

Рациональная терапия вульвовагинита у беременных

Т.П. Цветкова, к.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Петровна Цветкова, tatyna_khv@mail.ru

Для цитирования: Цветкова Т.П. Рациональная терапия вульвовагинита у беременных // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 43. С. 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-43-20-24

В исследовании оценивали эффективность и безопасность препарата Гайномакс при остром стафилококковом и сочетанном вульвовагините у беременных. Оценка проводилась через три дня после окончания терапии. Количество рецидивов учитывалось через шесть недель после терапии и родов. Через три дня после проведенной терапии у 28 (87,5%) пациенток влажалищный мазок нормализовался и соответствовал первой степени чистоты: в бактериальном посеве из цервикального канала представители стафилококка не определялись. Небольшой процент неудач в лечении был связан с несоблюдением терапии. Через шесть недель после терапии Гайномаксом у 96,9% женщин жалобы отсутствовали ($p < 0,005$). Побочных реакций при использовании Гайномакса не зафиксировано.

Ключевые слова: неспецифический вульвовагинит, беременные, Гайномакс

Актуальность

Особую значимость урогенитальные инфекции (УГИ) приобретают во время беременности вследствие значительной распространенности (инфицировано до 50% беременных в популяции). УГИ являются причиной осложненного течения беременности (невынашивание беременности, пиелонефрит беременных, многоводие, плацентарная недостаточность), родов (преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты, аномалии родовой деятельности), гнойно-воспалительных осложнений в родах и послеродовом периоде. Причиной преждевременных родов в 45–50% случаев также становятся различные варианты УГИ. Особую тревогу вызывает риск ante- и интранатального инфицирования плода [1–6].

Неспецифические инфекции гениталий (НИГ), вызванные, в частности, стафилококком, стрептококком, протеусом и *Escherichia coli*, во время беременности представляют особую форму инфекционного процесса, требующую отдельного рассмотрения.

Частота НИГ (вагинит, вульвит, вульвовагинит) у беременных, обусловленных иммунологическими и эндокринными особенностями, достигает 30–35%, в отдельных группах (эндокринологические больные, ВИЧ-инфицированные) – 60%. Колонизация перечисленных возбудителей и клинические проявления заболевания чаще возникают во втором-третьем триместре беременности [3]. Основным возбудителем НИГ во время беременности является стафилококк (95–97% всех случаев).

При беременности НИГ повышает риск ante- и интранатального инфицирования, особенно новорожденных с низкой массой тела и сроком гестации менее 32 недель. Стафилококковая инфекция у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении может проявляться как врожденным носительством стафилококка (результат трансплацентарного или восходящего инфицирования плода), так и приобретенным (стафилококк кожи и слизистых оболочек). Достоверными факторами риска развития диссеминированных форм стафилококка у новорожденных считаются низкая масса тела при рождении (1500 г) и гестационный возраст менее 32 недель [4]. В качестве фактора риска развития врожденного стафилококка рассматривают вульвовагинит беременной. Эпидемиологический анализ источников инфицирования новорожденных показал, что инфицирование младенцев происходило преимущественно материнскими штаммами.

Вагинальная микробиота беременных имеет особое эпидемиологическое значение, поскольку носительство стафилококка у таких пациенток служит источником первичного процесса у новорожденных, повышает вероятность инфицирования плода. Речь идет об антенатальном инфицировании (стафилококковый хориоамнионит, плацентит), на долю которого приходится менее 5% в общей структуре антенатального инфицирования, интранатальном инфицировании, особенно в группе преждевременно рожденных с очень низкой массой тела, а также



инфицировании при выраженных повреждениях целостности кожи и слизистых оболочек новорожденного.

Доказано, что половые стероиды являются иммунорегуляторами, повышенные уровни половых стероидов существенно влияют на состояние вагинального эпителия при беременности. Высокая частота носительства вульвовагинального стафилококка у беременных обусловлена рядом факторов, в частности изменением гормонального баланса во время беременности, гиперэстрогенизацией организма. Эстрогены усиливают образование гликогена и адгезию неспецифической инфекции в клетках вагинального эпителия, изменяют рН вагинальной среды. Высокий уровень эстрогенов способствует увеличению содержания гликогена в эпителиальных клетках слизистой оболочки влагалища, в результате увеличиваются показатели адгезии микробных клеток. Значение имеет действие возрастающих концентраций прогестерона, обладающего не только общим, но и местным (на уровне вагинального эпителия) иммуносупрессорным эффектом.

Связь между эндокринной и иммунной системами прослеживается на протяжении всего периода беременности. Во время физиологически протекающей беременности возникают особые иммунологические условия, обеспечивающие состояние временного частичного иммунодефицита [4].

