

# Лечащий Врач

## Коррекция дисбиоза влагалища как способ улучшения репродуктивных исходов программ ВРТ у пациенток с замершей беременностью после ЭКО и ПЭ в анамнезе

Е. Б. Рудакова\*<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
Л. Ю. Замаховская\*\*

\* ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Балашиха

\*\* ГБУЗ МО МОПЦ, Балашиха

*Резюме.* Восстановление нормальной микрофлоры влагалища является важным профилактическим этапом на пути восстановления нарушенной детородной функции. Рассмотрены подходы к подготовке пациенток с нарушением микробиоценоза влагалища к программе экстракорпорального оплодотворения, имевших замершую беременность в предыдущей программе.

*Ключевые слова:* бесплодие, лечение, экстракорпоральное оплодотворение, дисбиоз влагалища, замершая беременность.

*Abstract.* Recovery of normal vaginal microflora is an important preventive stage of reproductive function recovery. We considered some approaches to preparation of patients with disorders in vaginal microbiocenosis with missed miscarriage in the previous program, to in vitro fertilization program.

*Keywords:* infertility, treatment, in vitro fertilization, vaginal dysbiosis, missed miscarriage.

**В** отечественной и зарубежной литературе частота невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) варьирует от 18,5% до 32% по данным различных авторов. На первый триместр гестации приходится 21% всех случаев [1, 7]. Невынашивание

<sup>1</sup> Контактная информация: doctor\_rudakova@mail.ru

индуцированной беременности, как правило, проявляется в виде замершей (неразвивающейся беременности) в 90% случаев. Нередки случаи анэмбрионии.

Причинами, вызывающими преждевременное прерывание беременности, в том числе после ЭКО и ПЭ, на ранних сроках могут являться:

- генные и хромосомные мутации;
- анатомические особенности;
- инфекционные факторы, в том числе приводящие к патологическим изменениям эндометрия;
- эндокринные заболевания;
- наследственная и приобретенная патология гемостаза (наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром);
- иммунные нарушения;
- эндометриоз;
- низкий овариальный резерв;
- возраст потенциальной матери;
- социальные факторы (курение, стресс);
- высокий индекс массы тела и ожирение;
- факторы, связанные с проведением индукции суперовуляции (десинхронизация созревания эндометрия, фолликулогенеза и эмбриогенеза в протоколах ЭКО, синдром гиперстимуляции яичников);
- факторы, выявляемые при применении эмбриологических методик в программах ЭКО (качество яйцеклеток и переносимых эмбрионов, морфофункциональные особенности спермы пациентов).

Особого внимания заслуживает инфекционный фактор, ассоциированный с нарушением микробиоценоза влагалища. Недооценка последствий перенесенных еще до планирования беременности нарушений микробиоценоза влагалища и инфекции как верхних, так и нижних отделов женской половой системы может послужить причиной осложненного течения беременности и даже ее прерывания. Появление угрозы прерывания беременности может быть клиническим проявлением восходящего инфицирования при неадекватном лечении или его отсутствии вследствие скрытого течения инфекции. Некоторые бактерии вырабатывают эндотоксины и повреждающие субстанции. При взаимодействии фосфолипаз с амниональными фосфолипидами запускается арахидоновый каскад, что вызывает реакцию местного воспаления с повышением концентрации простагландинов. Это может привести к активации сократительной деятельности матки на любом сроке беременности. Частота бесплодия после

перенесенного эпизода воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) при восходящем инфицировании довольно высока и составляет 40%. При невынашивании беременности на фоне ВЗОМТ составляет 45%, эктопическая беременность — 3% [4].

