

Т.Э. КАРАПЕТЯН, д.м.н., А.С. АНКИРСКАЯ, д.м.н., профессор, В.В. МУРАВЬЁВА

Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения России, Москва

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Проблема нарушений микробиоценоза влагалища во время беременности имеет особое значение в акушерской практике, т. к. изменения вагинальной микрофлоры ведут к осложненному течению беременности, родов и послеродового периода, а также к развитию инфекционно-воспалительных процессов у матери и плода [10].

Клинические исследования последних лет показали необходимость лечения бактериального вагиноза (БВ) во время беременности [2, 8, 9, 12, 16, 19, 20, 22]. Однако до настоящего времени это остается сложной задачей, что в большой мере связано с возможным отрицательным влиянием этиотропных препаратов на плод, особенно на ранних сроках беременности [1, 3, 16, 19].

Ключевые слова:

*бактериальный вагиноз
беременность, хлоргексидин
микробиоценоз влагалища*

Большинство применяемых для лечения бактериального вагиноза препаратов разрешены для применения лишь в II и III триместрах беременности [16, 19, 20, 22]. Разрешена к применению во всех триместрах беременности лишь местная терапия антисептиками, которые не менее эффективны.

Современные критерии выбора антисептика должны основываться на соблюдении принципа безопасности препарата в сочетании с его высокой клинической эффективностью. При местном лечении снижается и практически отсутствует системная абсорбция препарата и вероятность побочных реакций, имеет место прямое введение препарата в очаг инфекции, что позволяет снижать курсовую дозу препарата. В современной литературе практически отсутствуют данные о лечении вагиноза на ранних сроках гестации, что, по-видимому, связано с недостаточной информацией о безопасности этиотропных препаратов.

Препарат – вагинальные свечи, содержащие 0,016 г хлоргексидина биглюконата и водорастворимую (полиэтиленоксидную) основу, разрешен для применения в I триместре беременности. Хлоргексидин является одним из наиболее активных местных антисептических средств с широким спектром действия относительно грамположительных и грамотрицательных бактерий, простейших, вирусов, грибов. Препарат обладает следующим механизмом действия: соли хлоргексидина диссоциируют в физиологической среде, освобождаясь при этом катионы, связывающиеся с отрицательно заряженными оболочками бактерий. Даже в низких концентрациях хлоргексидин способен вызывать нарушение осмотического равновесия бактериальных клеток, потерю ими калия и фосфора, что служит основой бактерицидного эффекта хлоргексидина.

Водорастворимая основа препарата, обладая высокой осмотической активностью и слабым бактерицидным действием, активно адсорбирует экссудат, что также способствует подавлению роста микроорганизмов и обеспечивает более быстрое проникновение лекарственных веществ в ткани. Препарат достаточно широко используется в гинекологической практике [5].

Цель настоящего исследования – изучение эффективности препарата с хлоргексидином в виде вагинальных свечей у пациенток с БВ, находящихся на ранних сроках беременности, и анализ дальнейшего течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных.

При местном лечении снижается и практически отсутствует системная абсорбция препарата и вероятность побочных реакций, имеет место прямое введение препарата в очаг инфекции, что позволяет снижать курсовую дозу препарата

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 273 беременные групп высокого риска инфекционных осложнений: 77 (28,2%) – в первом, 84 (30,8%) – во втором и 112 (41%) – в третьем триместрах беременности. Критериями включения пациенток в группу лечения свечами вагинальными с хлоргексидином были: диагноз БВ, возраст 18–41 год и первый триместр беременности. Критерии исключения – выявление ИППП.

Оценку состояния микробиоценоза влагалища проводили на основании микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму, и культурального исследования вагинального содержимого на факультативно-анаэробные бактерии, дрожжеподобные грибы, генитальные микоплазмы и лактобациллы. Степень микробной обсемененности определяли методом секторного посева отделяемого влагалища на 5% кровяной агар, среду Сабуро и

МРС. Видовую идентификацию микроорганизмов проводили общепринятыми методами. Генитальные микоплазмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) выявляли методом культуральной диагностики, используя тест-систему «Mycoplasma Duo» фирмы BioRad. Активация оппортунистических вирусных инфекций (цитомегаловирусная инфекция и генитальный герпес) выявляли с помощью ПЦР-диагностики в соскобах из цервикального канала.

