. Средний срок беременности на момент верификации этого осложнения составил $27,5\pm 0,6$ недель. Бактериологическое исследование отделяемого влагалища позволило выявить рост бактерий в диагностически значимых титрах у 40% беременных. В структуре высеваемых возбудителей преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae*: у 6 (75,0%) женщин высеяли *E. coli*, у 2 (25,0%) - *E. faecalis*. На фоне проводимой терапии у 13 (65,0%) беременных с ДИОВ длительность безводного периода (БП) составила в среднем $5,4\pm 1,2$ дня (до 7 суток), у 7 (35%) - $8,4\pm 1,1$ дня (более 7 суток).

Пролонгирование беременности при ДИОВ было сопряжено с увеличением частоты восходящего инфицирования, хориоамнионит (ХА) был выявлен у 4 беременных (20,0%), эндометрит - у 2 (10,0%). Развитие этих осложнений не зависело от длительности БП: ХА был диагностирован у 3 (23,1%) беременных с длительностью БП до 7 суток и у 1 (14,3%) - с длительностью БП более 7 суток. У всех пациенток с ХА и эндометритом имело место нарушение биоценоза половых путей, и при бактериологическом посеве высевались энтеробактерии. Учитывая малое число наблюдений, расчет достоверности представляется некорректным. Последующее морфологическое

исследование плаценты и плодных оболочек показало, что гистологически верифицированный ХА встречается достоверно чаще у пациенток с ДИОВ при сравнении с беременными с целым плодным пузырем (45,0% против 9,1%, $p < 0,05$). У всех этих женщин были выявлены нарушения биоценоза половых путей: у 5 - БВ, у 4 - вагинит. Средний срок родоразрешения у пациенток с ДИОВ составил $28,4 \pm 1,2$ недель. Большинство беременных (90,0%) родоразрешились через естественные родовые пути.

В целом, оценка особенностей течения беременности у женщин с угрозой недонашивания в сроки 26-30 недель показала, что, несмотря на проводимую терапию, у госпитализированных беременных без ДИОВ частота преждевременных родов не отличается от популяционных данных и составляет 10,3%. Все преждевременные роды (100%) в этом периоде гестации в нашем исследовании произошли на фоне БВ и вагинита, при этом частота преждевременных родов при БВ оказалась в 2,9 раза выше, чем при вагините. Нормализация биоценоза половых путей у беременных с БВ и вагинитом в 26-30 недель гестации не оказывала влияния на частоту недонашивания.

Установлено, что ДИОВ одинаково часто (18,7%, $p > 0,05$) встречается у беременных с нормоценозом, БВ и вагинитом. У 40,0% беременных с ДИОВ определяется рост бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Частота гистологически верифицированного ХА составляет 45,0%, его развитие зависит от наличия БВ и вагинита, и не зависит от длительности БП.

При изучении особенностей течения беременности, осложненной **угрозой преждевременных родов в 31-34 недель** установлено, что при поступлении в стационар плодный пузырь был цел у 65,7% беременных, у остальных 34,3% - диагностировано ДИОВ.

У 88,4% беременной без ДИОВ ($n=69$) явления угрозы преждевременных родов также удалось купировать. У 11,6% пациенток произошли преждевременные роды, при этом у всех родильниц выявлен дисбиоз половых путей. Преждевременные роды в сроки 31-34 недели беременности достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдались у пациенток с БВ (21,7%) и вагинитом (15,0%) при

сравнении с таковыми с нормоценозом (преждевременных родов не было). Полученные данные свидетельствуют, что в 31-34 недели гестации, так же, как и в сроки 22-30 недель, риск преждевременных родов на фоне дисбиоза половых путей гораздо выше.

Вместе с тем установлено, что нормализация биоценоза половых путей у беременных с БВ в 31-34 недели гестации не оказывает ($p>0,05$) влияния на частоту преждевременных родов, которая не только не снижалась после проведенной коррекции дисбиозов половых путей, но напротив, имела тенденцию к увеличению (18,2% против 25,0%). Очевидно, что бесперспективность нормализации биоценоза половых путей в сроки 31-34 недели гестации с целью снижения частоты недонашивания объясняется уже свершившимся инфицированием плодных оболочек и плаценты со всеми вытекающими последствиями и осложнениями: ДИОВ, ХА, преждевременные роды. А. Swidsinski et al. (2008, 2014) сообщают, что *Gardnerella vaginalis*, основной обитатель влагалища при БВ, способна образовывать биопленки, устойчивые к системным антибиотикам. Более того, такие биопленки авторы выявляли не только во влагалище, но и в эпителиоцитах влагалища и слизистой матки. Вероятно, восходящий путь инфицирования у беременных с БВ подразумевает укороченный путь: матка биопленки *Gardnerella vaginalis* - плодные оболочки - амниотическая жидкость - плацента - плод. Такое видение проблемы объясняет неэффективность восстановления биоценоза половых путей, включая антибактериальную терапию, с целью снижения частоты недонашивания в сроки свыше 22 недель.

