

# Коррекция микробиоценоза влагалища перед хирургическим лечением заболеваний шейки матки

Д.м.н., проф. И.М. ОРДИЯНЦ, д.м.н., проф. В.Е. РАДЗИНСКИЙ, Л.А. ШЕЛЕНИНА

## Correction of vaginal microbiocenosis before surgical treatment for diseases of the cervix uteri

I.M. ORDIYANTS, V.E. RADZINSKY, L.A. SHELENINA

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. — проф. В.Е. Радзинский) Российского университета дружбы народов, Москва

*Ключевые слова:* фоновые заболевания шейки матки, радиоволновая эксцизия, профилактика нарушений микробиоценоза, клиндацин.

*Key words:* background diseases of the cervix uteri, radiowave excision, prevention of microbiocenotic impairments, clindacin.

Одним из основных этиологических факторов в развитии и прогрессировании фоновых и предраковых заболеваний шейки матки являются сексуально-трансмиссивные заболевания (СТЗ). При хронических инфекциях фоновые и предраковые заболевания шейки матки встречаются в 6—8 раз чаще, чем в популяции. По данным разных авторов, не менее 10—15% молодых сексуально активных людей поражены урогенитальной инфекцией [1, 3].

Современные эпидемиологические данные указывают на то, что наличие по меньшей мере одного, а возможно и нескольких СТЗ, ускоряет развитие и прогрессирование CIN и является фактором риска развития рака шейки матки [4, 6]. По данным разных авторов, при бактериальном вагинозе и урогенитальном кандидозе чаще возникает эктопия с признаками воспаления, занимающая влагалищную часть шейки матки [5]. Ассоциация между бактериальным вагинозом и CIN может рассматриваться в свете продукции бактериями нитрозаминов, обладающих канцерогенными свойствами и способных играть, если не основную роль в развитии CIN, то по крайней мере, выступать в качестве кофакторов при взаимодействии с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [2, 7].

Целью исследования послужила оценка эффективности антибиотика клиндацина для экстренной санации до операции на шейке матки и профилактики дисбиоза влагалища в периоперационном периоде.

**Характеристика и состав препарата.** Международное непатентованное название — клиндамицин. Лекарственная форма — суппозитории вагинальные. 1 суппозиторий содержит активное вещество — клиндамицина фосфат (в пересчете на клиндамицин — 100 мг) и вспомогательные вещества — полусинтетические глицериды (типа эстаринум, витепсол или суппоцир).

**Фармакологические свойства.** Бактериостатический антибиотик из группы линкозамидов, обладает широким

спектром действия, связывается с 5-OS-субъединицей рибосомальной мембраны и подавляет синтез белка в микробной клетке. В отношении ряда грамположительных кокков возможно бактерицидное действие. Активен в отношении *Staphylococcus* spp. (в т.ч. *Staphylococcus epidermidis*, продуцирующих и не продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus* spp. (исключая *Enterococcus faecalis*), *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycoplasma* spp., анаэробных и микроаэрофильных грамположительных кокков (включая *Peptococcus* spp. и *Peptostreptococcus* spp.), *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Bacteroides* spp. (включая *Bacteroides fragilis* и *Prevotella melaninogenica*), *Fusobacterium* spp., *Propionibacterium* spp., зубактериум и *Actinomyces israelii*. Большинство штаммов *Clostridium perfringens* чувствительны к клиндамицину, но др. виды *Clostridium* spp. (в т.ч. *Clostridium sporogenes*, *Clostridium tertium*) устойчивы к его действию, в связи с чем при инфекциях, вызванных *Clostridium* spp., рекомендуется определение антибиотикограммы. Между клиндамицином и линкомицином существует перекрестная устойчивость.

**Фармакокинетика.** После однократного интравагинального введения 100 мг клиндамицина 4% от введенной дозы подвергается системной абсорбции. Максимальная концентрация в плазме достигает 20 нг/мл.

## Материал и методы

В соответствии с поставленными задачами исследования 30 пациенток с фоновыми заболеваниями шейки матки до применения радиоволновой эксцизии шейки матки получали клиндацин интравагинально — 100 мг клиндамицина (в свечах) один раз в день, перед сном в течение 6 дней.

Клинический мониторинг, бактериоскопический анализ микробиоценоза гениталий, цитологический анализ, количественная ПЦР-диагностика проводились до операции и через месяц после ее производства.

Критерии включения: фоновые заболевания шейки матки, подтвержденные кольпоскопическим, онкоцитологическим и гистологическим методами исследования, желание пациенток и возможность участвовать в исследовании. Критерии исключения: предраковые заболевания шейки матки.

При первичном обследовании до операции (радиоволновой эксцизии шейки матки) всем пациенткам проводились экспресс-методы диагностики, позволяющие быстро поставить предварительный диагноз. Затем проводились цитологическое, микроскопическое и бактериологическое исследования материала из цервикального канала и вагинального содержимого, расширенная кольпоскопия.