Нормально развивающаяся беременность не сопровождается дефицитом Т-клеток, но соотношение клеточных субпопуляций Th1-типа/Th2-типа изменяется в пользу Th2-типа – цитотоксических клеток. При этом возникает состояние временного частичного иммунодефицита, что и обеспечивает с иммунологических позиций вынашивание плода. Кроме того, имеют место изменения гуморального звена иммунитета: снижение уровня иммуноглобулинов (Ig) класса G в сыворотке крови беременных (вследствие переноса IgG через плаценту), умеренное компенсаторное увеличение уровней IgA и IgM.

Беременность сопровождается угнетением фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов (хемотаксис, бактерицидность), что усиливает восприимчивость к инфекции. Имеет значение действие белков зоны беременности. В частности, хорионический гонадотропин выявляется через 12 дней после оплодотворения, присутствует в большом количестве в циркулирующей крови и является сильным ингибитором пролиферативной реакции материнских лимфоцитов.

Существенное значение также имеет иммуносупрессорное влияние собственных лимфоцитов плода. Изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы, действие белков зоны беременности и влияние фетальных лимфоцитов – основные звенья физиологической иммунной супрессии при нормально протекающей беременности. Под влиянием антигенов зародыша происходит активация лимфоцитов. В них формируются рецепторы прогестерона, продуцируется медиаторный белок 34-KDa,

или прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ). ПИБФ вырабатывается CD56-клетками, расположенными на фетоплацентарной поверхности мембраны. Иммунологическое влияние ПИБФ касается клеточных и гуморальных иммунных механизмов. ПИБФ на клеточном уровне влияет на синтез цитокинов Th1-типа. Увеличение продукции цитокинов влечет за собой повышение выработки иммуноглобулинов и влияет на гуморальный иммунитет. ПИБФ присутствует в крови беременных уже на ранних сроках. Его концентрация достигает максимума к 40-й неделе беременности, после родов резко снижается. Вне беременности и при невынашивании беременности определяются низкие уровни ПИБФ. Стимуляция рецепторов прогестерона эндогенным прогестероном или его производными индуцирует выработку ПИБФ и обеспечивает иммунологическую защиту эмбриона [1–4].

Высокие уровни эстрогенов, прогестерона, усиление адгезии грибов, подавление функциональной активности нейтрофилов, иммунная супрессия – факторы, способствующие увеличению частоты НИГ во время беременности, а также микст-инфекций.

В течение последних 25 лет частота стафилококковой инфекции среди доношенных новорожденных возросла с 1,9 до 15%. Стафилококковый вульвовагинит во время беременности ассоциируется с увеличением в 35 раз колонизации микроорганизмами ротовой полости детей. Особенностью данной инфекции является возможность распространения на другие органы и системы с развитием генерализованных форм [3].

По мере возрастания роли стафилококка как возбудителя заболеваний разрабатывались и совершенствовались средства лечения неспецифических инфекций. Несмотря на то что сегодня в арсенале акушеров-гинекологов имеется широкий спектр различных антимикробных препаратов, четкая тенденция к увеличению числа заболеваемости стафилококковой инфекцией и микст-поражениями требует поиска новых методов лечения и новых эффективных фармакологических препаратов.

При остром стафилококковом вагините большинство акушеров-гинекологов отдают предпочтение препаратам местного действия. Интравагинальный путь терапии предпочтителен, поскольку препарат попадает непосредственно во влагалище, насыщенное стафилококковым возбудителем. На фоне применения местной терапии достигается высокая эффективность малых доз препарата и исключается системное воздействие на весь организм, снижается риск побочных реакций [2, 3, 7].

По мнению большинства авторов, последнее время наметилась устойчивая тенденция сдержанного отношения к монопрепаратам с одним действующим веществом против одного вида возбудителя. Их место прочно занимают комбинированные лекарственные средства с доказанной эффективностью и широким диапазоном антимикробного, фунгицидного и противопаразитарного действия.

Исходя из сказанного, наиболее перспективным при сочетанных поражениях нижнего отдела генитального тракта во время беременности представляется использование препарата Гайномакс, содержащего противопротозойное средство с противомикробным действием тинидазол 150 мг и фунгицидный компонент с бактерицидной активностью тиоконазол 100 мг. Препарат для местного применения в виде свечей противопоказан в первом триместре беременности, но может применяться во втором и третьем.

Цели исследования – оценить эффективность и безопасность препарата Гайномакс при остром стафилококковом и сочетанном вульвовагините у беременных.

