

# Вагітність на тлі бактеріального вагінозу: сучасні шляхи вирішення проблеми

О.В. Горбунова, Н.П. Гончарук, Х.В. Зарічанська, Н.А. Ермолович

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Вагітність на тлі бактеріального вагінозу (БВ) супроводжується високим ризиком акушерських і перинатальних ускладнень. Тому БВ необхідно лікувати у вагітних. Скринінг і терапію проводять на початку II або III триместра гестації. Вживання колоній патогенних мікроорганізмів у біоплівках суттєво підвищується, тому вони можуть залишатися життєздатними навіть за високих концентрацій антисептика. Основною перевагою застосування місцевих комбінованих антисептичних засобів є можливість досягнення максимальної концентрації антибіотика саме у місці найбільшого накопичення патогенів з можливістю впливати на біоплівки.

**Мета дослідження:** порівняння ефективності та безпеки різних схем терапії місцевими комбінованими препаратами (Ліменда і Мератин Комбі) у вагітних з БВ.

**Матеріали та методи.** Було досліджено біоценоз піхви у 351 вагітної у II триместрі. Діагноз БВ встановлювали за наявності у пацієнтки будь-яких трьох з критеріїв Amsel.

**Результати.** Мікробіологічний скринінг біоценозу піхви у II триместрі вагітності продемонстрував, що показник нормоценозу серед обстежених жінок становить 18,5%; бактеріального вагінозу – 31,6%; вульвовагінального кандидозу – 26,5%; аеробного вагініту – 22,8%, трихомонадного вагініту – 0,6%. На тлі БВ загрозу невиношування вагітності, плацентарну дисфункцію діагностували у 6 разів частіше, анемію і преєклампсію – втричі частіше, гестаційний пієлонефрит – вдвічі частіше, ніж у здорових вагітних.

У більшості пацієнток чутливість мікрофлори піхви до метронідазолу та орнідазолу співпадає, проте залежить від дози антисептичного засобу. Чутливість до міконазолу виявилась майже вдвічі вищою, ніж до ністатину. Це підтверджує необхідність диференційованого підбору антисептиків для місцевої терапії БВ під час вагітності.

**Заключення.** Більш швидку динаміку зникнення основних симптомів бактеріального вагінозу та нормалізацію рН секрету піхви відзначали після застосування препарату Ліменда. З метою запобігання рецидивам захворювання вважаємо за необхідне проведення другого етапу лікування пробіотиками задля відновлення власної лактофлори.

**Ключові слова:** скринінг біоценозу піхви у II триместрі вагітності; ускладнення вагітності на тлі бактеріального вагінозу; лікування бактеріального вагінозу під час вагітності; біоплівки; чутливість мікрофлори піхви до антисептиків; місцеве лікування бактеріального вагінозу; Ліменда; Мератин Комбі.

## Pregnancy against the background of bacterial vaginosis: modern ways of solving the problem

О.В. Горбунова, Н.П. Гончарук, Х.В. Зарічанська, Н.А. Ермолович

Pregnancy against the background of bacterial vaginosis is accompanied by a high risk of obstetric and perinatal complications. Therefore, bacterial vaginosis must be treated in pregnant women. Screening and therapy are performed at the beginning of the II or III trimester of pregnancy. The survival of colonies of pathogenic microorganisms in biofilms is significantly increased, so they can remain viable even at high concentrations of antiseptic. The main advantage of using local combined antiseptic agents is the ability to achieve the maximum concentration of the antibiotic exactly in the place of the greatest accumulation of pathogens with the ability to influence biofilms.

**The objective:** was to compare the efficacy and safety of various regimens of therapy with topical combined drugs (Lynda and Meratin Combi) in pregnant women with bacterial vaginosis.

**Materials and methods.** The biocenosis of the vagina was investigated in 351 pregnant women in the II trimester. The diagnosis of bacterial vaginosis was established if the patient had any three of the Amsel criteria.

**Results.** Microbiological screening of the vaginal biocenosis in the II trimester of pregnancy showed that normocenosis among the surveyed was 18.5%; bacterial vaginosis – 31.6%; vulvovaginal candidiasis – 26.5%; aerobic vaginitis – 22.8%, trichomonas vaginitis – 0.6%. Against the background of bacterial vaginosis, the threat of miscarriage, placental dysfunction occurred 6 times more often, anemia and preeclampsia three times more often, gestational pyelonephritis twice more often than in healthy pregnant women.

In most patients, the sensitivity of the vaginal microflora to metronidazole and ornidazole is the same, but depends on the dose of the antiseptic, the sensitivity to miconazole was almost twice as high as to nystatin. This confirms the need for a differentiated selection of antiseptics for local therapy of bacterial vaginosis during pregnancy.

**Conclusion.** A more rapid dynamics of the disappearance of the main symptoms of bacterial vaginosis and the normalization of the pH of the vaginal secretion were noted after the use of the drug Limenda. In order to prevent relapse of the disease, it is necessary to carry out the second stage of treatment with probiotics to restore its own lactoflora.

**Keywords:** screening of vaginal biocenosis in the II trimester of pregnancy; complications of pregnancy against the background of bacterial vaginosis; treating bacterial vaginosis during pregnancy; biofilms; sensitivity of the vaginal microflora to antiseptics; topical treatment of bacterial vaginosis; Limenda; Meratin Kombi.

## Беременность на фоне бактериального вагиноза: современные пути решения проблемы

О.В. Горбунова, Н.П. Гончарук, Х.В. Зарічанська, Н.А. Ермолович

Беременность на фоне бактериального вагиноза (БВ) сопровождается высоким риском акушерских и перинатальных осложнений. Поэтому БВ необходимо лечить у беременных. Скрининг и терапию проводят в начале II или III триместра беременности. Выживание колоний патогенных микроорганизмов в биопленках существенно повышается, поэтому они могут оставаться жизнеспособными даже при высоких концентрациях антисептика. Основным преимуществом применения местных комбинированных антисептических средств является возможность достижения максимальной концентрации антибиотика именно в месте наибольшего накопления патогенов с возможностью влиять на биопленки.

**Цель исследования:** сравнение эффективности и безопасности различных схем терапии местными комбинированными препаратами (Лименда и Мератин Комби) у беременных с БВ.

