

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ЦЕРВИКОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Долгушина В.Ф.¹, Шишкова Ю.С.¹, Графова Е.Д.¹, Завьялова С.А.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: kanc@chelsma.ru;

²МБУЗ ГКП №5, Челябинск

Цель исследования: оценить эффективность дифференцированного подхода к восстановлению биоценоза влагалища при цервиковагинальных инфекциях в профилактике их рецидивов во время беременности. Проведено проспективное исследование с участием 50 беременных женщин с диагнозом цервицит или цервиковагинит в I триместре беременности. Лечение генитальной инфекции проводилось в два этапа. Всем женщинам на 1 этапе назначался антисептик деквалиния хлорид (по 1 вагинальной таблетке интравагинально – 6 дней). Пациенткам основной группы (n=24) проводилось микроскопическое исследование отделяемого влагалища с окраской по Граму, по результатам которого, в зависимости от состояния лактофлоры после применения антисептика, осуществлялся выбор препарата для второго этапа. Пациенткам из группы сравнения (n=26) на втором этапе препарат назначался без учета состояния лактофлоры случайным образом. Рецидивы цервицита или цервиковагинита возникали среди обследуемых обеих групп во втором и третьем триместрах беременности. При этом в группе сравнения, где лечение проводилось без дифференцированного подхода, частота рецидивов составила 38,5% и была достоверно выше по сравнению с основной группой, где повторные эпизоды отмечены в 12,5% случаев (p=0,037). При наблюдении в течении беременности дисбиоз влагалища диагностирован у 8,3% беременных женщин основной группы и у 34,6% исследуемых в группе сравнения (p=0,025). Таким образом, дифференцированный подход к выбору препарата для восстановления биоценоза влагалища (с учетом состояния лактофлоры после применения антисептика) позволяет снизить частоту рецидивов цервицитов и формирования дисбиотических состояний влагалища во время беременности.

Ключевые слова: цервиковагинальные инфекции, биоценоз влагалища, рецидив, беременность

PREVENTION OF RECURRENT CERVICOVAGINAL INFECTIONS IN PREGNANT WOMEN

Dolgushina V.F.¹, Shishkova Y.S.¹, Grafova E.D.¹, Zavyalova S.A.²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: kanc@chelsma.ru;

²City Clinical Polyclinic N5, Chelyabinsk

Objective: to evaluate the effectiveness of a differentiated approach to the restoration of the vaginal biocenosis with cervicovaginal infections in the prevention of their recurrence during pregnancy. Materials and methods. A prospective study was conducted with 50 pregnant women diagnosed with cervicitis or cervicovaginitis in the first trimester of pregnancy. The treatment of genital infection was carried out in two stages. All women at the first stage were prescribed antiseptic dequalinium chloride (1 vaginal tablet, intravaginally - 6 days). Patients of the main group (n = 24) underwent a microscopic examination of the vaginal discharge with Gram stain. According to its results, depending on the state of lactoflora, after using the antiseptic, the preparation for the second stage was selected. The patients from the comparison group (n = 26) were prescribed the second stage drug in a random way. Results and its discussion. Repeated episodes of cervicitis or cervicovaginitis occurred among the surveyed both groups in the second and third trimesters of pregnancy. In the comparison group, where treatment carried out without a differentiated approach, the recurrence rate was 38.5%, significantly higher compared with main group, where repeated episodes were noted in 12.5% of cases (p = 0.037). During pregnancy vaginal dysbiocenosis was diagnosed in 8.3% cases in the main group and in 34.6% cases in the comparison group (p = 0.025). Using a differentiated approach to the choice of a drug to restore the vagina biocenosis reduces the frequency of cervicitis recurrences and the formation of the vagina dysbiotic states during pregnancy.

Keywords: cervicovaginal infections, vaginal biocenosis, recurrence, pregnancy.

