

# Нарушения микробиоценоза влагалищной флоры у беременных на разных сроках гестации и особенности их коррекции

Т.В.Шеманаева, Е.Н.Хосева  
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

## Резюме

**Цель:** изучение эффективности монотерапии бактериального вагиноза (БВ) у беременных женщин препаратом Клиндацин®.

**Дизайн:** наблюдательное проспективно-ретроспективное исследование.

**Пациенты и лечение:** под наблюдением находились 120 беременных женщин (средний возраст 26,9±1,9 года) на разных сроках гестации. 1-я группа (n=35) – женщины с нормоценозом влагалища; 2-я группа (n=45) – женщины с БВ, пролеченные препаратом Клиндацин® 2% вагинальный крем в дозе 100 мг (1 полный аппликатор) во влагалище 1 раз в сутки перед сном в течение 6 дней; 3-я группа (n=40) – женщины с нелеченым БВ.

**Результаты:** у женщин с нормоценозом к концу беременности снижается количество аэробной и анаэробной флоры. У беременных с БВ отмечено наличие частых ассоциаций с анаэробами (бактероиды, пептострептококки) при сниженных количествах лакто- и бифидобактерий. Применение вагинального крема Клиндацин® для лечения БВ способствует снижению числа преждевременных родов и послеродовых осложнений.

**Заключение:** вагинальный крем Клиндацин® эффективен и безопасен для лечения БВ у беременных женщин.

**Ключевые слова:** микробиоценоз влагалища, бактериальный вагиноз, Клиндацин.

## Disturbances of a microbiocenosis of vulval flora at pregnant women on different gestational terms and features of their correction

T.V.Shemanaeva, E.N.Khoseva

## Summary

**Objective:** to study the efficacy of monotherapy of bacterial vaginosis (BV) in pregnant women a preparation of Clindacin®.

**Design:** observant prospective-retrospective research.

**Patients and Intervention:** 120 pregnant women (middle age of 26,9±1,9 years) on different gestational terms. Group 1 (n=35) – women with normal microflora vaginas; group 2 (n=45) – women with BV, Clindacin® of 2 % a vaginal cream in a dose of 100 mg (1 full applicator) in a vagina of 1 times a day before a dream within 6 days; group 3 (n=40) – women with not treated BV.

**Results:** at women with normal microflora vaginas to the pregnancy extremity the quantity of aerobic and anaerobic flora decreases. At pregnant women with BV presence of frequent associations with anaerobic flora isn'ted at the lowered quantities Lactobacterium and Bifidobacterium. Application of a vaginal cream of Clindacin® for treatment BV promotes depression of number of premature birth and postnatal complications.

**The conclusion:** the vaginal cream of Clindacin® is effective and safe for treatment BV at pregnant women.

**Key words:** a vagina microbiocenosis, bacterial vaginosis, Clindacin.

## Сведения об авторах

Шеманаева Татьяна Викторовна – канд. мед. наук, доц, каф. акушерства и гинекологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Хосева Елена Николаевна – канд. мед. наук, докторант каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Воспалительные заболевания женских половых органов остаются одной из основных проблем в современном акушерстве. В повседневной практике встречаются пациентки с рецидивирующими патологическими белями, лейкореей, которые трудно поддаются традиционной противовоспалительной терапии. Современные генитальные инфекции обусловлены в значительной степени аутофлорой с преобладанием смешанных микробных ассоциаций аэробных и/или анаэробных бактерий [1–3].

Изменение микрофлоры влагалища во время беременности может приводить к проникновению микроорганизмов в амниотическую жидкость, вызывая амниониты или хориоамниониты, индуцировать преждевременные роды, способствовать развитию эндоцервицита [4, 5]. Следовательно, изучение микробиоценоза влагалища у беременных представляет огромное практическое значение. Снижение количества молочнокислых бактерий (лактобацилл, бифидумбактерий, молочнокислых стрептококков) во влагалище приводит к изменению pH среды, то есть к сдвигу в щелочную сторону [2, 4–6]. Данный процесс способствует увеличению количества грамотрицательных неспорообразующих анаэробных микроорганизмов. Развивающийся дисбактериоз у беременных способствует возникновению

различных осложнений, приводящих к ухудшению перинатальных исходов [2, 5–6]. Учитывая высокий риск возникновения неблагоприятных исходов беременности и родов у женщин с бактериальным вагинозом (БВ), все беременные женщины с клиническими проявлениями БВ, а также беременные высокого риска при бессимптомном течении БВ должны быть пролечены в соответствии со стандартами терапии данной нозологии [7].