У всех беременных с ДИОВ ($n=36$) применяли выжидательную тактику. Средний срок беременности составил $32,3\pm 0,4$ недели. ДИОВ достоверно чаще ($p<0,05$) диагностировали у беременных с нарушением биоценоза половых путей: 75% при БВ и вагините и 25% - на фоне нормоценоза. Достоверного преобладания какого-либо варианта дисбиоза у беременных с ДИОВ мы не установили ($p>0,05$), однако имела место тенденция к росту числа пациенток с вагинитом при сравнении с таковыми с БВ.

Бактериологическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала у беременных с ДИОВ выявило рост бактерий в диагностически значимых титрах у 58,3% женщин. Достоверно чаще ($p < 0,05$) рост патогенных инфектов в диагностически значимых титрах зафиксирован в группах беременных с БВ (58,3%) и вагинитом (80%), в группе с нормоценозом - лишь у 22,2%. Среди высеваемых инфектов чаще ($p < 0,05$) встречались *E.coli* (47,6%) и *E.feacalis* (28,6%), в то время как *St. epidermidis* обнаруживался примерно с одинаковой частотой - 13,7%.

На фоне терапии у 14 беременных с ДИОВ длительность БП составила в среднем $4,6 \pm 1,3$ дня (до 7 суток), у 22 остальных - $8,5 \pm 1,3$ дня (более 7 суток).

Клинический диагноз ХА был поставлен каждой пятой (19,4%) беременной с ДИОВ, однако гистологическое исследование плаценты и плодных оболочек показало, что истинная его частота более чем вдвое выше (44,4%, $p < 0,05$). ХА чаще ($p < 0,05$) был верифицирован в группах с БВ (58,3%) и вагинитом (46,7%), по сравнению с беременными с нормоценозом (22,2%). Вместе с тем у беременных с БВ и вагинитом не было выявлено различий в частоте ХА в зависимости от длительности БП: до 7 суток - 22,2%, более 7 суток - 29,8% ($p > 0,05$). У всех (100,0%) беременных с ХА и эндометритом при бактериологическом исследовании выявляли энтеробактерии.

Средний срок родоразрешения пациенток с ДИОВ составил $33,6 \pm 0,6$ недели. Три четверти (75%) беременных родоразрешились через естественные родовые пути.

Преждевременные роды *per vias naturales* без ДИОВ у пациенток во всех когортах достоверно чаще ($p < 0,05$) произошли в группах с БВ (11,3%, на фоне нормоценоза - ни у одной, на фоне вагинита - 3,7%). В III когорте среди родильниц с ДИОВ преобладали ($p < 0,05$) пациентки с БВ (42,8%, на фоне нормоценоза - 8,6%, на фоне вагинита - 25,7%).

Заключение. Подводя итог проведенному исследованию, можно констатировать, что частота недонашивания у беременных с угрозой преждевременных родов без ДИОВ в сроки беременности 22-34 недели

гестации составляет 6,5%. С позиций реализации стратегии перинатального риска изменения в микробной экосистеме нижних отделов половых путей, создающие предпосылки к восходящему инфицированию и реализации синдрома хориоамниотической инфекции, являются доступными для верификации маркерами риска недонашивания. Полученные результаты свидетельствуют, что спорадическое выявление *U. urealyticum*, *M. hominis* и *M. genitalium* в половых путях беременных не сопряжено с увеличением риска недонашивания. Вместе с тем верификацию дисбиозов, прежде всего БВ, на фоне персистенции этих инфектов, а также *E.coli* и *E.feacalis*, в цервикальном канале следует расценивать как фактор, патогенетически значимый для преждевременных родов, частота которых при этом сочетании достигает 27,5% ($p<0,05$). Резервом снижения преждевременных родов является максимально раннее (до 22 недель беременности) выявление дисбиотических состояний половых путей, с последующим незамедлительным восстановлением нормоценоза, поскольку со сроком гестации возрастает и вероятность инфицирования плодных оболочек. Наблюдение беременных, угрожаемых по недонашиванию, наряду с общепринятыми лечебно-диагностическими мероприятиями, на протяжении всего периода гестации требует скрининга рН отделяемого половых путей как доступного маркера состояния микробиоценоза.

К перспективам дальнейшей разработки тематики диссертации, на наш взгляд, следует отнести изучение возможностей микроорганизмов, играющих ведущую роль в инфекционной составляющей преждевременных родов, образовывать биопленки, устойчивые к системным антибиотикам, стандартизацию сроков коррекции дисбиоза половых путей у беременных, угрожаемых по недонашиванию, а также дальнейшую разработку дифференцированных лечебных схем коррекции нарушений биоценоза половых путей у беременных, угрожаемых по недонашиванию.