Проблема цервиковагинальных инфекций во время беременности в последние годы широко обсуждается в связи с большой их частотой и негативным влиянием на течение

гестационного периода. Большинство авторов подтверждают причинно-следственную связь между инфекционным процессом в слизистых оболочках влагалища и шейки матки и такими осложнениями, как невынашивание беременности [1], плацентарная недостаточность [2], внутриутробными инфекциями плода [3] и высказываются о необходимости лечебных мероприятий для профилактики этих осложнений [4]. Несмотря на достаточное количество антибактериальных препаратов и имеющейся концепции двухэтапного метода терапии генитальной инфекции отмечается высокая частота их рецидивов [5,6]. Во время беременности частота рецидивов бактериального вагиноза составляет от 3,6 до 30%, неспецифических или аэробных вагинитов 16,7-35,9%, кандидозных вагинитов 22,5-45,9% [7-9]. Среди причин рецидивов можно рассматривать отсутствие или неадекватную коррекцию биоценоза влагалища. Для восстановления состояния нормоценоза влагалища в клинической практике используют в основном две группы лекарственных средств: пробиотические препараты и средства, закисляющие влагалищную среду. Пробиотические препараты, содержащие штаммы лактобактерий оказывают стимулирующее влияние на колонизационную резистентность слизистых влагалища. Хорошо изученным является пробиотический штамм лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* с высокой адгезивной активностью и способностью подавлять рост условно-патогенной микрофлоры [10,11].

Кислотосодержащие препараты, в частности, препараты молочной кислоты для интравагинального применения, снижают рН влагалищного содержимого, при этом индуцированная кислая среда подавляет рост анаэробных бактерий и стимулирует восстановление собственного пула лактобактерий [5]. Исследования последних лет отражают эффективность использования данных препаратов при инфекционных процессах влагалища и шейки матки [6, 12]. Однако до сих пор отсутствуют четкие критерии выбора препарата для восстановления биоценоза влагалища. Одним из таких критериев может быть состояние резидентной микрофлоры после применения антимикробных препаратов на первом этапе терапии.

Целью исследования явилась оценка эффективности дифференцированного подхода к восстановлению биоценоза влагалища с учетом состояния лактофлоры при цервикагогинальных инфекциях в профилактике их рецидивов во время беременности.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное исследование с участием 50 беременных женщин, которые были подобраны согласно критериям включения: наличие цервикагогинальной инфекции неспецифической этиологии (цервицит и /или цервикагогинит), срок беременности до 13 -14 недель, информированное согласие на участие в исследовании. Обследование пациенток проведено в первом триместре беременности при постановке на учет в женскую консультацию. Диагноз цервицита или цервикагогинита

устанавливался при наличии патологических выделений из половых путей, признаков воспаления слизистых оболочек влагалища и шейки матки, выявлении лейкоцитарной реакции при обзорной микроскопии материала из влагалища и шейки матки. Для уточнения этиологии заболевания проводилось культуральное исследование отделяемого из цервикального канала, а также полимеразно-цепная реакция для исключения *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*. Все пациентки случайным образом были разделены на 2 группы. Основную группу составили 24 беременные женщины (13 пациенток с цервиковагинитом и 11 с цервицитом). В группу сравнения вошли 26 беременных (13 женщин с цервиковагинитом и 13 с цервицитом). Лечение генитальной инфекции проводилось в два этапа. Всем женщинам на первом этапе назначался разрешенный по инструкции к использованию на ранних сроках беременности антисептик деквалиния хлорид (по 1 вагинальной таблетке интравагинально – 6 дней). Восстановление микрофлоры влагалища на втором этапе лечения проводили с использованием препарата лиофилизированной культуры лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (интравагинально по 1 капсуле 2 раза в день–7 дней) или препарата, содержащего молочную кислоту и гликоген (интравагинально по одному тюбику – 7 дней). Пациенткам основной группы проводилось дополнительное микроскопическое исследование отделяемого влагалища с окраской по Граму (увеличение x2000). По результатам данного исследования, в зависимости от состояния лактофлоры после применения антисептика, осуществлялся выбор препарата для второго этапа. Пациенткам из группы сравнения на втором этапе препарат назначался без учета состояния лактофлоры. Проведен анализ анамнестических данных, жалоб, результатов клинико-лабораторного обследования, частоты рецидивов цервиковагинитов и дисбиотических состояний после проведенной терапии. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью редактора данных IBM SPSS Statistics 12.1. Учитывая несоответствие полученных данных нормальному закону распределения, количественные и порядковые показатели представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 квартилей. Оценка различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Для номинальных признаков приведены абсолютные значения и относительная частота встречаемости, различия в группах оценивались по критерию χ^2 Пирсона. Достоверными считали значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Обследованные пациентки были репродуктивного возраста, медиана возраста составила 27,5 (26...30) лет в основной группе и 27,5 (24...31) лет в группе сравнения. При изучении акушерско-гинекологического анамнеза достоверных отличий между группами не выявлено. В обеих группах преобладали повторнобеременные женщины: 75% в основной и 65,4% в группе сравнения. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез практически одинаково часто был у пациенток в

