

Т.Э. КАРАПЕТЯН, к.м.н., В.В. МУРАВЬЁВА, к.б.н., В.Л. ТЮТЮННИК, д.м.н., А.С. АНКИРСКАЯ, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ ВЛАГАЛИЩА У БЕРЕМЕННЫХ

Достижения клинической микробиологии и молекулярной генетики микроорганизмов последних лет значительно расширили представления о видовом спектре условно патогенных микроорганизмов, объективно подтверждая клинические наблюдения о связи оппортунистических инфекций влагалища с неблагоприятными исходами беременности для матери и плода [1, 7]. Однако рациональная этиотропная терапия влагалищных инфекций во время беременности продолжает оставаться актуальной проблемой. До настоящего времени вопрос использования антибактериальных средств у беременных остается дискуссионным [9]. В российских руководствах при лечении бактериального вагиноза и кандидозного вагинита при беременности рекомендуется в основном местная терапия, предпочтительно во II и III триместрах. В зарубежных руководствах уже с I триместра беременности предпочтение отдается системному воздействию, а местная терапия является дополнительной.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, аэробный вагинит, беременность, оппортунистические инфекции

Цель настоящего исследования – оценить эффективность этиотропного лечения оппортунистических инфекций влагалища у женщин в динамике беременности начиная с ранних ее сроков и проследить исходы беременности в зависимости от сроков лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование, включавшее 173 беременных, из которых у 77 диагностирован бактериальный вагиноз (БВ), у 37 – аэробный вагинит (АВ), у 39 – кандидозный вагинит (КВ), у 20 – сочетание (БВ + КВ). В зависимости от сроков обращения 76 беременных наблюдались начиная с I триместра, 45 – со II и 52 – с III триместра беременности.

При проведении антибактериальной терапии в ранние сроки беременности соблюдали принцип местного лечения.

Состояние вагинального биотопа определяли на основании интегральной оценки результатов микроскопии вагинальных граммазков и культурального исследования отделяемого влагалища на факультативно-анаэробную и микроаэрофильную группы микроорганизмов [2]. Эффективность лечения оценивали по результатам клинико-микробиологического обследования до и после лечения.

В ранние сроки беременности женщинам с БВ назначали антисептик хлоргексидин по 1 вагинальной свече (16 мг) в сутки в течение 10 дней. Пациентки с КВ применяли натамицин по 1 вагинальной свече (100 мг) в сутки в течение 6 дней, при диагностировании сочетанного заболевания ВК + БВ проводили местную поочередную терапию хлоргексидином и натамицином. Учитывая характер вагинальной микрофлоры при АВ, терапию АВ проводили хлоргексидином местно при любом сроке беременности.

С 16-й нед. беременности женщинам с БВ назначали сочетанную терапию метронидазолом, включавшую оральный прием таблеток по 250 мг 2 раза в сутки и вагинальные таблетки по 500 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней. У беременных с ВК проводили

терапию эконазола нитратом по 1 вагинальной свече (150 мг) в течение двух трехдневных курсов с семидневным интервалом. Беременным с сочетанной формой БВ + КВ назначали комплексный препарат, содержащий 500 мг метронидазола и 100 мг нитрата миконазола. Препарат назначали по 1 вагинальной свече утром и вечером в течение 7 дней.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 77 женщин с БВ 38 (49,3%) обратились в ранние сроки беременности. Положительный результат однократного курса терапии хлоргексидином отмечен у 37 (97,4%).

При последующем клинико-микробиологическом контроле в 22–23-ю нед. рецидив вагиноза выявлен у 2 беременных (5,3%) и у 3 (7,9%) обнаружена суперинфекция дрожжевыми грибами рода *Candida*.

Проведение терапии, соответствующей виду возбудителя (метронидазол или эконазола нитрат) и сроку беременности, было у всех женщин эффективным.

Среди 17 беременных с БВ, обратившихся во II триместре, положительный результат первичного курса терапии метронидазолом отмечен у 16 (94,1%). Отсутствие лечебного эффекта в одном случае (5,9%) было связано с нарушением режима приема препарата. У 3 беременных (17,6%) после лечения в грамазках обнаружены дрожжевые грибы. При контрольном обследовании в 34-ю нед. рецидив вагиноза выявлен у одной пациентки (4,5%).

При обращении беременных с БВ в III триместре однократный курс терапии метронидазолом был эффективным у 20 из 22 женщин (90,1%). Рецидив вагиноза имел место у одной беременной (4,5%), и у трех (13,6%) после лечения высевались грибы.

При клинико-микробиологическом обследовании 37 женщин с АВ 12 (32,4%) обратились в ранние сроки беременности. Первичный курс хлоргексидином был эффективным у 11 (91,7%) из них. Клинико-микробиологический контроль во II и III триместрах выявил рецидив вагинита у двух беременных (16,6%). У каждой четвертой пациентки

(25,0%) выявлены грибы, в связи с чем понадобилось назначение эконазола нитрата с положительным результатом лечения.