К экспресс-методам диагностики относили:

- определение цвета, запаха, консистенции, количества и распределения вагинального содержимого;
- рН-метрию вагинального содержимого;
- проведение аминного теста — появление запаха «гнилой рыбы» при добавлении на предметное стекло к капле вагинального содержимого капли 10% раствора КОН;
- выделение в нативных мазках вагинального содержимого «ключевых» клеток, эпителиальных клеток влагалища, плотно покрытых грамвариабельными мелкими палочками.

## Результаты и обсуждение

При исследовании возрастного состава обследованных пациенток установлено, что заболевания шейки матки чаще встречались у женщин репродуктивного возраста. Средний возраст обследованных пациенток в нашем исследовании составил  $35,3 \pm 8,9$  года.

В исследовании обращала на себя внимание высокая экстрагенитальная заболеваемость, суммарно превышающая 100%. Высокая частота экстрагенитальных заболеваний свидетельствовала о низком индексе здоровья женщин с заболеваниями шейки матки. Особенно следует отметить высокий уровень заболеваемости хроническим тонзиллитом, хроническим пиелонефритом, хроническим гастритом, составляющей основу структуры всех экстрагенитальных заболеваний и являющейся маркером снижения защитных сил организма. Среди пациенток с заболеваниями шейки матки у  $1/4$  выявлены нарушения менструального цикла по типу олигоменореи.

Обращал на себя внимание высокий инфекционный индекс у пациенток с заболеваниями шейки матки. Полученные результаты были обусловлены тем, что каждая четвертая обследованная пациентка в качестве метода контрацепции использовала прерванный половой акт, повышая тем самым риск развития СТЗ и хронических воспалительных заболеваний гениталий. Вместе с тем каждая четвертая пациентка (23,3%) в качестве метода контрацепции использовала барьерный. Высокая частота использования данного метода контрацепции обусловлена высоким инфекционным индексом, в том числе и вирусной этиологии. 5 (16,7%) обследованных женщин использовали комбинированные оральные контрацептивы. Одним из факторов риска развития воспалительных процессов в органах малого таза, по мнению некоторых исследователей, является использование внутриматочных контрацептивов. В ходе данного исследования выявлено, что этот вид контрацепции использовала каждая восьмая пациентка.

При анализе репродуктивной функции обследованного контингента выявлена высокая частота искусственного прерывания беременности. Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых установлено пятикратное повышение риска развития заболеваний шейки матки у женщин с двумя и более абортми в анамнезе [7]. Обращало на себя внимание, что подавляющее число пациенток (66,7%) указали на раннее начало половой жизни.

Таким образом, высокий риск развития заболеваний шейки матки обуславливали следующие факторы и их сочетание: раннее начало половой жизни, высокий инфекционный индекс, наличие многочисленных половых партнеров, высокая частота искусственного прерывания беременности, экстрагенитальные заболевания, сопутствующие гинекологические (воспалительные) заболевания.

У обследованных женщин чаще всего наблюдались бели следующего характера: умеренные — у 17 (56,7%); слизистые — у 17 (56,7%); молочно-белые — у 13 (43,3%); без запаха — у 19 (63,3%). Гиперемия слизистой отсутствовала только у  $1/3$  обследованных женщин. Данные рН-метрии вагинального содержимого колебались от 4,0 до 7,0, составляя в среднем  $5,6 \pm 0,11$ . У подавляющего большинства женщин (83,3%) до операции рН влагалищного отделяемого составляло 5,0—6,5. Таким образом, значение рН содержимого влагалища соответствовало норме (рН = 4—5,5) у 3 (10%) обследованных пациенток, в то время как у 27 (90%) значение рН вагинального секрета было больше 5,5, что можно объяснить элиминацией лактобактерий или резким снижением их количества и снижением защитной функции микрофлоры влагалища. Так как лактобактерии являются микробами, благодаря которым поддерживается рН влагалищной среды, а также основной составной частью нормальной влагалищной микрофлоры, с помощью которой контролируется равновесие между различными формами условно-патогенных бактерий, то можно считать, что повышение показателя рН влагалищной среды обусловлено снижением количества лактобактерий, после которого соответственно нарушается первичное равновесие между условно-патогенными микробами и развивается воспалительный процесс влагалища.

Результаты проведенного исследования показали, что аминный тест не давал ложноположительных результатов у обследованных пациенток. Тест на «ключевые» клетки оценивали по результатам выявления этого рода эпителиальных клеток в вагинальных мазках, окрашенных по Граму. У всех обследованных женщин тест на выявление «ключевых» клеток был отрицательным.

Анализ результатов микроскопического исследования влагалищного мазка у пациенток до операции выявил, что у всех обследованных нами женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки была установлена III степень чистоты влагалищного содержимого, что требовало дополнительного лечения и санации влагалища в плане подготовки к радиоволновой эксцизии шейки матки.

Результаты бактериологических исследований практически полностью совпали с данными ПЦР-типирования: в материале из цервикального канала практически у всех пациенток был выявлен полимикробный пейзаж. Чаще всего ассоциации микроорганизмов были представлены различным сочетанием факультативных анаэробов и аэробов.