основной группе (33,3% случаев) и группе сравнения (30,8% случаев). В анамнезе обследованных женщин были самопроизвольные выкидыши и искусственные аборты в 16,7% и 20,8% случаев соответственно в основной группе и 15,4% и 23,1% случаев соответственно в группе сравнения. Воспалительные заболевания гениталий наблюдались практически с одинаковой частотой в основной группе (20,9%) и в группе сравнения (15,3%). Частота экстрагенитальной патологии также статистически не различалась между группами (62,5% в основной группе и 65,4% в группе сравнения). Наиболее часто в анамнезе регистрировались заболевания органов желудочно-кишечного тракта (40,9% и 42,3% соответственно) и мочевыделительной системы (27,3% и 26,9% соответственно).

При анализе клинического течения цервикагинальных инфекций обращает на себя внимание преимущественно субъективно-бессимптомное течение заболевания. Только 33,3% и 34,6% женщин соответственно в основной группе и группе сравнения беспокоили выделения из половых путей. Выраженные клинические проявления воспалительного процесса (отек и гиперемия слизистой шейки матки) отмечены у 79,2% женщин в основной группе и 88,5% в группе сравнения. При определении рН отделяемого влагалища данный показатель изменялся в щелочную сторону и составил в основной группе 5(4,5...5) и в группе сравнения 5 (5...5). Результаты микроскопического исследования статистически не отличались между группами (таблица 1). Количество лейкоцитов в отделяемом влагалища в основной группе составило 22,5 (15...35) в поле зрения, в группе сравнения - 25 (15...35). В отделяемом из цервикального канала медиана количества лейкоцитов составила 27,5 (25...40) и 30 (25...35) соответственно. Преобладание коккобациллярных микроорганизмов над лактофлорой определялось в основной группе в 8,3% случаев и в группе сравнения 23,1% случаев.

Таблица 1

Результаты микроскопического исследования (x2000) отделяемого влагалища и цервикального канала у женщин с цервикагинальной инфекцией до лечения

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Лейкоциты, в поле зрения (влагалище)	22,5 (15...35)	25 (15...35)	0,634
Лейкоциты, в поле зрения (цервикс)	27,5 (25...40)	30 (25...35)	0,787
Эпителиальные клетки	6 (6...8)	6(4...8)	0,663
Ключевые клетки, %	0	3,8	0,353
Морфологические формы микроорганизмов, %			
Палочки	83,3	88,5	0,782

Коккобациллы	8,3	23,1	0,195
--------------	-----	------	-------

При культуральном исследовании не было получено роста на питательной среде в 2 случаях в обеих группах (основная группа n=23, группа сравнения n=25). При этом частота выделения лактобактерий составила 95,7% в титре 6 (5...6) КОЕ/мл в основной группе и 88% в количестве 5 (4...6) КОЕ/мл в группе сравнения (таблица 2). По результатам бактериологического исследования в диагностически-значимых титрах ($>10^4$ КОЕ/мл) чаще всего высевались *Gardnerella vaginalis* (в 13% и 20% случаев соответственно), в единичных случаях определялись условно-патогенные микроорганизмы: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium spp.*, *Ureaplasma spp.* Ассоциации нескольких микроорганизмов отмечены в 13% и 12% случаев соответственно.

Таблица 2

Титр содержания лактофлоры (lg КОЕ/мл) и частота выделения (%) у женщин с цервикагоинальной инфекцией до лечения (культуральное исследование)

Показатель	Основная группа n=23	Группа сравнения n=25	p
Титр <i>Lactobacillus spp.</i>	6 (5...6)	5 (4...6)	0,275
Частота выделения <i>Lactobacillus spp.</i>	95,7	88	0,338

Таким образом, перед началом терапии обе группы были сопоставимы по анамнестическим данным и клиническим особенностям цервикагоинальной инфекции.