Одним из наиболее частых проявлений дисбиоза влагалища является бактериальный вагиноз (БВ) [7]. Бактериальный вагиноз — общий инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа и сопровождающийся чрезмерно высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов, в том числе *Gardnerella vaginalis*, и резким снижением или отсутствием молочнокислых бактерий в отделяемом влагалища [2]. Нормальная беременность и БВ являются вещами несовместимыми. Нормальная беременность представляет собой уникальное, проходящее и динамическое состояние. Микробиоценоз влагалища при здоровой беременности в основном напоминает микробиоценоз небеременных, но с еще более высокой распространенностью во влагалище лактобацилл. Данный симбиоз сложился эволюционно как оптимальная приспособительная реакция, способствующая выживанию индивидов. Микробиота определяет состояние здоровья, играя важную роль в поступлении питательных веществ, состоянии иммунной системы и защите от патогенных микроорганизмов. Кислая среда как результат этого внутрисистемного взаимодействия обеспечивает благоприятные условия существования для всех участников экосистемы [10, 13]. Бактериальный вагиноз, приводящий к изменению вагинальной микробиоты, с низким содержанием лактобактерий и обилием *Gardnerella vaginalis*, повышает риск прерывания беременности примерно в два раза [9, 14]. Как правило, у пациенток, попадающих к репродуктологу, специфический этиотропный возбудитель инфекций, передающихся половым путем, который привел к ВЗОМТ, элиминирован. Однако условно-патогенная флора, поддерживающая длительное течение воспалительного процесса, присутствует (анаэробы, *Gardnerella vaginalis* и другие). Один из частых исходов воспалительных заболеваний — хронический эндометрит, может служить причиной нарушения имплантации зародыша в эндометрий и прерывания беременности, в том числе по типу неразвивающейся [8]. Частота наступления беременности у женщин с нарушением микробиоценоза влагалища, в частности с бактериальным вагинозом, при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) почти в 3 раза ниже, чем у бесплодных пациенток с нормальным биоценозом [3]. ЭКО является инвазивной процедурой, сопряженной с манипуляциями в полости матки, поэтому контроль за состоянием микробиоценоза влагалища и его коррекция являются обязательными [5].

Целью исследования явилась оценка возможности использования препаратов Метромикон-Нео и Примафунгин в плане подготовки пациенток с нарушением микробиоценоза влагалища к программе экстракорпорального оплодотворения, имевших замершую беременность в предыдущей программе.

### Материалы и методы исследования

В течение 2014 г. на базе отделения ВРТ МОПЦ было проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование состояния микробиоценоза влагалища у двух групп пациенток, планирующих программу ЭКО и ПЭ. Всего в исследовании участвовали 89 пациенток. Первая группа — 36 пациенток, которые имели замершую беременность в сроке 5–6 недель в предыдущей программе ЭКО и ПЭ, проведенной за 6–8 месяцев до исследования. Пациенты данной группы имели нарушения микробиоценоза влагалища в виде бактериального вагиноза, кандидоза или вагинита со смешанной условно-патогенной флорой на этапе подготовки к следующей программе ВРТ. Средний возраст испытуемых составил  $34,96 \pm 2,8$  года, длительность бесплодия —  $7,04 \pm 4,1$  года, среднее количество попыток ЭКО в анамнезе —  $1,78 \pm 0,46$ . Замершая беременность в анамнезе имела место у 100% пациенток ( $n = 36$ ), две и более замерших беременностей — у 5,55% ( $n = 2$ ).

Из факторов риска невынашивания у 19,44% ( $n = 7$ ) имелся синдром поликистозных яичников, у 22,24% ( $n = 8$ ) — гиперандрогения, у 47,26% ( $n = 17$ ) — эндометриоз, у 22,24% ( $n = 8$ ) — хронический эндометрит.

Вторую, контрольную, группу составили 53 пациентки, у которых первая попытка ЭКО не привела к наступлению беременности, в анамнезе отсутствовали ВЗОМТ и невынашивание. На этапе подготовки к следующей программе нарушений микробиоценоза также выявлено не было. Вторая группа пациенток была сопоставима с первой по возрасту, длительности бесплодия, количеству попыток ЭКО, наличию факторов риска невынашивания, описанных выше (кроме ВЗОМТ).

Для оценки состояния микробиоценоза влагалища пациенток первой группы на этапе подготовки к следующей попытке ЭКО и ПЭ применялось микроскопическое исследование отделяемого цервикального канала, влагалища и уретры в 80,62% случаев, бактериологический метод исследования в 41,85% случаев, метод полимеразной цепной реакции в 50% случаев. Коррекция выявленных нарушений в первой группе пациенток проводилась в два этапа: первый этап — элиминация выявленного возбудителя, второй этап — нормализация микробиоты влагалища. Препаратом для коррекции БВ и смешанной флоры с учетом программы импортозамещения был выбран отечественный препарат Метромикон-Нео компании