**Материалы и методы.** Было исследовано биоценоз влагалища у 351 беременной во II триместре. Диагноз БВ устанавливали при наличии у пациентки любых трех из критериев Amsel.

**Результаты.** Микробиологический скрининг биоценоза влагалища во II триместре беременности продемонстрировал, что показатель нормоценоза среди обследованных составляет 18,5%; бактериального вагиноза – 31,6%; вульвовагинального кандидоза – 26,5%; аэробного вагинита – 22,8%; трихомонадного вагинита – 0,6%. На фоне БВ угрозу невынашивания беременности, плацентарную дисфункцию диагностировали в 6 раз чаще, анемию и преэклампсию – втрое чаще, гестационный пиелонефрит – вдвое чаще, чем у здоровых беременных. У большинства пациенток чувствительность микрофлоры влагалища к метронидазолу и орнидазолу совпадает, однако зависит от дозы антисептического средства. Чувствительность к миконазолу оказалась почти вдвое выше, чем к нистатину. Это подтверждает необходимость дифференцированного подбора антисептиков для местной терапии БВ во время беременности.

**Заключение.** Более быструю динамику исчезновения основных симптомов бактериального вагиноза и нормализацию pH секрета влагалища отмечали после применения препарата Лименда. С целью предотвращения рецидивов заболевания необходимо проведение второго этапа лечения пробиотиками для восстановления собственной лактофлоры.

**Ключевые слова:** скрининг биоценоза влагалища во II триместре беременности; осложнения беременности на фоне бактериального вагиноза; лечение бактериального вагиноза во время беременности; биопренки; чувствительность микрофлоры влагалища к антисептикам; местное лечение бактериального вагиноза; Лименда; Мератин Комби.

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), держава та всі медичні служби мають «забезпечити жінці нормальний перебіг вагітності та пологів, а подружнім парам – можливість мати здорову дитину» [9]. Особливого значення ці положення набувають в умовах демографічної кризи, яка виникла у нашій державі останніми роками. За даними Держстату України, кількість живонароджених дітей за рік постійно зменшується (за 2015–2019 роки – на 25,0%), смертність перевищує народжуваність (у 2019 році 13,9‰ проти 7,4‰ відповідно), а природне скорочення населення у 2019 році становило вже 6,5‰ [8]. Тому кожна вагітність потребує від лікарів уважного та професійного ставлення.

Але, на жаль, на сьогодні в Україні близько чверті вагітностей, які закінчилися пологоми, не були заплановані, а половина із запланованих вагітностей – бажані, але рутинні [25]. Тому неможливо вирішити всі проблеми завчасно, тобто на етапі прегравідарної підготовки.

Більш того, деякі патологічні стани, такі, як *бактеріальний вагіноз (БВ)*, можуть проявитись саме під час вагітності внаслідок:

- гормональних змін, що її супроводжують;
- порушень у системі загального та / або місцевого імунітетів;
- неадекватної антибіотикотерапії;
- алергізації;
- гострого та / або хронічного стресу;
- постійного впливу низьких доз радіації;
- забрудненості навколишнього середовища тощо [20, 22].

Частота БВ у вагітних становить 37–42,4% [2].

Відповідно до сучасних уявлень, однією із ключових ланок патогенезу БВ є здатність бактерій утворювати *біоплівки*, що представляють собою мікробні об'єднання. У них бактерії знаходяться у внутрішньоклітинному матриксі, який складається з муцину та інших сполук [15]. Бактерії всередині біоплівок менш уразливі, тому що частина мікробного пулу, яка розташована у поверхневих шарах біоплівки, відрізняється зниженою метаболічною активністю. Це дає мікроорганізмам більше шансів вижити під час дії антисептичних засобів. Концентрація мікроорганізмів у цьому конгломераті може досягати  $10^{11}$  КУО/мл [3].

Виживання колоній в біоплівках, навіть під дією агресивних антимікробних речовин, суттєво підвищується. Саме тому мікроорганізми можуть залишатися життєздатними при рівні антисептичного засобу у 500–1000 разів вище за загальноприйнятій концентрації [1]. Також мікроорганізми у біоплівках практично недоступні для факторів імунного захисту [6].

Біоплівки щільно прикріплюються до поверхні епітелію і, як правило, містять три групи мікроорганізмів, основну частку яких становить *G. vaginalis* (60–90% маси біоплівок), меншу – *Atorobium vaginae* і деякі види лактобактерій. Саме біоплівки часто спричиняють персистенцію та рецидиви БВ [21].

Небезпека БВ під час вагітності наочно продемонстрована масштабним мета-аналізом, за висновками якого БВ збільшує ризик дострокового розродження більш ніж у 2 рази [4]. При цьому зафіксовано, що ризик виникнення передчасних пологів тим вище, чим менше термін гестації вперше встановленого діагнозу БВ [16]. Отже, наявність БВ у термін до 20 тиж гестації збільшує ризик передчасного переривання вагітності більше ніж у 4 рази, у той час як після 20 тиж – тільки на 53% [10].

Вагітність за наявності аномального биоценозу супроводжується високим ризиком акушерських і перинатальних ускладнень [16]. А саме – хоріоамніоніт, післяпологовий ендометрит, інфікування рани після кесарева розтину тощо завжди підтверджуються гістологічно [16].

Тому дискусії про доцільність лікування БВ під час вагітності слід вважати закритими. Відповідно до рекомендацій Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2010 року, БВ необхідно лікувати до зникнення клінічних симптомів у вагітних. Скринінг і, за необхідності, терапію проводять на початку II або III триместра вагітності [23]. Подібний підхід в американських рекомендаціях відображає раціональність невтручання у мікроекологію піхви за відсутності скарг у I триместрі вагітності, коли допустимо застосування тільки місцевих засобів, а системне застосування метронідазолу призводить до небажаних побічних ефектів, за даними світової медичної літератури [24].

Основними перевагами застосування місцевих комбінованих антисептичних засобів є таке:

- можливість досягнення максимальної концентрації антибіотика (у 10–30 разів вище, ніж при пероральному вживанні) саме у місці найбільшого накопичення патогенів з можливістю впливати на біоплівки;
- переважне значення для терапії мікст-інфекцій піхви, у тому числі для лікування рекурентних форм вагінальних інфекцій;
- у випадках, коли протипоказана або має обмеження системна антибактеріальна терапія;
- можливість уникнути побічних ефектів і непереносимості пероральних засобів;
- низька ймовірність розвитку резистентності мікроорганізмів [13].