Микробиологическая диагностика БВ при микроскопии вагинальных грам-мазков базировалась на следующих критериях:

- 1) наличие «ключевых» клеток;
- 2) отсутствие выраженной лейкоцитарной реакции;
- 3) массивное микробное обсеменение с преобладанием морфотипов облигатно-анаэробных бактерий (бактероидов, мобилункуса, фузобактерий, лептотрихий) и гарднереллы;
- 4) отсутствие или выявление единичных в поле зрения грамположительных палочек морфотипа лактобацилл.

Пациенткам в первом триместре беременности с верифицированным диагнозом БВ назначали по 1 свече на ночь в течение 10 дней. Контрольное микробиологическое исследование проводили через 7–10 дней после завершения лечения, а затем во втором и третьем триместрах беременности. Критерии излечения: отсутствие жалоб и объективных признаков воспалительного процесса, а также нормализация состояния микроценоза влагалища по данным микроскопии грам-мазков.

Учитывали переносимость препарата, наличие жалоб пациенток.

Проводили анализ течения беременности в I–III триместрах, течения родов и послеродового периода, а также оценку состояния новорожденных в раннем периоде адаптации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 77 женщин в первом триместре беременности нормоценоз (Н) был выявлен у 28 (36,4%), БВ – у 31 (40,3%), вагинальный кандидоз (ВК) – у 10 (12,9%), неспецифический вагинит (НВ) – у 8 (10,4%). Во втором триместре (84 беременные) (Н) диагностирован у 44 женщин (52,4%), БВ – у 20 (23,8%), ВК – у 8 (9,5%), НВ – у 12 (14,3%). В третьем триместре беременности (112 пациенток) микроценоз соответствовал критериям нормы у 79 женщин (70,5%), вагинальные инфекции (БВ, ВК, НВ) диагностированы у 20 (17,8%), у 6 (5,4%) и у 7 (6,3%) женщин соответственно.

В данном исследовании особое внимание было уделено пациенткам в первом триместре беременности, т. к. частота БВ в этой группе была крайне высока (40,3%).

Средний возраст беременных составил $26,2 \pm 2,8$ года. Средний возраст менархе – $13,2 \pm 1,5$ года. Менструальный цикл был регулярным у 26 (33,7%) пациенток. Гинекологический анамнез был отягощенным у большинства пациенток: хронический эндометрит – у 22 (28,6%); хронический сальпингоофарит – у 19 (24,7%); эрозия

шейки матки – у 28 (36,4%); генитальный герпес с периодическими обострениями до беременности у – 8 (10,4%); кондиломы влагалища у – 10 (12,9%); миома матки – у 4 (5,2%).

По данным репродуктивного анамнеза: бесплодие в анамнезе – у 10 беременных (12,9%); беременность, наступившая после ЭКО и ПЭ – у 2 (2,6%); неразвивающаяся беременность в анамнезе – у 13 (16,9%); самопроизвольные выкидыши в анамнезе – у 19 (16,9%) беременных; преждевременные роды в анамнезе у 8 (10,4%).

Характерные для БВ жалобы (неприятный запах обильных выделений молочного цвета) предъявляли лишь 15,9% беременных. Таким образом, у большинства пациенток бактериальный вагиноз во время беременности протекал бессимптомно и был выявлен лишь при обследовании.

У большинства пациенток бактериальный вагиноз во время беременности протекал бессимптомно и был выявлен лишь при обследовании

По данным микроскопии исходно у всех беременных с БВ выявлены «ключевые» клетки и массивное микробное обсеменение вагинального отделяемого. Микрофлора была представлена полимикробными ассоциациями, среди которых наиболее часто встречались морфотипы гарднереллы (83,9%) и бактероидов (45,2%). У 11 женщин (35,5%) обнаружены единичные в поле зрения морфотипы лактобацилл.