ОАО «Авексима», которая выпускает эффективные, безопасные и качественные лекарственные средства, выгодные с экономической точки зрения. В состав препарата Метромикон-Нео входит метронидазол в дозировке 500 мг (золотой стандарт профилактики и лечения анаэробной инфекции) и миконазол 100 мг. Миконазол является достойным дополнением метронидазола, производным азола, позволяющим профилактировать развитие вагинального кандидоза при повышении pH влагалищного секрета. При интравагинальном применении миконазол активен в основном в отношении *Candida albicans*. Форма препарата в виде вагинальных суппозиторий обеспечивает низкую абсорбцию действующих веществ в системный кровоток, поэтому препарат обладает достаточно высокой степенью безопасности. Пациентки с впервые выявленным бактериальным вагинозом применяли препарат Метромикон-Нео вагинально по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 7 дней (одна упаковка на лечебный курс). Пациенткам с рецидивирующим БВ препарат назначался в такой же дозировке, но в течение 14 дней. Использование препарата начиналось непосредственно после менструации, и сразу после окончания выше-названного лечения проводился второй этап терапии с использованием эубиотиков не менее 10 дней. С этой целью хорошо зарекомендовал себя препарат Лактожиналь, одна капсула которого содержит лиофилизированную культуру лактобактерий *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* 341 мг. Штамм *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* обладает антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий, включая *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp., энтеропатогенную *Escherichia coli*, улучшает местные обменные процессы и способствует восстановлению естественного местного иммунитета. Препарат назначался по одной капсуле вагинально 1 раз в день в течение 14 дней.

Санация пациенток с вульвовагинальным кандидозом проводилась препаратом Примафунгин. Выбор препарата определил ряд достоинств действующего вещества — натамицина: отсутствие резистентности в клинической практике, отсутствие системного действия, так как препарат практически не всасывается с поверхности слизистых оболочек, широкий спектр действия, безопасность, высокая эффективность, а также экономическая выгода препарата в сравнении с аналогичными препаратами зарубежных производителей. Препарат активен в отношении большинства патогенных дрожжеподобных грибов. У всех обследованных пациенток с вульвовагинальным кандидозом была выявлена хроническая форма заболевания, поэтому препарат применялся по 1 суппозиторию (100 мг) 1 раз в день в течение 6 дней. Второй этап терапии проводился только после подтверждения отсутствия в мазке мицелия или спор дрожжеподобного грибка.

Исследование проходило в рамках предгравидарной подготовки данных пациенток и, кроме оценки и коррекции вагинального микробиоценоза, включало в себя коррекцию

нарушений пищевого поведения, лечение экстрагенитальной патологии, устранение функциональных нарушений пищеварительного тракта.

В контрольной группе пациенток с нормальным биоценозом влагалища оценивались репродуктивные исходы после проведенной программы ЭКО и ПЭ.

### Результаты и их обсуждение

Среди участниц первой группы исследования в 44,44% случаев был выявлен бактериальный вагиноз, у 25% — вагинит со смешанной флорой, в 30,55% — вульвовагинальный кандидоз в хронической форме. Диагноз «бактериальный вагиноз» выставлялся согласно критериям R.Amsel при обнаружении во влагалищных выделениях исследуемых пациенток *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также лабораторным методом с помощью микроскопии вагинального мазка, окрашенного по Граму, при выявлении в мазке ключевых клеток.

У пациенток со смешанной флорой в мазке над лактобактериями преобладала аэробная условно-патогенная флора со слабой или умеренной лейкоцитарной реакцией. Вульвовагинальный кандидоз диагностировался при обнаружении мицелия или спор гриба во влагалищном отделяемом микроскопически или с помощью ПЦР.

50% пациенток, страдающих бактериальным вагинозом, прошли курс лечения по месту жительства 5–6 месяцев назад, 18% — 1–2 месяца назад, что свидетельствует о рецидивирующем течении заболевания. Данное обстоятельство связано с особенностями эпителиально-бактериальных взаимодействий при БВ. Ассоциированные микросимбионты обладают способностью к био пленкообразованию и резко угнетают лактобактерии, продуцирующих  $H_2O_2$  [3]. Микроорганизмами, формирующими биопленки, являются: *Gardnerella vaginalis* (от 60% до 90% массы биопленки), *Sneathia sanguinegens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Megasphaera* spp., *A. vaginae*, а также вагинозассоциированные бактерии, родственные *Clostridium phylum* и/или *Leptotrichia* и др. [16].