У II та III триместрах вагітності призначають тільки препарати місцевої дії [17].

Усе перераховане вище стало для нас підставою для дослідження ефективності та безпечності сучасних методів лікування БВ місцевими комбінованими препаратами широкого спектра дії у другій половині вагітності.

У клінічній практиці значного застосування набув сучасний комбінований препарат широкого спектра дії Лименда (виробництво Уорлд Медици, Туреччина). До складу препарату входять дві діючі речовини: метронідазол (750 мг) та миконазол (500 мг) [11]. У якості альтернативної схеми лікування розглянуто застосування препарату Мератин Ком-

бі (виробництво Метро Фармасьютикалс Приват Лімітед, Індія), що містить орнідазол (500 мг), неоміцину сульфат (65 000 МО), ністатин (100 000 МО) та преднізолон (3 мг) [12]. Дані антимікробні засоби не протипоказані до застосування з II триместра вагітності. Вони використовуються для лікування БВ протягом тривалого часу, у тому числі й під час вагітності, мають велику доказову базу.

Слід зазначити, що метронідазол та орнідазол, антибактеріальні компоненти препаратів, добре вивчено, у тому числі у порівняльному аспекті [14]. Вони належать до групи нітроїмідазолів та справляють бактерицидний ефект щодо мікроорганізмів, ферментні системи яких здатні відновлювати нітрогрупу.

Механізми дії метронідазолу та орнідазолу схожі та полягають в утворенні певних з'єднань з бактеріологічними агентами, у результаті чого відбувається блокування транскрипції та реплікації їхніх ДНК і РНК, а також інгібіція синтезу їхніх білків і тканинного дихання. Отже, вони чинять і цитостатичну дію. Бактерицидна дія метронідазолу та орнідазолу поширюється, у першу чергу, на анаеробну флору [5]. Проте метронідазол може також індукувати вироблення інтерферону [6].

Метронідазол включено до міжнародних рекомендацій щодо лікування бактеріальних захворювань сечостатевої системи у дозах від 750 мг до 1000 мг на добу перорально. Відповідно до Європейських та Американських рекомендацій, для лікування БВ під час вагітності можна застосовувати метронідазол у дозі 2000 мг перорально одноразово. При цьому системне застосування антибактеріальних засобів, особливо під час вагітності, нерідко призводить до проявів токсичної дії препаратів, розвитку системних дисбіозів, ускладнень з боку печінки та інших наслідків. Зокрема, відкритим залишається питання щодо дії на плід неоміцину, який належить до першого покоління аміноглікозидів.

Неоміцин є активним щодо грамнегативної та деякої грампозитивної мікрофлори, проте за системного застосування під час вагітності він може бути нефро-, ото- та вестибуло-токсичним для плода і зумовлювати патологічні місцеві реакції у формі флебітів [19]. Розвиток побічних реакцій зменшує комплаєнс системного лікування та дотримання пацієнтками його тривалості. Як наслідок, не відбувається повної ерадикації збудників, формується резистентність мікроорганізмів та створюються умови для хронічного процесу або рецидивів захворювання [23].

Інтравагінальне застосування препаратів під час лікування БВ дозволяє збільшити концентрацію антисептичних засобів саме у зоні найбільшого накопичення патогенів та суттєво підвищити ефективність лікування [7].

У клінічній практиці часто діагностують БВ у поєднанні з іншими вагінальними інфекціями, зокрема грибовими. Основними збудниками кандидозу піхви є гриби роду *Candida* – умовно-патогенні мікроорганізми. *Candida albicans* є найбільш поширеним штамом серед них. Зазвичай на слизовій оболонці піхви здорових невагітних жінок гриби роду *Candida* виявляють у 10–17% випадків, у вагітних – у 25–39%, а в останньому триместрі вагітності їхнє виявлення зростає та може досягати 86%, що пов'язано з фізіологічною гіперпродукцією глікогену [23]. Тому вульвовагінальний кандидоз набуває особливого значення під час вагітності, оскільки склад вагінальної мікрофлори матері суттєво впливає на біоценоз її новонародженої дитини.

З метою санації ппологових шляхів у вагітних краще застосовувати антимікробні засоби місцево, що дозволяє уникнути значної системної адсорбції та відповідно ризиків системного впливу. У якості місцевого антимікотика тривалий час використовується ністатин – препарат полієнового ряду, який синтезований ще у 1950 році. Ністатин має високу тропність до стеролових структур клітинної мембрани грибів. Молекули препарату вбудовуються у мембрану клітини

і утворюють велику кількість каналів, через які електроліти потрапляють всередину клітини, що підвищує осмолярність всередині клітини і призводить до її загибелі [5].

У 1995 році лінійка місцевих антимікотиків була розширена похідним імідазолів – міконазолом. Механізм дії цього препарату також спрямовано на клітинну мембрану грибів за рахунок порушення синтезу ергостерину – компонента цитоплазматичної мембрани грибів. Молекули міконазолу вбудовуються в окремі ланки біосинтезу ергостерину, що пошкоджує цілісність клітинної мембрани. Отже, міконазол забезпечує фунгіцидний і фунгістатичний ефекти.

У клінічній практиці не виявлено тератогенних і фетотоксичних ефектів після місцевого застосування комбінованих антимікробних препаратів. Але моніторинг вагітностей щодо дослідження всіх можливих побічних впливів недостатній для виключення всіх ризиків. Тому ми призначали ці препарати у період вагітності тільки у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищувала потенційний ризик для плода.

**Мета дослідження:** порівняння ефективності та безпеки застосування різних схем терапії місцевими комбінованими препаратами широкого спектра дії у вагітних з БВ у II та III триместрах гестації.