При культуральном исследовании выявлены в высоком титре факультативно-анаэробные микроорганизмы: стрептококк группы В (3,2%), энтерококк (3,2%), эпидермальный стафилококк (22,6%), непатогенные коринебактерии (9,7%). Лактобактерии выделены у 11 (35,5%) женщин в титре, не превышающем 4 lg КОЕ/тампоне. Исследование на генитальные микоплазмы показало, что у 21 (67,5%) женщины БВ сочетался с выделением *Ureaplasma urealyticum*, преимущественно в титре, превышающем 10^4 ЕИЦ/мл.

После лечения элиминация микроорганизмов, ассоциированных с БВ, достигнута у 29 женщин (93,5%). Нормализация титра лактобацилл (6–8 lg КОЕ/мл) отмечена у 27 из них. У двух женщин титр лактобацилл был низким (< 4 lg КОЕ/мл), что потребовало проведения второго этапа лечения с использованием вагинальных свечей Ацилакт с целью стимуляции их размножения. Данная терапия была эффективной.

У двух пациенток (6,5%) не удалось достичь положительного эффекта лечения: по данным микроскопии, сохранялся высокий титр БВ-ассоциированных бактерий (в обоих случаях гарднереллы), отсутствовали морфотипы лактобацилл и сохранялись «ключевые» клетки. Во втором триместре этим женщинам был назначен системно метронидазол с положительным эффектом.

У одной из 31 (3,2%) беременной с БВ был выделен стрептококк группы В в большом количестве, являющийся

фактором риска возникновения осложнений в период гестации [13, 14]. Препарат, содержащий хлоргексидин, оказался эффективным в элиминации стрептококка группы В. Однако в отношении энтерококков не было отмечено подобного эффекта.

Среди наблюдаемых беременных не было отмечено осложнений, таких как вагинальный кандидоз или неспецифический вагинит. Пациентки также не предъявляли жалобы на зуд и жжение во влагалище, возможные при применении препарата.

Анализ течения беременности, родов и послеродового периода был проведен у всех наблюдаемых женщин. Наиболее частым осложнением в I триместре беременности, до проведения лечения БВ, был угрожающий выкидыш у 27 (87,1%) женщин, 20 из них были госпитализированы в стационар для соответствующего лечения. Во II и III триместрах беременности признаки угрозы прерывания повторно возникли у 5 пациенток, получивших лечение БВ. У 2 пациенток, у которых лечение было неэффективным, угроза самопроизвольного выкидыша сохранялась в течение 4 нед. Токсикоз в I триместре беременности был выявлен у 25 (80,6%) пациенток, преэклампсия – у 9 женщин. Рецидив БВ наблюдался у двух пациенток через 4 и 6 нед. соответственно.

Из 31 беременной, находившейся под наблюдением и получившей лечение БВ в I триместре беременности, у 23 (74,2%) произошли самопроизвольные своевременные роды, у 7 (22,6%) беременность закончилась оперативным родоразрешением при доношенной беременности путем операции кесарева сечения, у 1 (3,2%) был произведен искусственный аборт на сроке 11 нед. У 5 пациенток имело место преждевременное излитие околоплодных вод. Роды и операции кесарева сечения протекали без осложнений у всех наблюдаемых женщин. Родились здоровые доношенные дети без видимых пороков развития. Их состояние было оценено по шкале Апгар на 1-й минуте жизни – 8–8 баллов, на 5-й минуте – 8–9 баллов.

Представление о вагинальных инфекциях как о сугубо изолированных процессах, которые не влекут за собой нарушений репродуктивного здоровья и осложнений периода гестации, ушло в прошлое

Ранний послеродовый или послеоперационный периоды у всех беременных, получавших лечение бактериального вагиноза в первом триместре беременности, протекал без осложнений. Койко-день составил 5–6 дней пребывания после родов и 7–8 дней пребывания после операции кесарева сечения в стационаре. Таким образом, своевременное лечение БВ позволяет снизить затраты на необходимую терапию и длительность пребывания пациенток в стационаре.