В результате проведенной терапии полное излечение бактериального вагиноза согласно критериям R.Amsel через 2 недели после окончания полного курса лечения наступило у 87,5% пациенток с данным нарушением микробиоценоза. Вульвовагинальный кандидоз был излечен после первого курса терапии у 81,8%. Смешанная флора сменилась на палочковую у 88% пациенток. У четырех женщин имелся частичный эффект, что послужило поводом для второго курса терапии, который оказался успешным.

Все пациентки с диагностированным нарушением микробиоценоза были пролечены в два этапа, согласно этиотропной и патогенетической терапии, разработанной в 1995 г. Е. Ф. Киной. На первом этапе производилась ликвидация возбудителей БВ, вагинита

смешанной этиологии или вульвовагинального кандидоза с помощью бактерицидных антибактериальных и антимикотических средств, на втором этапе восстановление биоценоза влагалища осуществлялось путем местного применения эубиотиков.

Динамический контроль микробиоценоза успешно пролеченных пациенток через 3 и 6 месяцев после окончания лечения позволил оценить частоту развития рецидива заболевания, которая составила 6,8% и 11,1% соответственно. Данные показатели более чем в два раза ниже, чем после одноэтапной терапии БВ [6].

Четырнадцать пациенток после успешной предгравидарной подготовки и санации влагалища получили беременность после проведения процедуры ЭКО и ПЭ. В одном случае беременность прервалась по типу неразвивающейся беременности в сроке 6 недель (неразвивающаяся беременность), что потребовало проведения медикаментозного аборта, 9 пациенток благополучно выносили и родили здорового ребенка, в отношении 4 наблюдение продолжается.

В контрольной группе беременность после ЭКО была зарегистрирована у 21 пациентки (39,62%). У двух пациенток беременность прервалась в первом триместре по типу замершей, у 17 пациенток беременность завершилась родами живым плодом. Таким образом, после коррекции микробиоценоза в первой группе пациенток, репродуктивные исходы в данной группе стали сопоставимы с таковыми в контрольной группе. Частота осложнений первого триместра беременности в группах не превысила среднестатистический показатель после ЭКО.

## **Заключение**

Таким образом, своевременно и обоснованно поставленный диагноз «бактериальный вагиноз», «вульвовагинальный кандидоз», а также «вагинит» со смешанной условно-патогенной микрофлорой с последующим комплексным лечением такими препаратами, как Метромикон-Нео, Примафунгин, и дальнейшим восстановлением нормальной микрофлоры влагалища является важным профилактическим этапом на пути восстановления нарушенной детородной функции. Основополагающим является подбор этиотропной терапии и эффективных препаратов. Кроме того, безусловным достоинством подобранной терапии является ее доступность и экономическая выгода. Особого внимания в этом плане заслуживают пациентки с неразвивающейся беременностью, в том числе после ЭКО, и пациентки с отягощенным анамнезом по ВЗОМТ. Тщательная подготовка к беременности — залог рождения здорового ребенка и благополучия родильницы. ■

*Список литературы см. на сайте: <http://www.lvrach.ru/>*

# ПРИМАФУНГИН®

Натамицин 100 мг

*Лечение без риска и сомнений!*

avexima



- Обладает высокой активностью к грибку рода *Candida albicans* и non-*albicans*
- Разрешен к применению на всех сроках беременности и в период лактации
- Резистентность к препарату практически не развивается, что обеспечивает его высокую эффективность при длительном и повторном применении
- Сохраняет влагалищный биоценоз
- Не оказывает системного действия
- «Умная упаковка» с возможностью отмечать количество применений препарата



Рег. номер: ЛП-000411 от 28.02.2011

Широкий спектр действия (противомикробное, противопротозойное, противогрибковое)

Профилактика кандидозной суперинфекции

Равномерно распределяется по поверхности слизистой оболочки

«Умная упаковка» с возможностью отмечать количество применений препарата

Доступная цена

# МЕТРОМИКОН-НЕО®

- МЕТРОНИДАЗОЛ 500 мг
- МИКОНАЗОЛА НИТРАТ 100 мг

**1+1=3**

- ПРОТИВОМИКРОБНОЕ,
- ПРОТИВОПРОТОЗОЙНОЕ,
- ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ



Рег. номер: ЛП-001676 от 28.04.2012

Информация предназначена для медицинских работников

Реклама