Традиционная терапия БВ, в том числе у беременных, включает препараты с анаэробной активностью – метронидазол и клиндамицин.

Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 2010 г., для лечения беременных предпочтение отдается системному применению лекарственных средств. Как препарат первого выбора рекомендуется метронидазол в следующих дозировках: 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней. В качестве альтернативной терапии предлагается клиндамицин капсулы 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней [7].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества по лечению инфекций, передаваемых половым путем,

препаратом первого ряда для лечения БВ у беременных также является метронидазол в следующих режимах дозирования: метронидазол 400 или 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или метронидазол 2 г 1 дозой внутрь. В качестве альтернативной терапии предлагается клиндамицин для системного или локального применения: клиндамицин (крем) 2% 5 г на ночь в течение 7 дней или клиндамицин (капсулы) 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней; а также метронидазол (гель) для интравагинального применения 2 раза в сутки в течение 7 дней [4].

В соответствии с Клиническими рекомендациями по акушерству и гинекологии, принятыми в России, при БВ в 1-й половине беременности рекомендована только местная терапия клиндамицином, со 2-й половины возможна системная терапия метронидазолом и орнидазолом [8].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности применения клиндамицина фосфата 2% крема вагинального (Клиндацин®) в качестве монотерапии БВ у беременных.

Основные задачи исследования:

1. Изучить микробиоценоз влагалища у беременных при БВ и нормоценозе на разных гестационных сроках.
2. Выявить характер осложнений беременности, родов и послеродового периода, связанных с наличием дисбиоза влагалища без лечения.
3. Оценить особенности клинического течения беременности, родов и послеродового периода на фоне лечения БВ с использованием 2% вагинального крема Клиндацин® во время беременности.

#### Материал и методы исследования

В наблюдательное проспективно-ретроспективное исследование были включены 120 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет, средний возраст составил  $26,9 \pm 1,9$  года.

Критерии включения в программу:

- женщины в возрасте от 18 до 40 лет;
- беременные женщины с нормоценозом влагалища;
- беременные женщины с установленным диагнозом БВ;
- желание пациентки принимать участие в исследовании и лечении, соблюдение назначений врача.

Критерии исключения:

- кольпиты установленной специфической этиологии (грибковой, хламидийной, уреаплазменной, трихомонадной и гонорейной);
- кольпиты, вызванные неспецифической микрофлорой (стафилококком эпидермальным и золотистым, кишечной палочкой, стрептококком и т.д., выявленные в титрах  $10^6$  КОЕ и более);
- прием антибактериальных препаратов менее чем за 1 мес до начала настоящего лечения;
- использование средств личной гигиены с антибактериальным или дезинфицирующим эффектом, спринцевания;
- наличие у беременной любого тяжелого заболевания, которое может повлиять на ход исследования;
- известная гиперчувствительность к исследуемому препарату и/или любому его компоненту.


Алгоритм обследования включал клиническое и микробиологическое исследования. Тип микробиоценоза влагалища оценивали по классификации Е.Ф.Кира (1995 г.). Материалом для микробиологических исследований являлись содержимое влагалища, мазки со слизистой оболочки влагалища и из цервикального канала. Для исключения специфической флоры (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и т.п.) использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Все наблюдаемые пациентки были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=35) – женщины, у которых на протяжении всего периода беременности определялся нормоценоз влагалищной микрофлоры; 2-я группа (n=45) – женщины с БВ, пролеченные клиндамицином; 3-я группа (n=40) – женщины с БВ, которые по различным причинам не получали патогенетическую терапию.


Пациентки 2-й группы получали лечение БВ препаратом Клиндацин® крем 2% в дозе 100 мг (1 полный аппликатор) во влагалище 1 раз в сутки перед сном в течение 6 дней.