Відповідно до мети були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити епідеміологію нормоценозу та різних типів дисбіозів піхви серед вагітних у другій половині вагітності, які перебували на обліку у типовому міському пологовому будинку міста Києва.
2. Визначити кількісний та якісний склад мікробіологічного пейзажу вагінального біотопа жінок у II триместрі вагітності.
3. Провести порівняльний аналіз перебігу вагітності у жінок з нормоценозом та БВ.
4. Порівняти чутливість мікрофлори піхви вагітних з БВ до основних діючих речовин місцевих комбінованих антисептичних препаратів широкого спектра дії.
5. Дослідити клінічну ефективність місцевого лікування БВ у вагітних комбінованим препаратом Ліменда (метронідазол + міконазол) порівняно з місцевим лікуванням комбінованим препаратом Мератин Комбі (орнідазол + неоміцин + ністатин + преднізолон) у другій половині вагітності.
6. Дослідити безпеку застосування місцевих комбінованих препаратів Ліменда і Мератин Комбі у вагітних у другій половині вагітності.
7. Оцінити віддалені результати лікування БВ у жінок у II–III триместрах вагітності.
8. Розробити практичні рекомендації щодо лікування БВ у вагітних.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П. Л. Шупика, а саме – у Київському міському пологовому будинку № 1, у 2019 році. Відбір учасниць проводили рандомізовано. Усі пацієнтки дали інформовану згоду на проведення лікувально-діагностичних процедур.

Для вирішення поставленої мети і завдань нами було досліджено біоценоз піхви у 351 вагітній віком 18–40 років у II триместрі. Надалі 111 жінок з БВ було включено у наше дослідження.

Критеріями виключення були патологічні виділення зі статевих шляхів іншої етіології, наявність тяжкої екстрагенітальної патології та гіперчутливість до основних і/або допоміжних компонентів препаратів.

У нашому дослідженні пацієнтки були розподілені на три групи:

- I група (основна) – 56 вагітних з БВ після 20 тиж, яким проводили лікування препаратом Ліменда (вагінально 1 курс по 1 свічці у піхву на ніч, курс – 7 днів).

- II група (порівняння) – 55 вагітних з БВ після 20 тиж, яким проводили лікування препаратом Мератин Комбі (вагінально 1 курс по 1 свічці у піхву на ніч, курс – 10 днів).
- III група (контрольна) – 25 клінічно здорових жінок.

Діагностичні заходи під час першого візиту включали виявлення таких симптомів (за критеріями Amsel, 1983):

1. Наявність гомогенних вагінальних виділень з неприємним запахом.
2. Підвищення рН вагінального секрету > 4,5.
3. Виявлення «рибного» запаху після проведення аміноного тесту або без нього.
4. Виявлення «ключових клітин» – вагінальних епітеліоцитів – з адгезованими на них грамваріабельними мікроорганізмами.

Діагноз БВ встановлювали за наявності у пацієнтки будь-яких трьох з наведених вище критеріїв Amsel [18]. Крім цього, враховували додаткові ознаки. Лабораторна діагностика включала комплексне оцінювання вагінального мікробіоценозу.

Скринінговими методами діагностики БВ у даному дослідженні були: мікроскопія вагінальних мазків, нативних і забарвлених за Грамом, а також дослідження біоценозу піхви за унікальною технологією Фемофлор, яка заснована на використанні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) «у режимі реального часу».

Для оцінювання результатів мікроскопії вагінальних мазків, забарвлених за Грамом, використовували шкалу Ньюджента – систему бальної оцінки за кількістю бактерій у мазку: 7–10 балів – це БВ, 4–6 балів – проміжний стан флори, ≤ 3 балів – нормальна мікрофлора.

У якості діагностичних методів використовували культуральні дослідження з визначенням видів мікроорганізмів та їхньої чутливості до антисептичних препаратів.

Контроль лікування проводили двічі: через 3 дні після першого курсу лікування і через 3 міс після закінчення терапії.

Діагностичні заходи на повторних візитах включали наступне:

- контроль динаміки клінічних симптомів;
- контроль бактеріоскопічного обстеження;
- контроль дослідження біоценозу піхви за технологією Фемофлор;
- контроль культуральних досліджень (через 3 міс після лікування).

Критеріями ефективності лікування стали позитивні клінічний та мікробіологічний ефекти. Відсутність по-

Таблиця 1

Види інфекційних захворювань піхви у вагітних у II триместрі

Дисбіоз піхви	Кількість вагітних	
	п	%
Бактеріальний вагіноз	111	31,6
Вульвовагінальний кандидоз	93	26,5
Аеробний вагініт	80	22,8
Трихомонадний вагініт	2	0,6
Нормоценоз	65	18,5
Усього	351	100

бічних реакцій свідчила про безпеку застосування препаратів.

Аналіз, статистичне оброблення та інтерпретація результатів дослідження проводили за загальноприйнятими методиками з використанням принципів доказової медицини.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Середній вік обстежених вагітних у нашому дослідженні становив 24,6±2,1 року.

Результати скринінгу біоценозів піхви у 351 вагітної у II триместрі представлено у табл. 1 та 2.

У чотирьох з п'яти обстежених вагітних було виявлено дисбіоз піхви. При цьому БВ підтверджено у 111 випадках, що становило 31,6%; вульвовагінальний кандидоз – у 93 випадках (26,5%); аеробний вагініт – у 80 випадках (22,8%); трихомонадний вагініт було виявлено тільки у 2 пацієнток, що становило 0,6%.

Під час вивчення гінекологічного анамнезу вульвовагінальні інфекції фіксували у 95 (85,6%) жінок основної групи та групи порівняння та у 5 (20,0%) – контрольної групи (p<0,05). Запальні ураження шийки матки (ендоцервіцит, екзоцервіцит, цервіцит) в анамнезі відзначали у 46 вагітних з БВ у II–III триместрах, що становило 41,4%, та у 10 вагітних контрольної групи, що становило 9,0% (p<0,05). Лікування з приводу запалення органів малого таза до настання вагітності отримували 33 вагітні з БВ, що становило 29,7% пацієнток з вагінальними інфекціями, та 1 здорова вагітна, що становило 4,0% (p<0,05).