Исследование проводилось на базе акушерско-гинекологического отделения ООО «Иммунореабилитационный центр» (г. Хабаровск) с июня 2020 г. по июнь 2021 г.

Материал и методы

В исследование были включены 62 беременные в возрасте от 20 до 35 лет (средний возраст – $27 \pm 1,5$ года). Соматическая хроническая патология выявлена у 82% женщин, острые респираторные инфекции во время беременности перенесли 27 (43,5%) женщин.

Критерием исключения из исследования служили наличие специфических инфекций (хламидийная, уреа- и микоплазменная), требовавших назначения системной антибактериальной терапии, а также индивидуальная непереносимость компонентов препарата в анамнезе. В исследование не вошли те, кто перенес COVID-19.

Пациентки были разделены на две группы. В первую (основную) вошли 32 женщины с острым вульвовагинитом, основным возбудителем которого является стафилококк (проводился бактериальный посев из цервикального канала на флору с учетом чувствительности к антибиотикам, «Фемофлор-16» – ПЦР в реальном времени). Данной группе был назначен препарат Гайномакс по одному суппозиторию интравагинально на ночь в течение семи дней согласно ин-

струкции к медицинскому применению. Вторую группу (сравнения) составили 30 пациенток, которым проводилось лечение острого вульвовагинита, основным возбудителем которого был стафилококк, – свечи с хлоргексидином. Только антисептическое средство назначали в случае отказа беременных от применения препаратов с антибактериальной и противопротозойной активностью. Свечи с хлоргексидином назначали в течение десяти дней вагинально на ночь.

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и ведущему виду деятельности.

Конечный результат оценивали по выраженности и динамике субъективных жалоб (гиперемия, отек слизистой оболочки влагалища, вагинальные выделения) и лабораторных показателей (качественный и количественный состав влагалищной микрофлоры, содержание лактобацилл). Оценка проводилась через три дня после окончания терапии. Количество рецидивов учитывалось через шесть недель после терапии и родов, что крайне важно.

Результаты первого этапа (этап диагностики) исследования служили базовыми значениями, данные второго этапа характеризовали клиническую эффективность применявшегося препарата (через три дня по завершении лечения), третьего – восстановление микробиоценоза гениталий и частоту рецидивов (через шесть недель по окончании терапии). Положительное отдаленное влияние терапии вульвовагинальных инфекций Гайномаксом оценивали по возможности использования после родов с целью контрацепции внутриматочной спирали (ВМС). Через шесть недель после родов анализировали степень чистоты влагалища. При наличии соответствующих условий по желанию женщины предлагали с целью контрацепции использовать ВМС. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью Q-критерия Розенбаума и T-критерия Вилкоксона. Результаты лечения пациенток основной группы представлены в табл. 1.

При повторном визите, через три дня после окончания лечения, все пациентки основной группы отмечали положительную динамику (табл. 1). Большинство женщин ($n = 30$) расценивали выделения из половых путей как нормальные. 2 (6,2%) пациентки считали, что объем выделений несколько больше, чем обычно, но при этом отмечали значительный эффект терапии. При влагалищном осмотре у 3 (9,4%) женщин гиперемия слизистой оболочки влагалища и шейки матки была слабо выраженной, без признаков отека. Через три дня после проведенной терапии у 28 (87,5%) пациенток влагалищный мазок нормализовался и соответствовал первой степени чистоты: в бактериальном посеве из цервикального канала представитель стафилококка не определялся, количество лейкоцитов было единичным в поле зрения, «Фемофлор-16» соответствовал абсолютно нормальному микробиоценозу. У 4 (12,5%) женщин при микроскопии мазков обнаружен патологический компонент. В личной беседе с такими пациентками выяснилось,

Таблица 1. Результаты лечения пациенток основной группы

| Показатель | Жалобы | | |
|--------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|---|
| | при первом обращении | через три дня после окончания лечения | через шесть недель после завершения лечения |
| Характерные, специфические выделения | 32 (100%) | 2 (6,2%) | – |
| Вагинальная гиперемия | 32 (100%) | 3 (9,4%) | – |
| Изнуряющий зуд | 28 (87,5%) | 1 (3,1%) | 1 (3,1%) |
| Вагинальный дискомфорт | 30 (93,8%) | 3 (9,4%) | 1 (3,1%) |
| Бактериоскопия мазков | 32 (100%) | 4 (12,5%) | 1 (3,1%) |

Примечание. $p < 0,005$.