# Клиндацин®

Современный стандарт лечения  
бактериального вагиноза

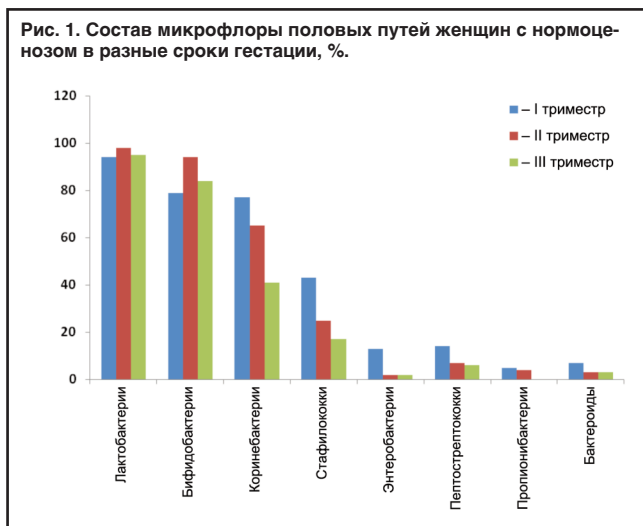
 Высокая  
эффективность

 Хорошая  
переносимость

 Удобство  
применения  
(1 раз в сутки,  
короткий курс)

Новая форма  
суппозитории





### Характеристика и состав препарата:

Клиндацин® крем 2% вагинальный (ОАО «АКРИХИН», Россия) содержит активное вещество – клиндамицин фосфат в пересчете на клиндамицин – 100 мг. Препарат оказывает бактериостатическое действие и в высоких дозах, бактерицидное действие на чувствительные штаммы микроорганизмов, нарушает внутриклеточный синтез белка на ранних стадиях развития бактерий путем связывания с 50S-субъединицей рибосом. При интравагинальном введении системная абсорбция препарата составляет не более 4%. Клиндацин® разрешен к применению во II и III триместрах беременности. В I триместре применение возможно в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода. Выпускается в тубе по 20 г в комплекте с аппликаторами.

Оценка эффективности терапии осуществлялась через 7 дней от начала лечения на основании регресса клинической симптоматики БВ, а также динамики результатов бактериологического и бактериоскопического методов исследования.

Безопасность и переносимость проводимого лечения оценивалась по частоте развития нежелательных явлений.

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием компьютерных программ Ms Excel 2003. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $\mu \pm \sigma$ ), абсолютных значений и процентного соотношения величин.

### Полученные результаты и их обсуждение

У беременных с нормоценозом (1-я группа) выделено 408 различных штаммов микроорганизмов, среди которых анаэробы (неклостридиальные) составили 245 (60%) штаммов, а аэробы – 163 (40%). На протяжении всей беременности соотношения средних количеств анаэробов к аэробам составило 1,5:1,0.

У 54% беременных в содержимом влагалища высевали анаэробно-аэробные ассоциации микроорганизмов. Монокультуры облигатных анаэробов выявлены у 36%, а аэробов – только у 9% беременных.

Авторами проведена оценка состава микрофлоры влагалищного содержимого при нормоценозе в зависимости от триместра беременности. При оценке соотношения микробной флоры в I триместре беременности выявлено, что среди строгих анаэробов в 94% высевали лактобактерии и в 79% – бифидобактерии. Среди аэробов коринебактерии обнаруживали в 77%, стафилококки – в 43%, энтеробактерии – в 13% случаев. Стрептококки и энтерококки обнаруживали редко (8%). В незначительных количествах выделяли пептострептококки, пропионибактерии и бактериоиды – в 14, 5 и 7% соответственно. Грибы рода *Candida* были высеяны в 2% случаев в количестве  $10^3$  КОЕ/мл (низкая концентрация возбудителя не является основанием для постановки диагноза урогенитального кандидоза).

Во II триместре беременности среди облигатных анаэробов лактобактерии высеваны в 98%, бифидобактерии – в 94% случаев. Однако отмечалась тенденция к снижению среднего количества высеваемых микроорганизмов. Так, среди аэробных штаммов стафилококки были обнаружены в 25%, коринебактерии – в 65%, стрептококки – в 8%, энтерококки и энтеробактерии в 3 и 2% случаев соответственно. Отмечено снижение в сравнении с I триместром определения пропионибактерий (4%) и бактериоидов (3,6%), а пептострептококки выявляли в 2 раза реже (7%). Грибы рода *Candida* были обнаружены в 2,9% в количестве  $10^2$  КОЕ/мл.

В III триместре среди анаэробных микроорганизмов лактобактерии высевали в 95%, бифидобактерии – в 84% случаев. Среди аэробов отмечалось снижение коринебактерий (41%) по сравнению с I и II триместрами ( $p < 0,05$ ). Стафилококки высевали в 17%, стрептококки – в 6%, энтерококки и энтеробактерии – в 2% случаев. В 6% случаев высевались пептострептококки, в 3,1% – бактериоиды.