Лечение генитальной инфекции проводилось в два этапа. После антимикробной терапии (антисептик – деквалиния хлорид) оценивали клиническую эффективность. У всех беременных отмечалось отсутствия жалоб, а также признаков воспаления и патологических выделений при гинекологическом осмотре.

При микроскопическом исследовании с окраской по Граму после первого этапа лечения у пациенток основной группы в 100% случаев наблюдалась нормализация количества лейкоцитов в отделяемом из влагалища и цервикального канала (таблица 3). Помимо оценки лейкоцитарной реакции проводилась оценка состояния микрофлоры. В трех случаях (12,5%) были выявлены вегетирующие формы дрожжеподобных грибов, что потребовало назначения антифунгальных препаратов (натамицин) с повторным микроскопическим исследованием отделяемого после лечения.

Таблица 3

Результаты микроскопического исследования отделяемого влагалища (окраска по Граму, $\times 2000$) после I этапа терапии цервикагоинальной инфекции, n=24

Показатель		Количество/ встречаемость
Лейкоциты влагалища, в поле зрения		10 (5...13)
Эпителиальные клетки, в поле зрения		8 (3...10)
Морфологические формы микрофлоры влагалища	Мономорфные Грам «+» палочки (4-5 мкм) в количестве от 10 до 40 в поле зрения	0
	Полиморфные Грам «+» палочки (2-15 мкм) в количестве 10 - 40 в поле зрения	83,3%
	Полиморфные Грам «+» палочки (2-15 мкм) в количестве менее 10 в поле зрения	16,7%
	Дрожжевые клетки вегетирующие	12%

Применение антисептика на первом этапе терапии проявляется изменением состояния резидентной микрофлоры влагалища. При изучении состояния лактоморфотипов было отмечено изменение их морфологической формы и /или количества. Так, в 4 случаях (16,7%) в мазках определялись грамположительные палочки размером от 2 до 15 мкм в количестве менее 10 в поле зрения. Такая микроскопическая картина явилась основанием для дотации лактобактерий – препарат лиофилизированной культуры лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini*. В остальных 83,3% случаях определялись полиморфные палочки (2-15 мкм) в достаточном количестве: 10-40 в поле зрения. В данной ситуации назначался препарат, содержащий молочную кислоту и гликоген. Среди женщин 2 группы препарат для восстановления биоценоза влагалища назначался случайным образом без учета состояния лактофлоры после применения антисептика.

При наблюдении пациенток в течение беременности была изучена частота рецидивов цервицитов и цервикагагинитов, а также наличие дисбиотических состояний после проведенного лечения.

Повторные эпизоды воспалительных инфекционных процессов в нижнем отделе генитального тракта беременных женщин возникали среди обследуемых обеих групп во втором и третьем триместрах беременности. При этом в группе сравнения, где лечение проводилось без дифференцированного подхода, частота рецидивов составила 38,5% и была достоверно выше по сравнению с основной группой, где повторные эпизоды отмечены в три раза реже в 12,5% случаев ($p=0,037$). Рецидив цервицита или цервикагагинита возникал среднем через одинаковый интервал времени: 16 (9...16) недель в основной группе, и 15 (10,5...19,75) недель в группе сравнения.

После проведенного лечения на ранних сроках беременности при дальнейшем наблюдении пациенток отмечено развитие дисбиотических состояний влагалища: дисбиоценоза влагалища и бактериального вагиноза [13]. Дисбиоценоз влагалища регистрировался при выделении условно-патогенной микрофлоры в количестве более 10^4 КОЕ/мл в сочетании со сниженным количеством лактобацилл при бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала в отсутствии клинических проявлений инфекционного процесса. Диагноз бактериальный вагиноз устанавливался при наличии следующих клинических признаков: патологические вагинальные выделения, $pH > 4,5$, положительный аминный тест и обнаружение «ключевых» клеток в вагинальном мазке (наличие 3 из 4 признаков). Дисбиоценоз влагалища диагностирован у 8,3% беременных женщин основной группы. В группе сравнения данное состояние встречалось в четыре раза чаще у 34,6% исследуемых ($p=0,025$), из них в 7,7% случаев зарегистрирован бактериальный вагиноз. В основной группе случаев бактериального вагиноза не отмечено (таблица 4).