что они не всегда использовали свечи, то есть нарушили схему семидневного курса. Дополнительно при расчетах им было предложено завершить курс и использовать недостающие суппозитории. Через шесть недель после терапии у 96,9% женщин основной группы жалобы отсутствовали ($p < 0,005$). При проведении микроскопического и культурального исследований содержимого влагалища выявлена нормализация его биоценоза, грибы и условно-патогенные микроорганизмы не высевались.

Ретроспективный анализ показал, что побочных реакций при использовании Гайномакса не зафиксировано.

У всех беременных основной группы отслеживался исход родов. Во всех 32 (100%) случаях наблюдения беременность завершилась нормальными срочными родами с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Новорожденные были осмотрены неонатологом. Патологии как в момент рождения, так и при выписке из родильного дома (через пять дней после родов) не выявлено.

Пациенткам группы сравнения назначали интравагинально свечи с хлоргексидином в течение десяти дней. Результаты лечения пациенток группы сравнения представлены в табл. 2.

Через три дня после окончания лечения 26 (86,7%) пациенток жалоб не предъявляли. При микроскопии и в посевах влагалищного содержимого количество лейкоцитов до 10 в поле зрения. Клинические проявления неспецифического вагинита сохранялись у 4 (13,3%) женщин и были подтверждены результатами лабораторных исследований: бактериальный посев из цервикального канала на флору показал наличие стафилококковой инфекции. Все 4 (13,3%) пациентки получили второй десятидневный курс лечения Гексиконом. Повторное микроскопическое исследование продемонстрировало отрицательный результат у всех пациенток ($p < 0,005$).

Через шесть недель после окончания лечения у 20 (66,7%) женщин жалобы отсутствовали. При микроскопическом и культуральном исследованиях стафилококк не выявлен. У 10 (33,3%) пациенток, не предъявлявших жалоб на первом контрольном визите, вновь появились специфические выделения и зуд во влагалище. При микроскопии влагалищного содержимого были обнаружены бактерии семейства *Staphylococcaceae*. То есть через шесть недель после лечения Гексиконом зарегистрированы 10 (33,3%) рецидивов заболевания, что потребовало назначения системных препаратов.

Исходы беременности у женщин группы сравнения распределились следующим образом: у 28 (93,3%) пациенток произошли нормальные срочные роды с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Все новорожденные выписаны на пятые сутки в удовлетворительном состоянии. В 2 (6,2%) случаях имели место патологические роды в срок с помощью операции кесарева сечения с оценкой по шкале Апгар 5–6 баллов. Причиной данной патологии стала развившаяся асфиксия плода в родах, возможно вследствие ста-

Таблица 2. Результаты лечения пациенток группы сравнения

| Показатель | Жалобы | | |
|-------------------------|----------------------|---------------------------------------|--|
| | при первом обращении | через три дня после окончания лечения | через шесть недель после окончания лечения |
| Специфические выделения | 30 (100%) | 2 (6,2%) | 4 (13,3%) |
| Вагинальная гиперемия | 30 (100%) | 3 (10%) | 4 (16,7%) |
| Изнуряющий зуд | 28 (93,3%) | 4 (13,3%) | 6 (20%) |
| Вагинальный дискомфорт | 30 (100%) | 3 (10%) | 10 (33,3%) |
| Бактериоскопия мазков | 30 (100%) | 4 (13,3%) | 10 (33,3%) |

Примечание. $p < 0,005$.

филококковой инфекции. В этих двух случаях выписка была отложена ввиду состояния новорожденных и произошла на 11-е сутки.

В течение последующих шести месяцев осуществлялось динамическое наблюдение совместно с педиатром за состоянием новорожденных. В 28 (93,3%) случаях развитие проходило физиологически, без патологических отклонений. 1 (3,1%) новорожденный (патологические роды) перенес острую форму пневмонии и был госпитализирован в стационар, где получал системную антибактериальную и антимикотическую терапию.

Все участницы исследования через два месяца после родов в процессе динамического наблюдения обратились в женскую консультацию для подбора метода контрацепции. При бактериоскопии мазков на флору у 32 (100%) женщин основной группы патологии не обнаружено – первая степень чистоты влагалища. 8 (25%) женщин основной группы предпочли инвазивные методы контрацепции, им были введены ВМС. Через десять дней после введения ВМС осложнений не отмечалось. Оставшиеся 24 (75%) участницы исследования не пожелали использовать ВМС, хотя противопоказаний не было. Им назначили барьерные методы (преимущественно свечи Бенатекс) и допустимые во время лактации комбинированные оральные контрацептивы.