За даними акушерського анамнезу вагітність була першою у 60 (54,1%) жінок основної групи та групи порівняння і

Таблиця 2

**Мікробіологічний пейзаж вагінального біотопа вагітних у II триместрі**

Мікроорганізми	За наявності дисбіозу піхви, n=284		У здорових вагітних, n=65	
	Абс. число (%)	Кількість КУО/мл	Абс. число (%)	Кількість КУО/мл
<i>Lactobacillus spp.</i>	284 (100,0)	10 <sup>2</sup>	65 (100,0)	10 <sup>7</sup>
<i>Atopobium vaginae</i>	109 (38,4)	10 <sup>7</sup>	-	-
<i>Gardnerella vaginalis</i>	98 (34,5)	10 <sup>7</sup>	-	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	63 (22,2)	10 <sup>7</sup>	18 (27,7)	10 <sup>3</sup>
<i>Corynebacterium spp.</i>	58 (20,4)	10 <sup>9</sup>	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	55 (19,4)	10 <sup>7</sup>	11 (16,9)	10 <sup>3</sup>
<i>Escherichia coli</i>	50 (17,6)	10 <sup>6</sup>	10 (15,4)	10 <sup>3</sup>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	50 (17,6)	10 <sup>6</sup>	12 (18,5)	10 <sup>3</sup>
<i>Candida spp.</i>	48 (16,9)	10 <sup>5</sup>	13 (20,0)	10 <sup>3</sup>
<i>Enterobacteriaceae</i>	45 (15,8)	10 <sup>6</sup>	-	-
<i>Mobiluncus spp.</i>	35 (12,3)	10 <sup>6</sup>	-	-
<i>Clostridium spp.</i>	33 (11,6)	10 <sup>6</sup>	-	-

Перебіг вагітності у жінок досліджуваних груп

Ускладнення	Вагітні з бактеріальним вагінозом, n=111		Контрольна група, n=25	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Загроза невиношування вагітності	84	75,7	3	12,0
Плацентарна дисфункція	51	45,9	2	8,0
Анемія	42	37,8	3	12,0
Прееклампсія легкого та середньотяжкого ступенів	13	11,7	1	4,0
Гестаційний пієлонефрит	9	8,1	1	4,0
Затримка розвитку плода	7	6,3	-	-
Багатоводдя	7	6,3	-	-

у 14 (56,0%) здорових вагітних ( $p>0,05$ ). Перебіг вагітності у них представлено у табл. 3.

Згідно з даними нашого дослідження, у вагітних з БВ у II–III триместрах загрозу невиношування вагітності, плацентарну дисфункцію діагностували у 6 разів частіше, ніж у здорових вагітних: 75,7% – у I та II групах, 12% – у III групі; 45,9% – у I та II групах, 8% – у III групі відповідно ( $p<0,05$ ). Анемію і прееклампсію легкого та середньотяжкого ступенів у вагітних на тлі БВ після 20 тиж діагностували втричі частіше, ніж у здорових вагітних: 37,8% – у I та II групах, 12% – у III групі; 11,7% – у I та II групах, 4% – у III групі відповідно ( $p<0,05$ ). Гестаційний пієлонефрит ми відзначали вдвічі частіше в основній групі та групі порівняння: 8,1% – у I та II групах, 4% – у III групі відповідно ( $p<0,05$ ). Крім того, затримку розвитку плода та багатоводдя фіксували тільки у вагітних з БВ (по 7 клінічних випадків кожної нозології, що становило по 6,3%).

Отже, на кожному вагітну з БВ у II–III триместрах припадало у середньому по два ускладнення вагітності.

Перш ніж розпочати лікування БВ, у кожному клінічному випадку ми проводили бактеріологічне дослідження виділень з піхви та визначали чутливість до запропонованих антисептичних препаратів. Отримані дані представлено у табл. 4 та 5 і на рис. 1 та 2.

Препарати призначали пацієнткам з урахуванням чутливості мікрофлори піхви до діючих компонентів.

Швидкість змін характеру виділень з піхви ми оцінювали протягом перших трьох днів (рис. 3).

Ми вважаємо, що більш швидка позитивна динаміка зникнення клінічних симптомів протягом перших трьох днів, зокрема характерних виділень з піхви, пов'язана, у першу чергу, з особливостями складу препарату Ліменда, який містить метронідазол у дозі **750 мг**. Ця доза є суттєво вищою, ніж в інших препаратах, де зазвичай представлено

Таблиця 4

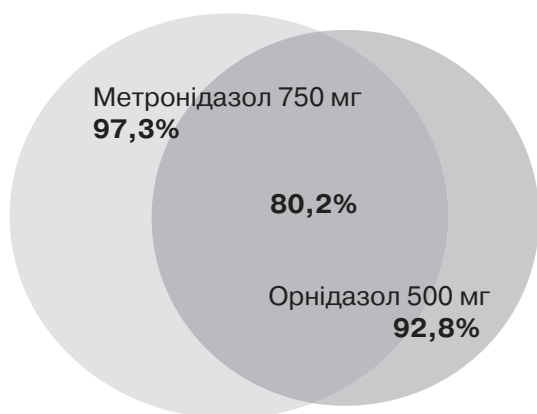
Чутливість мікрофлори до препаратів групи нітроїмідазолів

Вид збудника	Кількість пацієнтів, n	Метронідазол 100 мг		Метронідазол 750 мг		Орнидазол 500 мг	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Atopobium vaginae</i>	109	60	55,0	105	96,3	94	86,2
<i>Gardnerella vaginalis</i>	98	82	83,7	95	96,9	89	90,8
<i>Corynebacterium spp.</i>	58	48	82,8	55	94,8	54	93,1
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	50	45	90,0	50	100,0	49	98,0
<i>Enterobacteriaceae</i>	45	40	88,9	45	100,0	43	95,6
<i>Mobiluncus spp.</i>	35	30	85,7	35	100,0	35	100,0
<i>Clostridium spp.</i>	33	26	78,8	31	93,9	29	87,9
Загалом	111	90	81,1	108	97,3	103	92,8