При обращении беременных с АВ во II и III триместрах однократный курс терапии хлоргексидином был эффективным у 23 из 25 женщин (92,0%). Рецидив вагинита наблюдали у одной женщины (4,4%). При позднем обращении беременных в трех случаях курс лечения прерван из-за наступления родов.

Таким образом, в целой когорте беременных с АВ первичный курс лечения хлоргексидином был эффективным в 91,9% случаев.

Среди 39 пациенток с КВ 17 (43,6%) обратились в ранние сроки беременности. Курс терапии натамицином был эффективным у 94,1% женщин. При микробиологическом контроле в 22–23-ю нед. рецидив ВК выявлен у 5 беременных (29,4%). Последующее обследование в 33–34-ю нед. выявило рецидив КВ еще у одной женщины (5,9%).

■ Выявлено преимущество антибактериального лечения вагинальных инфекций в ранние сроки беременности и показана целесообразность применения данных схем терапии в гестационные сроки без риска для здоровья матери и плода

В исследуемой когорте беременных с ВК 12 женщин (30,8%) обратились во II триместре. Однократный курс терапии эконазола нитратом был эффективным у 9 женщин (75%). У одной пациентки на фоне терапии произошли роды в 28-ю нед., в посеве отделяемого из влагалища обнаружены грибы *Candida glabrata*. У новорожденного диагностирован внутриутробный сепсис. В двух случаях (16,7%) выявлен рецидив КВ, в одном из которых, несмотря на повторное лечение эконазола нитратом, вновь выделены дрожжевые грибы и обнаружена *Gardnerella vaginalis*.

При первичном обращении 10 женщин с КВ в III триместре беременности положительный эффект однократного курса лечения эконазола нитратом наблюдался у 8. Рецидив ВК через 1–2 нед. зарегистрирован у 2 беременных.

Анализ анамнестических данных 20 беременных с сочетанным заболеванием БВ + КВ выявил отягощенный груз гинекологических заболеваний воспалительного характера. Клинико-микробиологическое обследование 9 беременных этой группы, обратившихся в ранние сроки, показало, что применение хлоргексидина и натамицина было эффективным у 7 женщин (77,8%).

Эффективность комплексного препарата, содержащего 500 мг метронидазола и 100 мг нитрата миконазола, при лечении БВ + КВ в поздние сроки беременности отмечена у 10 из 11 беременных. Рецидив вагиноза был выявлен у одной беременной в 37-ю нед.

Суммарная оценка эффективности антибактериальной терапии у беременных с различными видами генитальных инфекций, независимо от сроков ее назначения, представлена в *таблице*.

Таблица. Оценка эффективности лечения вагинальных инфекций (абс. число/%)

Виды инфекций n = 173	Эффективность первичного лечения	Осложнения	
		Рецидив инфекции	Супер- инфекция дрожжевыми грибами
БВ (n = 77)	73/94,8	4/5,2	9/11,7
АВ (n = 37)	34/91,9	3/8,1	3/8,1
КВ (n = 39)	33/84,6	9/23,1	1/2,5 (БВ)
БВ + КВ (n = 20)	17/85,0	4/20,0	-

Из таблицы видно, что высокий положительный результат лечения, составивший $94,8 \pm 2,8\%$, получен при БВ и АВ ($91,9\% \pm 4,6$). При грибковых вагинитах и их сочетаниях с БВ эффективность первичного лечения была ниже, не превышала 85,0%. В ходе микробиологического мониторинга рецидив вагинальной инфекции независимо от ее вида обнаружен у 20 женщин (11,6%), у которых после повторных курсов лечения отмечен положительный результат. Среди беременных с рецидивом заболевания более половины занимали женщины с КВ и БВ + КВ, что, возможно, свидетельствует об особой тропности грибов к гормональному фону вагинального эпителия при беременности.

Обследование и лечение женщин в ранние сроки беременности позволяет чаще выявлять

отрицательные результаты терапии и своевременно принимать адекватные меры. С этой точки зрения в зависимости от гестационных сроков лечения вагинальной инфекции проведен учет частоты угрозы преждевременного прерывания беременности как фактора, наиболее причастного к неблагоприятному исходу беременности для плода.

Анализ показал, что при применении антибактериальной терапии у беременных с оппортунистическими инфекциями влагалища в ранние сроки частота угрозы позднего выкидыша и преждевременных родов составила $9,2\% \pm 3,3\%$, тогда как при обращении и лечении в III триместре этот показатель был достоверно выше и составил $28,8\% \pm 6,2\%$ ($p < 0,05$).