По результатам проведенных бактериологических анализов облигатная бифидофлора в пределах нормы

выявлялась только у 2 (6,7%) женщин, лактобактерии — у 3 (10%). Более стабильно представлены коринеформные бактерии и эпидермальные стафилококки. Однако вышеперечисленные представители облигатной микрофлоры влагалища характеризовались значительным снижением интенсивности колонизации. При анализе факультативной группы микроорганизмов обращала на себя внимание высокая частота высеваемости энтеробактерий у 23 (76,7%) пациенток и увеличение интенсивности их колонизации (до  $10^5$  КОЕ/мл). Остальные представители условно-патогенной флоры (протей, пептококки, пептострептококки, фузобактерии) также свидетельствовали о достаточно высокой интенсивности колонизации ( $10^4$ — $10^5$  КОЕ/мл).

ПЦР-типирование возбудителей: из представленных данных следует, что у всех обследованных нами женщин патологические процессы на шейке матки сопровождались вульвовагинитами различной этиологии. Обследование пациенток на СТЗ выявило высокую частоту микстинфекции (73,3%). В ходе нашего исследования установлено, что среди возбудителей на первом месте по частоте выявления находились представители условно-патогенной флоры в различных сочетаниях — *U. urealiticum* (70%) и *M. hominis* (66,7%). У 53,3% пациенток с фоновыми заболеваниями шейки матки выявлена *Gardnerella vag.*, у 46,6% — *Ch. trachomatis* и у 63,3% — *Candida albicans*. Особое внимание при обследовании пациенток с заболеваниями шейки матки было уделено выявлению высокоонкогенных серотипов ВПЧ (16-го, 18-го, 31-го, 33-го). В ходе нашего исследования не было ни одного случая выявления высокоонкогенных серотипов ВПЧ.

Расширенная кольпоскопия при эктопии шейки матки позволила уточнить диагноз за счет визуализации цилиндрического эпителия, с нормальной зоной трансформации на поверхности экзоцервикса в виде гроздевидных образований, белеющих после обработки раствором уксусной кислоты. Их размеры варьировали от небольших островков диаметром 0,5 см до обширных площадей, занимающих всю влагалищную часть шейки матки. Лейкоплакия выявлялась в виде йоднегативных участков с чет-

кими границами при проведении пробы Шиллера. При цитологическом исследовании признаки воспаления обнаружены у всех обследованных нами женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки.

Через месяц после операции всем пациенткам проводилось повторное контрольное исследование микрофлоры влагалища с определением рН и степени чистоты влагалищного мазка. Нормальные показатели рН вагинального содержимого отмечались у 27 (90%) женщин. Патологические значения кислотности влагалищного содержимого были выявлены только у 3 (10%) пациенток ( $\text{pH} > 5,5$ ). На основе полученных результатов у 23 (76,7%) обследованных женщин была выявлена II степень чистоты влагалищного содержимого.

Результаты микробиологического исследования материала из цервикального канала и влагалища у пациенток, проведенного через неделю после операции, показали, что содержание бифидофлоры в пределах нормы обнаруживалось у 46,7% женщин, лактобактерий — у 70%, при этом интенсивность колонизации лакто- и бифидофлорой слизистой влагалища у женщин, получавших клиндацин, была высокой. Среди условно-патогенной флоры у 20% женщин в послеоперационном периоде высеивались стрептококки и у 16,7% — энтеробактерии. Дрожжеподобные грибы были обнаружены у 1 (3,3%) женщины. В целом интенсивность колонизации условно-патогенной микрофлорой влагалища женщин после операции не превышала нормативов (до  $10^3$  КОЕ/мл).

## ВЫВОДЫ

Разработанный метод профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после радиоволновой эксцизии шейки матки, включающий использование антибиотика клиндацина, позволяет в предоперационном периоде снять отек и воспалительную инфильтрацию тканей; ограничить патологический очаг и нормализовать микрофлору влагалища, тем самым снизить частоту послеоперационных осложнений (ожоги и некроз подлежащих тканей шейки матки).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белокрицкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Ломнева Г.М., Маккавеев Е.В. Иммуногистохимические исследования рецепторов эстрогенов и прогестерона при неопластических поражениях шейки матки. Матер. 7-го форума «Мать и дитя». М 2005; 333.
2. Киселев В.И., Аиروفян Л.А., Бударина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. Гинекология 2004; 6: 4: 174—179.
3. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. Ст-Петербург — М: Роза мира 2003; 165.
4. Кондратьева Е.А. Алгоритм диагностики и ведения больных с патологией шейки матки. Гинекология 2003; 5: 4: 166—169.
5. Минкина Г.Н., Шипулина О.Ю., Минкина О.В. и др. Спектр высококанцерогенных типов вируса папилломы человека у пациенток с цервикальными цитологическими атипиями. Матер. 7-го форума «Мать и дитя». М 2005; 451—452.
6. Новиков А.И., Редькин Ю.В., Долгих Т.И. Оппортунистические инфекции: эпидемиологические, иммунологические аспекты и качество жизни. Гинекология 2004; 6: 4: 169—173.
7. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции. М: МЕДпресс 2000; 427.