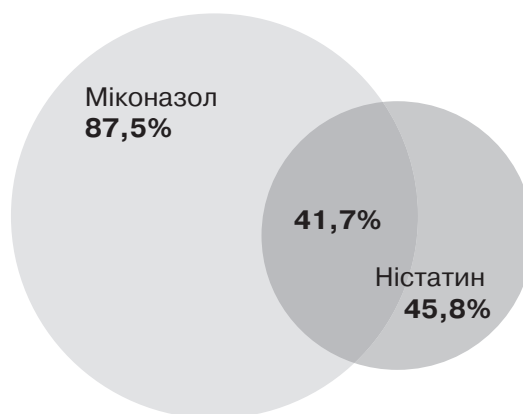
Таблиця 5

Чутливість штамів *Candida* до антимікотичних препаратів

Штам збудника	Кількість пацієнтів, n	Міконазол 500 мг, % (абс. число)	Ністатин 100 000 МО, % (абс. число)
<i>Candida albicans</i>	41	90,2 (37)	56,1 (23)
<i>Candida glabrata</i>	12	75,0 (9)	50,0 (6)
<i>Candida krusei</i>	11	72,7 (8)	45,5 (5)
<i>Candida tropicalis</i>	9	88,9 (8)	44,4 (4)
<i>Candida parapsilosis</i>	8	87,5 (7)	37,5 (3)
Загалом	48	87,5 (42)	45,8 (22)



**Рис. 1. Розподіл обстежених вагітних з БВ за чутливістю до антибактеріальних складових препаратів Ліменда та Мератин Комбі, n=111**



**Рис. 2. Розподіл обстежених вагітних з БВ за чутливістю до антимікотичних складових препаратів Ліменда та Мератин Комбі, n=111**

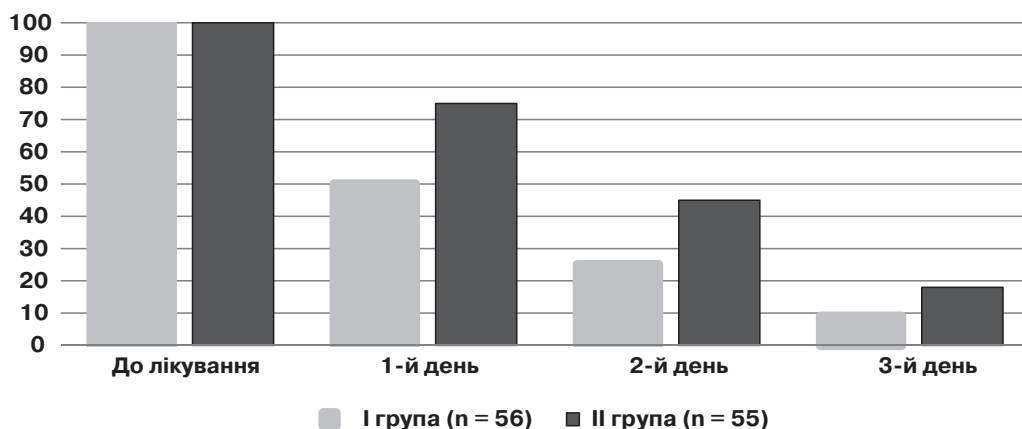
метронідазол у дозах 100 мг, 250 мг або 500 мг. При цьому курс лікування препаратом Ліменда на 3 дні коротший, ніж у групі порівняння (7 днів проти 10 днів, згідно з інструкціями).

Зміни рН вмісту піхви оцінювали протягом перших трьох днів (рис. 4).

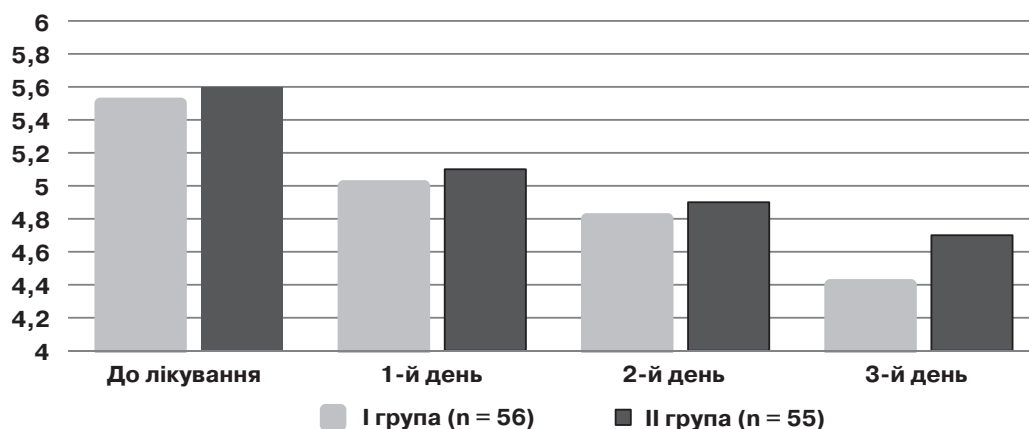
Протягом перших трьох днів рН вмісту піхви нормалізувався швидше після застосування препарату Ліменда.

Необхідно зауважити, що у жодної із вагітних основної групи та групи порівняння не було виявлено побічних ефектів під час застосування запропонованих лікарських засобів та реакцій індивідуальної чутливості. Це дало можливість повністю провести призначений курс лікування.

Рецидиви захворювання через 3 міс від початку лікування виникли у 2 пацієток основної групи, що становило 3,6%, та у 3 – з групи порівняння, що становило