В постнатальном периоде у всех обследованных новорожденных не было случаев конъюнктивита, пневмонии или другой инфекционной патологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время стало очевидно, что представление о вагинальных инфекциях как о сугубо изолированных процессах, которые не влекут за собой нарушений репродуктивного здоровья и осложнений периода гестации, ушло в прошлое. Подавление колонизационной резистентности вагинальной микрофлоры способствует восходящему инфицированию эндометрия и маточных труб и развитию инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, что не может не сказаться на репродуктивном здоровье женщин, планирующих беременность [7].

В настоящее время проведен ряд исследований, свидетельствующих о роли дисбиотических нарушений микробиоценоза влагалища, в частности бактериального вагиноза (БВ) в развитии патологии беременности, родов и послеродовых инфекционных осложнений

В настоящее время проведен ряд исследований, свидетельствующих о роли дисбиотических нарушений микробиоценоза влагалища, в частности бактериального вагиноза (БВ) в развитии патологии беременности, родов и послеродовых инфекционных осложнений [1, 7, 16, 19]. Первый триместр беременности является наиболее важным в формировании и дальнейшем развитии плода. Большинство гестационных потерь (71,4–74,5%) приходится именно на I триместр беременности – сроки от 5 до 12 нед., при этом установлено, что бактериальный вагиноз встречается у 59% женщин с невынашиванием беременности [1]. Частота БВ на ранних сроках гестации в группах риска достигает 33,5% [1], что подтверждается и нашими данными (40,3%). При этом достоверно чаще повышается риск развития хронической плацентарной недостаточности, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела, послеродового эндометрита, раневой инфекции [3, 6, 8, 11, 15, 17, 18, 21]. Таким образом, можно полагать, что ускоренная диагностика вагиноза и поиск эффективных и в то же время безопасных препаратов для раннего лечения БВ позволят существенно снизить частоту прерывания беременности и других возможных осложнений.

По результатам ряда исследований, для терапии БВ во II и III триместрах беременности наиболее часто используют препараты клиндамицин фосфат и метронидазол, что позволяет снижать частоту преждевременных родов [16, 19, 20, 22]. Однако можно полагать, что пациентки, у которых беременность прервалась в I триместре, не учитывались среди беременных, обследованных на вагиноз во второй половине беременности [1]. При этом наибольший риск потери беременности у женщин с БВ приходится на сроки от 6–17 нед. гестации [17]. По данным наших исследований, самая высокая частота бактериального вагиноза (40,3%) имела место именно в первом триме-

стре беременности, и логично предположить, что с восходящим инфицированием могут быть связаны потери беременности уже на ранних ее сроках. Поэтому исследование состояния вагинального микроценоза в начале беременности поможет своевременно выявить беременных с высоким риском возникновения инфекционно-воспалительных осложнений [8]. А ранняя коррекция вагинального дисбиоза позволит снизить частоту осложнений у матери, плода и новорожденного.

В литературе имеются данные о применении вагинальных свечей, содержащих йод, как активное вещество, для лечения БВ в I триместре беременности [2, 12]. Эффективность лечения составила 81,4%. В связи со свободным проникновением йода через плаценту большое внимание было уделено вероятности влияния йодсодержащих свечей на функциональное развитие щитовидной железы плода. Показана безопасность лечения вагинальными свечами, содержащими йод, именно в I триместре беременности до формирования щитовидной железы у плода.

Эффективность лечения вагиноза у беременных в I триместре тканевым углеродным сорбентом АУТ-М составила 80% [9]. Однако проведенное исследование требует дальнейшего изучения и подтверждения другими авторами.

По результатам проведенного нами исследования лечение БВ вагинальными свечами оказалось высокоэффективным и безопасным у беременных в I триместре беременности. Работа показала, что препарат не подавляет роста лактобацилл и является высокоактивным в отношении облигатно-анаэробных бактерий.

Так, клиническое и микробиологическое выздоровление наступило у 29 (93,5%) беременных. Стойкий положительный эффект лечения сохранился у 27 беременных. Несмотря на высокий риск прерывания беременности на ранних сроках, после лечения БВ и динамического наблюдения в процессе беременности все женщины родоразрешились в срок здоровыми доношенными детьми с массой тела от 2 700–4 050 г без аномалий развития. Постнатальный период у всех новорожденных протекал без осложнений.