ВЫВОДЫ

1. Большинство (69,1%) беременных с угрожающими преждевременными родами характеризуются дисбиозом половых путей (бактериальный вагиноз - 35,6%; вагинит - 33,4%); нормоценоз не превышает 30,9%. Преждевременные роды чаще ($p < 0,05$) происходят у женщин с бактериальным вагинозом и вагинитом (соответственно 54,4% и 32,5%), чем при нормоценозе (12,9%).
2. К патогенетически значимым инфекционным агентам при преждевременных родах относятся *U. urealyticum* (41,4%), *E. coli* (33,1%), *M. hominis* (29,9%), *M. genitalium* (24,1%), *E. faecalis* (23,9%).
3. Спорадическое выявление *U. urealyticum*, *M. hominis* и *M. genitalium* в половых путях беременных не сопряжено с увеличением риска недонашивания. Неблагоприятным прогностическим маркером преждевременных родов следует считать сочетание персистенции этих патогенов в цервикальном канале и бактериального вагиноза - частота преждевременных родов при этом достигает 27,5% ($p < 0,05$). Беременные с вагинитом составляют группу риска длительной угрозы прерывания беременности, но частота преждевременных родов не отличается от популяционной и составляет 8,3%.
4. Частота досрочного излития околоплодных вод у беременных с угрожающими преждевременными родами составляет 17,3%. У 58,3% беременных с досрочным излитием околоплодных вод определяется рост патогенных бактерий в диагностически значимых титрах, в структуре выявляемых инфектов преобладают *E. coli* (47,6%) и *E. faecalis* (28,6%).
5. Развитие хориоамнионита зависит от состояния биоценоза половых путей. Он развивается у беременных с бактериальным вагинозом (58,3%) и вагинитом (46,7%) и не зависит от длительности безводного периода. В структуре патогенетически значимых инфектов в реализации хориоамнионита первенство принадлежит микст-инфекции (68,7%), а также *E. coli* (50,0%) и *U. urealyticum* (50,0%). Коррекция патоценоза половых путей не способствует снижению частоты хориоамнионита.

6. Восстановление биоценоза половых путей беременных с угрожающими преждевременными родами в гестационные сроки свыше 22-25 недель не оказывает достоверного влияния на частоту недонашивания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве технологии скрининга для выделения беременных в группу риска по преждевременным родам целесообразно использовать цервикометрию в сочетании с определением pH влагалища. Прогностически неблагоприятным является увеличение pH влагалища свыше 4,5 в совокупности с укорочением шейки матки менее 2,5 см, V-образной деформацией внутреннего зева и шириной цервикального канала 1 см и более.

Беременным с преждевременными родами в анамнезе уже при постановке на учет, кроме бактериоскопии отделяемого половых путей, следует проводить динамическую pH-метрию, микробиологическое и ПЦР исследование отделяемого влагалища и цервикального канала на *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *C. trachomatis*.

2. Беременным с высоким риском недонашивания при выявлении в ранние сроки в половых путях *U. urealyticum*, *M. hominis* и *M. genitalium*, представителей семейства *Enterobacteriaceae*, особенно в сочетании с БВ и/или вагинитом, целесообразно до 22 недель проводить обоснованную микробиологическим исследованием антибактериальную терапию с последующим восстановлением эубиоза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Апресян, С.В. Роль бактериального вагиноза в структуре преждевременных родов / С.В. Апресян, В.Ф. Аракелян, А.А. Абашидзе // **Акушерство, гинекология и репродукция.** - 2013. - Т.7. - № 1. - С.6-7.
2. Ордянец, И.М. Оценка состояния вагинального микробиоценоза как инструмент практической гинекологии / И.М. Ордянец, В.Ф. Аракелян // **Status Praesens.** - 2014. - №3 (20). - С.91-97.

3. Радзинский, В.Е. Биоценоз влагалища при сверххранних преждевременных родах / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов, В.Ф.Аракелян // **Медицинский вестник юга России.** - №4. - 2014. - С.90-94.

ОСОБЕННОСТИ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Аракелян Вергуш Феликсовна

(Россия)

С целью улучшить исходы беременности и родов проанализирована эффективность современных технологий коррекции биоценоза влагалища у беременных с угрожающими преждевременными родами. В ходе обследования 323 женщин с угрожающими преждевременными родами в 22 – 34 недели расширены представления о патогенезе преждевременных родов. Выявлены наиболее значимые инфекционные факторы, обнаруживаемые при угрозе преждевременных родов в сроки беременности 22-34 недели – персистенция уреаплазменных инфектов в сочетании с бактериальным вагинозом в цервикальном канале. Показано, что коррекция биоценоза половых путей в сроки более 22 недель гестации не способствует снижению частоты преждевременных родов.

FEATURES OF VAGINAL BIOCECENOSIS IN THREAT PRETERM LABOR

Arakelyan Vergush Feliksovna

(Russia)

The aim of the work was to improve the outcomes of preterm delivery by assessing the effectiveness of modern methods of vaginal biocenosis correction. The understanding of the pathogenesis of preterm birth was extended during the examination of 323 women with 22-34 weeks of gestation. The most significant infectious agents such as persistence of urea- and mycoplasm contagiums in combination with bacterial vaginosis of lower genital tract were identified. It was shown that correction of biocenosis of the genital tract in terms of 22-25 weeks of gestation and longer does not reduce the rates of preterm birth.