**Рис. 3. Динаміка змін характеру виділень з піхви після початку лікування**



**Рис. 4. Динаміка змін рН вмісту піхви після початку лікування**

Результати бактеріологічного дослідження у динаміці лікування

Мікроорганізм	Час від початку лікування	Основна група, n=56		Група порівняння, n=55		Контрольна група, n=25	
		Абс. число (%)	Кількість КУО/мл	Абс. число (%)	Кількість КУО/мл	Абс. число (%)	Кількість КУО/мл
		56 (100,0)	ЗБМ* – 10 <sup>7</sup> -10 <sup>9</sup>	55 (100,0)	ЗБМ* – 10 <sup>7</sup> -10 <sup>9</sup>	25(100)	ЗБМ* – 10 <sup>7</sup> -10 <sup>9</sup>
<i>Lactobacillus spp.</i>	2 тиж	56 (100,0)	10 <sup>5</sup>	55 (100,0)	10 <sup>5</sup>	25 (100,0)	10 <sup>7</sup>
	3 міс	56 (100,0)	10 <sup>7</sup>	55 (100,0)	10 <sup>6</sup>	25 (100,0)	10 <sup>7</sup>
<i>Atopobium vaginae</i>	2 тиж	-	-	-	-	-	-
	3 міс	2 (3,6)	10 <sup>7</sup>	3 (5,5)	10 <sup>7</sup>	-	-
<i>Gardnerella vaginalis</i>	2 тиж	-	-	-	-	-	-
	3 міс	2 (3,6)	10 <sup>7</sup>	3 (5,5)	10 <sup>7</sup>	-	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	2 тиж	30 (53,6)	10 <sup>2</sup>	33 (60,0)	10 <sup>2</sup>	5 (20,0)	10 <sup>3</sup>
	3 міс	2 (3,6)	10 <sup>7</sup>	3 (5,5)	10 <sup>7</sup>	5 (20,0)	10 <sup>3</sup>
<i>Corynebacterium spp.</i>	2 тиж	-	-	-	-	-	-
	3 міс	2 (3,6)	10 <sup>9</sup>	3 (5,5)	10 <sup>9</sup>	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	2 тиж	24 (42,9)	10 <sup>3</sup>	21 (38,2)	10 <sup>3</sup>	3 (12,0)	10 <sup>3</sup>
	3 міс	2 (3,6)	10 <sup>7</sup>	3 (5,5)	10 <sup>7</sup>	3 (12,0)	10 <sup>3</sup>
<i>Escherichia coli</i>	2 тиж	50 (89,3)	10 <sup>3</sup>	54 (98,2)	10 <sup>3</sup>	4 (16,0)	10 <sup>3</sup>
	3 міс	2 (3,6)	10 <sup>6</sup>	3 (5,5)	10 <sup>6</sup>	4 (16,0)	10 <sup>3</sup>
<i>Peptostreptococcus spp</i>	2 тиж	-	-	-	-	3 (12,0)	10 <sup>3</sup>
	3 міс	2 (3,6)	10 <sup>6</sup>	3 (5,5)	10 <sup>6</sup>	3 (12,0)	10 <sup>3</sup>
<i>Candida spp.</i>	2 тиж	8 (14,3)	10 <sup>3</sup>	17 (30,9)	10 <sup>3</sup>	5 (20,0)	10 <sup>3</sup>
	3 міс	1 (1,8)	10 <sup>6</sup>	3 (5,5)	10 <sup>6</sup>	5 (20,0)	10 <sup>3</sup>
<i>Enterobacteriacea</i>	2 тиж	6 (10,7)	10 <sup>3</sup>	7 (12,7)	10 <sup>3</sup>	-	-
	3 міс	2 (3,6)	10 <sup>6</sup>	3 (5,5)	10 <sup>6</sup>	-	-
<i>Mobiluncus spp.</i>	2 тиж	-	-	-	-	-	-
	3 міс	2 (3,6)	10 <sup>6</sup>	3 (5,5)	10 <sup>6</sup>	-	-
<i>Clostridium spp</i>	2 тиж	-	-	10 (18,2)	10 <sup>3</sup>	-	-
	3 міс	2 (3,6)	10 <sup>6</sup>	3 (5,5)	10 <sup>6</sup>	-	-

Примітка. \* – ЗБМ – загальна бактеріальна маса.

5,5%. Дані мікробіологічного дослідження через 2 тиж та через 3 міс після початку лікування представлено у табл. 6.

Необхідно зауважити, що у результаті лікування у пацієнток спостерігалось повільне відновлення власної лактофлори. Це свідчить про загальну ефективність антимікробних засобів і необхідність проведення другого етапу лікування пробіотиками у вагітних.

## ВИСНОВКИ

1. Мікробіологічний скринінг біоценозу піхви у 351 вагітної у II триместрі продемонстрував, що показник нормоценозу серед них становить 18,5%; бактеріального вагінозу (БВ) – 31,6%; вульвовагінального кандидозу – 26,5%; аеробного вагініту – 22,8%, трихомонадного вагініту – 0,6%.

2. У здорових вагітних основу мікробіоценозу становили *Lactobacillus spp.*, а також грампозитивна умовно-патогенна мікрофлора у низьких титрах. У вагітних із дисбіозом піхви були виявлені наступні мікроорганізми: *Atopobium vaginae* – 38,4%, *Gardnerella vaginalis* – 34,5%, *Staphylococcus spp.* – 22,2%, *Corynebacterium spp.* – 20,4%, *Streptococcus spp.* – 19,4%, *Escherichia coli* – 17,6%, *Peptostreptococcus spp.* – 17,6%, *Candida spp.* – 16,9%, *Enterobacteriacea* – 15,8%, *Mobiluncus spp.* – 12,3%, *Clostridium spp.* – 11,6%, а також *Lactobacillus spp.* у низьких титрах.

3. У вагітних з БВ у II–III триместрах загрозу невиношування вагітності, плацентарну дисфункцію виявляли у 6 разів частіше, анемію і прееклампсію – втричі частіше, гестаційний пієлонефрит – вдвічі частіше, ніж у здорових вагітних. Затримка розвитку плода та багатоводдя діагностували тільки у вагітних з БВ. На кожному вагітному з БВ у II–III триместрах припадало у середньому по два ускладнення вагітності, згідно з даними нашого дослідження.

4. Визначення чутливості мікрофлори до основних діючих речовин препаратів Ліменда і Мератин Комбі засвідчило, що у більшості пацієнток чутливість мікрофлори до метронідазолу та орнідазолу співпадає, проте залежить від дози антисептичного засобу. Це демонструє більший відсоток ефективності метронідазолу у дозі 750 мг порівняно з дозою 100 мг (97,3% проти 81,1% відповідно).

Чутливість до міконазолу виявилась майже вдвічі вищою, ніж до ністатину (87,5% проти 45,8% відповідно), за даними нашого дослідження. Це підтверджує необхідність диференційованого підбору антисептичних препаратів, особливо під час вагітності.

5. Більш швидко динаміку зникнення основних симптомів БВ та нормалізацію рН секрету піхви у перші дні лікування спостерігали після застосування препарату Ліменда.

6. У жодній із вагітних не було виявлено побічних ефектів під час застосування запропонованих лікарських засобів та реакцій індивідуальної чутливості, що дало можливість повністю провести призначений курс лікування та підтвердити високий рівень безпеки місцевих лікарських засобів.