Следует отметить, что у большинства обследованных женщин (67,5%) одновременно с бактериями, характерными для БВ, были выявлены уреаплазмы, которые многие исследователи относят к БВ-ассоциированным микроорганизмам [3, 4]. В нашем исследовании при выявлении уреаплазм мы не проводили лечение беременных макролидами. При обследовании новорожденных, родившихся у матерей данной группы, не было выявлено признаков инфекционно-воспалительных заболеваний, и период ранней адаптации у них протекал физиологично. Таким образом, вопрос о целесообразности лечения беременных при обнаружении уреаплазм требует дальнейшего изучения.

Обобщая результаты проведенного исследования, можно заключить, что безопасность, высокая терапевтическая активность, хорошая переносимость лекарственного средства, отсутствие побочных эффектов, удобство в применении, ценовая доступность позволяют рекомендовать вагинальные свечи для лечения бактериального вагиноза в самые ранние сроки беременности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Азарова О.Ю. Терапия бактериального вагиноза вне и во время беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
2. Азарова О.Ю., Демидова Е.М., Анкирская А.С., Старостина Т.А. Терапия бактериального вагиноза в I триместре беременности. *Акушерство и гинекология*, 2002, 5: 43-46.
3. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз. *Акушерство и гинекология*, 2005, 3: 10-13.
4. Захарова Т.В., Волков В.Г., Лисицина Т.В. Современные подходы к лечению бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*, 2005, 1: 40-42.
5. Качалина Т.С., Денисенко Е.П. Применение вагинальных суппозиторий «Гексикон» при бактериальном вагинозе. *Акушерство и гинекология*, 2004, 4: 60.
6. Кулаков В.И. Современные представления о внутриутробной инфекции. *Журн. акуш. и жен. бол.*, 1998 (Спец. вып.): 137-138.
7. Липова Е.В. Урогенитальные инфекции женщин: методологические, клинико-лабораторные подходы к диагностике и терапии. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
8. Липова Е.В. Альтернативные способы лечения бактериального вагиноза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2005, 2: 54-56.
9. Нездоминова Е.И., Аксененко В.А., Порог В.М., Корниенко Г.В., Столярова К.С. Лечение бактериального вагиноза у беременных. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2000, XLIX (вып. 2): 44-60.
10. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Вульвовагиниты (в помощь практическому врачу). *Гинекология*. М.: МедиаМедика, 2002, 4 (3): 122-125.
11. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Шулутко П.А., Капительный В.А. Инфекции мочевыводящих путей и беременность: диагностика и антибактериальная терапия. *Consilium medicum*, 2006, 8 (6): 71-76.
12. Старостина Т.А., Анкирская А.С., Демидова Е.М., Азарова О.Ю. Лечение бактериального вагиноза в I триместре беременности. *Акушерство и гинекология*, 2002, 4: 41-45.
13. Altoparlak U, Kadanali A, Kadanali S. Genital flora in pregnancy and its association with group B streptococcal colonization. *Int Gynaecol Obstet.*, 2004, 87 (3): 245-246.
14. Heelan JS, Struminsky J, Lauro P, Sung CJ. Evaluation of the new selective enrichment broth for detection of group B streptococci in pregnant women. *J Clin Microbiol.*, 2005, 43 (2): 896-897.
15. Hill G.B. The microbiology of bacterial vaginosis. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 2001, 169: 450-454.
16. Josoet MR, Schmid GP. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 20 (Suppl. 1): 72-79.
17. Koumans EH et al. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women. A synthesis of data. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 35 (Suppl. 2): 152-172.
18. Larsson PG, Bergstrom M, Forsum U, Jacobsson B, Strand A, Wolner-Hanssen P. Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma. *APMIS*, 2005, 113 (4): 233-245.
19. Livengood C, Thomason J, Hill G. Bacterial vaginosis. Diagnostic and pathogenetic findings during topical clindamycin therapy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1999, 163 (2): 515-520.
20. McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (1): CD000362.
21. Mead PB. Epidemiology of bacterial vaginosis. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 2003, 169 (2): 446-449.
22. Riggs MA, Klebanoff MA. Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis. *Clin Obstet Gynecol.*, 2004, 47 (4): 796-807.