У 16 (53,3%) пациенток группы сравнения на момент обращения после родов в бактериоскопии мазков на флору и бактериальных посевах из цервикального канала обнаружены стафилококковая инфекция, повышенное количество лейкоцитов. С учетом лактации всем 16 (53,3%) пациенткам с целью санации влагалища назначили свечи во влагалище в течение десяти дней и рекомендовано исключить коитус на период местной терапии. Просьба женщин о введении ВМС была отклонена, поскольку требовались дальнейшее наблюдение и бактериоскопия влагалищного содержимого. Во всех 16 случаях с целью контрацепции предложены барьерные методы (свечи Бенатекс, презервативы). Оставшиеся 14 (46,6%) пациенток группы сравнения имели первую степень чистоты влагалища, 4 (13,3%) женщинам введены ВМС.

Таким образом, результаты исследования показали высокую клиническую и микробиологическую эффективность и хорошую переносимость суппозиториев Гайномакс при вульвовагините у беременных. У 96,9% пациенток основной группы через шесть недель после терапии Гайномаксом отсутствовали клинические симптомы неспецифического вульвовагинита, микробный пейзаж влагалища был в норме. В группе сравнения положительный результат был достигнут только у 66,7% пациенток ($p < 0,005$).

Рецидивы неспецифического вульвовагинита через шесть недель после лечения у пациенток, получавших Гайномакс, наблюдались реже по сравнению с женщинами, пролеченными Гексиконом, при одинаковой эффективности сразу после лечения.

В отличие от комплексной местной терапии (препарат Гайномакс: тинидазол 150 мг, тиоконазол 100 мг) монокомпонентное лечение потенцирует устойчивость к стафилококку и приводит к хроническому течению инфекции.

Своевременное использование Гайномакса позволяет избежать раннего развития заболеваемости верхних дыхательных путей новорожденных.

Отсутствие рецидивов вагинальной инфекции делает возможным раннее применение инвазивных методов контрацепции.

Выводы

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы.

Во-первых, препарат Гайномакс является эффективным средством при стафилококковом вагините у беременных в случае как острого, так и хронического течения процесса. Через шесть недель после терапии Гайномаксом у 96,9% женщин жалобы отсутствовали ($p < 0,005$). При проведении микроскопического и культурального исследований содержимого влагалища выявлена нормализация его биоценоза, грибы и условно-патогенные микроорганизмы не высевались.

Во-вторых, Гайномакс эффективнее ранее использовавшихся препаратов местного действия при стафилококковом вульвовагините. В группе сравнения положительный результат был достигнут только у 66,7% пациенток, что на 30,2% ниже, чем в основной группе (с использованием препарата Гайномакс) ($p < 0,005$).

В-третьих, своевременное назначение препарата Гайномакс позволяет избежать рецидивов неспецифического вульвовагинита, что улучшает прогноз, качество жизни пациентки, а также становится возможным раннее назначение инвазивных методов контрацепции (введение ВМС через 6–8 недель после родов).

Литература

1. Андреева Е.Н. Эффективность и переносимость препаратов для терапии вульвовагинитов // Гинекология. 2018. № 2. С. 109–110.
2. Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Каптушева Л.М., Шилина Е.А. Вагиниты // Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С. 36–40.
3. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: Медпресс-Информ, 2006. С. 184–187.
4. Минкина Г.Н. Лечение острого вульвовагинита // Гинекология. 2001. № 3. С. 208–210.
5. Практическая гинекология / под ред. В.Н. Прилепской. М.: Медпресс-Информ, 2006. С. 75–88, 89–114.
6. Прилепская В.Н., Байрамова Г.П. Вагинальные инфекции: этиология, клиника, диагностика, принципы терапии // Контрацепция и здоровье. 2002. № 1. С. 3–8.
7. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абакарова П.Р. и др. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для врачей. М.: Литтерра, 2005.

Rational Therapy of Vulvovaginitis in Pregnant Women

T.P. Tsvetkova, PhD

LLC 'Immunorehabilitation Center', Khabarovsk

Contact person: Tatyana P. Tsvetkova, tatyna_khv@mail.ru

The study evaluated the efficacy and safety of the drug Gaynomax in acute staphylococcal and combined vulvovaginitis in pregnant women. The assessment was carried out three days after the end of therapy. The number of relapses was taken into account six weeks after therapy and delivery. Three days after the therapy, in 28 (87.5%) patients, the vaginal smear returned to normal and corresponded to the first degree of purity: representatives of staphylococcus were not detected in bacterial culture from the cervical canal. A small percentage of 'failures' in treatment was associated with non-compliance with therapy. Six weeks after Gaynomax therapy, 96.9% of women had no complaints. No adverse reactions have been recorded when using Gaynomax.

Key word: nonspecific vulvovaginitis, pregnant women, Gaynomax