Таблица 4

Частота рецидивов цервицита или цервиковагинита и развитие дисбиотических состояний влагалища у обследованных беременных женщин (n, %)

Показатель	Основная группа n=24	Группа сравнения n=26	p
Рецидив цервицита или цервиковагинита	3 12,5	10 38,5	0,037
Развитие дисбиотических состояний влагалища	2 8,3	9 34,6	0,025
- из них бактериальный вагиноз	0	2 7,7	0,157
всего	5 20,8	19 73,1	

Заключение. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие рецидивов цервиковагинальных инфекций во время беременности зависят не только от наличия или отсутствия проведения второго этапа терапии, но и от оптимального подхода к выбору препарата для коррекции биоценоза влагалища. Полученные данные показывают, что при выборе метода восстановления нормоценоза влагалища следует учитывать состояние лактофлоры после применения антимикробных препаратов. Так, при наличии измененной лактофлоры (полиморфные палочки 2-15 мкм в достаточном количестве) можно прибегнуть к ацидификации влагалищной среды. Дотация лактобактерий целесообразна при определении

полиморфных (2-15 мкм) грамположительных палочек в количестве менее 10 в поле зрения. Такой дифференцированный подход позволяет снизить частоту возникновения рецидивов цервиковагинальных инфекций у женщин во время беременности.

Список литературы

1. Сидельникова В.М. Инфекция как фактор риска невынашивания беременности // Гинекология. 2008. №5. С. 28-30.
2. Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Озолия Л.А. Ведущая роль инфекции в формировании плацентарной недостаточности // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. N 4. С. 3-9.
3. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Карапетян Т.Э., Ломова Н.А., Коган Е.А. Роль оппортунистических вагинальных инфекций и факторов врожденного иммунитета у беременных в реализации внутриутробной инфекции // Проблемы репродукции. 2013. №4. С. 95-98
4. Donati, L., Di Vico A., Nucci M., Quagliozzi L., Spagnuolo T., Labianca A., Bracaglia M., Ianniello F., Caruso A., Paradisi G. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2010. Vol.281 №4. P: 589-600. DOI: 10.1007/s00404-009-1318-3.
5. Кира, Е.Ф., Артымук Н.В, Савичева А.М., Роговская С.И., Гуцин А.Е., Румянцева Т.А., Иванова О.В. Применение молочной кислоты в сочетании с гликогеном для лечения бактериального вагиноза // Гинекология. 2015. №2 С.93-96,
6. Heczko P B., Tomusiak A, Adamski P., Jakimiuk A.J., Stefański G., Mikołajczyk-Cichońska A., Suda-Szczurek M., Strusvaginosis M. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial and aerobic vaginitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Women's Health. 2015. Vol.15. P.115 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4669640/> (дата обращения: 15.12.2018)
7. Телешева Л.Ф., Долгушина В.Ф., Долгушин И.И., Смольникова Л.А. Клинико-иммунологические особенности бактериального вагиноза у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2002. Т.2. №3. С. 4-7.
8. Сейталиева А.Е. Оптимизация лечения вагинитов у беременных. автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казахстан. Алматы. 2009. 28 с.
9. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С., Любасовская Л.А, Припутневич Т.В. Возможности лечения оппортунистических инфекций влагалища во время беременности // Гинекология. 2017. №6. С.11-15.

10. Larson P.G., Stray-Pedersen B., Rytting K.R. Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginoses reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. // BMC Women's Health. 2008. Vol. 8, №3. DOI: 10.1186/1472-6874-8-3.
11. Coudeyras S., Jugie G., Vermerie M., Forestier C. Adhesion of Human Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to Cervical and Vaginal Cells and Interaction with Vaginosis-Associated Pathogens // Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. Vol. 2008. Article ID 549640, 5 pages, 2008. DOI: 10.1155/2008/549640.
12. Recine N., Palma E., Domenici L. Giorgini M., Imperiale L., Sassu C., Musella A., Marchetti C., Muzii L., Benedetti P.P. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case-control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2016. Vol. 293. № 1. P: 101–107 DOI: 10.1007/s00404-015-3810-2.
13. Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графова Е.Д., Завьялова С.А. Структура инфекционной патологии влагалища и шейки матки у женщин в I триместре беременности // Современные проблемы науки и образования. 2018. №1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27400> (дата обращения: 25.12.2018).