Среди обратившихся в ранние сроки беременности в наблюдаемой нами когорте беременных с различными видами вагинальной инфекции преждевременных родов не было. При обращении женщин во II триместре частота рождения недоношенных детей составила 6,7% и увеличилась до 13,5% при обращении в III триместре. Число детей с проявлениями внутриутробных инфекций увеличивалось с 5,3% при лечении инфекций у матерей в ранние сроки беременности до 15,3% при лечении в поздние сроки беременности.

Таким образом, выявлено преимущество антибактериального лечения вагинальных инфекций в ранние сроки беременности и показана целесообразность применения данных схем терапии в гестационные сроки без риска для здоровья матери и плода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные клинические исследования с убедительно организованным дизайном и систематические обзоры на основе метаанализа выявили разноречивые взгляды на оценку антимикробной терапии при лечении вагинальных инфекций. Эти сомнения можно объяснить неизвестным пока генезом приобретения патогенных свойств сообществом условно патогенных микроорганизмов [22] и применением широкого спектра антибиотиков при лечении беременных [9, 20].

В то же время хорошо известные сведения о связи вагинальных инфекций с осложнениями

беременности, родов и послеродового периода заставляют прибегать к этиотропной терапии вагинальных инфекций во время беременности [16].

В настоящее время для терапии вагинальных инфекций при беременности рекомендуются препараты местного действия группы макролидов, нитроимидазола, антисептиков, подавляющих полимикробные ассоциации и безопасных для матери и плода [3, 4]. По данным Азаровой О.Ю. с соавт., при применении вагинальных свечей с антисептиком повидон-йод у беременных с БВ в I триместре нормализация вагинальной микрофлоры с восстановлением нормального титра лактобацилл отмечена у 86% женщин [1]. Lamont R.F. et al. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценили эффективность трехдневного курса клиндамицина в виде вагинального крема на 13–20-й нед. у беременных с БВ и АВ [18]. В результате лечения уровень преждевременных родов снизился до 4% по сравнению с 10% в группе плацебо. Однако некоторые исследователи наблюдали даже увеличение случаев преждевременных родов при использовании антибактериальной терапии во время беременности [15]. В то же время Mitchell C. et al. [21] после лечения беременных с БВ метронидазолом в сроки <20 нед. наблюдали снижение колонизации ассоциированными с БВ бактериями. В исследовании введение антенатальной программы по выявлению и лечению вагинитов у беременных привело к снижению преждевременных родов до 8,2% вместо 12,1% и достоверному уменьшению числа родов ранее 33 нед. до 1,9% вместо 5,4% до начала исследования [17]. Тем не менее нет оптимального решения относительно тактики лечения беременных с АВ, при которых наблюдается воспалительная реакция и иммунный ответ с участием провоспалительных цитокинов в противоположность супрессии иммунного ответа, характерного для БВ [13]. В большинстве зарубежных работ при лечении вагинальных инфекций ранее 20 нед. гестации используется клиндамицин в оральных таблетках или в виде вагинального крема. В обзоре Lamont R.F. et al. [19] сравнили эффективность метронидазола и клиндамицина при лечении БВ у беременных. При приеме оральных таблеток клиндамицина выздоровление и улучшение

микробной экосистемы влагалища по критериям Nugent наблюдали у 90% женщин, при использовании вагинального крема – у 70,8% женщин против 40 и 75% после лечения метронидазолом соответственно. Однако в обзоре FDA среди антибиотиков, рассматриваемых для использования во время беременности и лактации, тератогенный потенциал клиндамицина относится к категории «неопределенный» [14].

Наши результаты эффективного местного применения в ранние сроки беременности антисептика хлоргексидина, антимикотика натамицина подтверждены работами ряда отечественных исследователей, выявивших их хороший лечебный эффект при беременности [6–8, 10, 11]. Изучение эффективности и безопасности сочетанного применения вагинальных свечей молочной кислоты с хлоргексидином по сравнению с клиндамицином в терапии БВ показало, что положительный результат лечения был выше в первом варианте, достигая 96,5%, и составлял только 59,2% во втором [5].

Местное применение этих препаратов не всегда обеспечивало сохранение и восстановление титра лактобациллярного компонента микробиоты, который обеспечивает колонизационную резистентность влагалища.

Проведенное исследование также показало, что моновозбудители – редкость при инфекциях влагалища, чаще это микст-инфекции, а рецидивы и осложнения проявляются вагинитами типа пингпонг, когда меняется этиологический фактор, а клинические проявления заболевания остаются. С этой точки зрения должна тщательно проводиться этиологическая диагностика вагинита и выбор рационального этиотропного лечения.

Проведенное исследование показало, что после лечения вагинальных инфекций у беременных необходим клинический и микробиологический мониторинг состояния микроценоза влагалища для своевременного выявления нарушений микробиоты, чтобы не допустить восходящего инфицирования плода и развития преждевременных родов.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.