7. У нашому дослідженні через 3 міс від початку лікування рецидиви захворювання виникли у 3,6% пацієнток основної групи та у 5,5% пацієнток групи порівняння. Це свідчить про загальну ефективність лікування та необхідність проведення другого етапу терапії пробіотиками задля більш швидкого відновлення власної лактофлори та профілактики рецидивів захворювання у вагітних.

### Практичні рекомендації

Оскільки вагітність на тлі аномального біоценозу, зокрема БВ, супроводжується високим ризиком виникнення акушерських і перинатальних ускладнень, є нагальна необхідність санації пологових шляхів, особливо у другій половині вагітності. Препаратами вибору для лікування БВ є місцеві комбіновані засоби широкого спектра дії. Медичний препарат Ліменда повністю відповідає рекомендаціям щодо ефективності та безпечності й може бути застосований для терапії БВ з II триместра вагітності.

З метою запобігання рецидивам захворювання є необхідним проведення другого етапу лікування пробіотиками задля відновлення власної лактофлори.

### Сведения об авторах

**Горбунова Ольга Владимировна** – Кафедра акушерства, гинекології та перинатології Національної медичної академії послесереднього освіти імені П.Л. Шупика, 04112, г. Київ, ул. Дорогожицька, 9; тел.: (050) 352-93-98. *E-mail:* olga2202@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-5546>

**Гончарук Наталя Петровна** – Кафедра акушерства, гинекології та перинатології Національної медичної академії послесереднього освіти імені П.Л. Шупика, 04112, г. Київ, ул. Дорогожицька, 9; тел.: (067) 441-66-41. *E-mail:* likarmpg@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7207-3696>

**Заричанская Христина Владимировна** – Кафедра акушерства, гинекології та перинатології Національної медичної академії послесереднього освіти імені П.Л. Шупика, 04112, г. Київ, ул. Дорогожицька, 9; тел.: (067) 352-01-44. *E-mail:* zarichanska@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0357-3261>

**Ермолович Наталья Анатольевна** – Кафедра акушерства, гинекології та перинатології Національної медичної академії послесереднього освіти імені П.Л. Шупика, 04112, г. Київ, ул. Дорогожицька, 9; тел.: (093) 145-01-28. *E-mail:* yermolkina@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9013-2880>

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Bohbot M., Vicaut E., Fagnen D., Brauman M. (2010). Treatment of bacterial vaginosis: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised phase III study comparing secnidazole and metronidazole. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 11, 705692.
- Бойко Г.Б. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему // Український медичний часопис. – 2012. – №5 (91). – IX/X. – С. 91–93.
- Чеботарь И.В. Микробные республики и антимикробная тиранья // *StatusPraesens*. – 2012. – № 4 (10). – С. 21–24.
- Chembetei Kavitha Kiran, Jithendra Kandati, Munilakshmi Ponugoti. Prevalence of bacterial vaginosis in preterm and term labour: a one year study. – 2017. – *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetric and Gynecology*. – 2017. – Vol. 6, №6 DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog201705692>
- Дубинина В.Т. Клінічний досвід застосування препаратів «Мератин» і «Мератин-комбі» для лікування та профілактики бактеріального вагінозу / В.Т. Дубинина, А.И. Марченко, О.В. Лук'яничук, А.И. Рибин // *Жіночий лікар*. – 2018. – № 3. – С. 39–42.
- Gillet E. (2011). Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a metaanalysis // *BMC Infect. Dis.* – Vol. 11.
- Голяновський О.В., Мехедко В.В., Будченко М.А. Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів // *Здоров'я жінки*. – 2017. – № 8 (124). – С. 89–95.
- <http://www.ukrstat.gov.ua/>
- <https://www.who.int/countries/ukr/ru/>
- Huang H., Song L., Zhao W. (2013). Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch. Gynecol. Obstet.* PMID: 24318276.
- Ліменда (LIMENDA), Rotapharm, інструкція із застосування. <https://compendium.com.ua/info/251838/limenda/>
- Мератин Комбі (MERATIN COMBI), Mili Healthcare, інструкція із застосування. <https://compendium.com.ua/info/167696/meratin-kombi/>
- Jack D., Sobel. (2013). Bacterial vaginosis // *Annual Review of Medicine*. – Vol. 51. – 349-356.
- Козаченко А.В., Тесленко І.В., Губський К.А., Нудьга А.Н., Ковалева Е.А. Сравнительная эффективность орнидазола и метронидазола у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости // *Медицина невідкладних станів*. – 2012. – № 5 (44). – С. 56–59.
- Modak T., Arora P., Agnes C., Ray R., Goswami S. P., Das N. K. Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria. // *J. Infect. Dew Ctries*. – 2011. – May 28. – Vol. 5 (5). – P. 353–360.
- Ніцович І.Р., Семеняк А.В. Особливості перебігу та лікування бактеріального вагінозу у вагітних // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. – 2016. – Вип. VI. – № 3 (21). – С. 61–64.
- Носенко Е.Н., Каминский А.В., Сейлова А.И., Гриценко А.С. Терапия вагинального дисбиоза комбинированным препаратом Лименда с высокими дозами интравагинального метронидазола и миконазола у женщин с бесплодием, обратившихся для проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий // «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа». – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 47–54.
- Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».
- Наказ МОЗ України від 21.09.2015 № 614 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів».
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Медиабюро Статус презенс, 2011. – 688 с.
- Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atorobium vaginae*: современные принципы диагностики и терапии / М.Р. Рахматулина, К.И. Плахова // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 3. – С. 88–92.
- Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. – М.: Издательство журнала Status Praesens, 2014. – 832 с.
- Thaxton J., Sharma S. (2010). Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy // *Am J Reprod Immunol*. – Vol. 63. – № 6. – 482–491.
- Thulker J., Kriplani A., Agarwal N. (2012). A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis // *Indian J. Pharmacol*. – 44 (2). – 243–245.
- Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Вдовиченко Ю.П., Горбунова О.В. Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря: Навч. посібник для лікарів-інтернів і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / За ред. Вороненка Ю.В., Шекери О.Г., Вдовиченка Ю.П. – К.: Видавель Заславський О.Ю., 2016. – 337 с. (Серія «Сімейна медицина»).

Статья поступила в редакцию 04.09.2020