Таким образом, у женщин с нормальным биоценозом влагалища отмечено снижение к концу беременности количества микроорганизмов: аэробных грамположительных палочек (коринебактерий), кокков (стафилококков, стрептококков, энтерококков) и грамотрицательных палочек (энтеробактерий), а также анаэробных грамположительных палочек (пропионибактерий), кокков (пептострептококков) и грамотрицательных палочек (бактероидов) (рис. 1).

Пациентки 2 и 3-й групп с диагностированным БВ предъявляли жалобы на наличие обильных желтовато-белых выделений из половых путей (83%), в том числе с неприятным запахом (61%), пенистого характера (10%).

При анализе состава микробной флоры у женщин с БВ выделено 836 и 819 штаммов микроорганизмов во 2 и 3-й группах соответственно. Из них неклостридиальные анаэробы составили 468 (56%) и 442 (54%) штамма, а аэробы – 368 (44%) и 377 (46%) штаммов соответственно по группам.

Наличие анаэробно-аэробных ассоциаций микроорганизмов выявлено у 38 (84,4%) женщин 2-й группы и у 34 (85%) женщин 3-й группы. Монокультуры облигатных анаэробов отмечены лишь у 11 (24,4%) и 10 (25%) женщин соответственно по группам. В 2 группах отмечено единичное количество аэробных бактерий. Соотношение анаэробов к аэробам в течение беременности составило в среднем 1,9:1,0. Так как изучение состава микробной флоры женщин 2 групп с БВ до санации не выявило достоверных отличий, анализ микробиоценоза влагалища в разные гестационные сроки авторами проведен в целом по всем пациенткам с БВ ( $n=85$ ).

Так, в I триместре беременности у 73% женщин с БВ среди анаэробов в 100% случаев высевали бактериоиды, гарднерелла выявлена в 89%, пептострептококки – в 74%, пропионибактерии – в 21%, стафилококки – в 48%, стрептококки –

**Сравнительная оценка осложнений течения беременности и родов у женщин с нормоценозом влагалищной микрофлоры и БВ**

Вид осложнения	1-я группа – нормоценоз (n=35)	2-я группа – пролеченный БВ (n=45)	3-я группа – БВ без лечения (n=40)
Угроза преждевременных родов	1 (2,9%)	3 (6,7%)*	6 (15,0%)*
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	1 (2,9%)	2 (4,5%)*	6 (15,0%)*
Преждевременное излитие околоплодных вод	3 (8,7%)	4 (8,8%)*	11 (27,5%)*
Угроза разрыва промежности	4 (11,4%)	5 (11,0%)*	13 (32,5%)*
Разрыв стенок влагалища	7 (20,0%)	8 (17,6%)*	19 (47,5%)*
Разрыв промежности	1 (2,9%)	2 (4,5%)*	5 (12,5%)*
Послеродовый эндометрит	1 (2,9%)	0	4 (10,0%)*
Расхождение швов на промежности	0	0	3 (7,5%)*

\* $p < 0,05$  – достоверность отличий по сравнению с 1-й группой.

в 51%, лактобактерии – в 49%, а бифидобактерии – в 27% случаев. Среди аэробов коринебактерии определяли в 73% случаев, энтеробактерии и энтерококки выявляли незначительно.

Во II триместре у 27% беременных с БВ среди анаэробов наиболее часто высевали пептострептококки (92%) и бактероиды [67% случаев, что достоверно меньше, чем в I триместре ( $p < 0,05$ )]. Гарднерелла выявлена в 87% случаев. Частота обнаружения и среднее количество лакто- и бифидобактерий достоверно не изменились ( $p > 0,05$ ). Пропионибактерии выявляли в единичных случаях. Среди аэробов чаще всего высевали коринебактерии (79%), значительно реже по сравнению с I триместром выявляли стафилококки (24%,  $p < 0,05$ ). Стрептококки и энтеробактерии высевали в единичных случаях. Грибы рода *Candida* выявили в 12%.

В III триместре у 19% беременных с БВ среди анаэробов с одинаковой частотой (91%) обнаруживались бактероиды и пептострептококки, однако среднее количество бактероидов было максимальным. В 100% случаев была выявлена гарднерелла, бифидобактерии – в 32%, лактобактерии – в 49%, пропионибактерии – в 22% случаев. Стафилококки высевали в 19%, что достоверно меньше, чем в I триместре ( $p < 0,05$ ), а стрептококки в 15% случаев. Среди аэробов чаще всего были обнаружены коринебактерии (68%). Энтерококки определялись лишь у 14% пациенток.

Анализ выявленных микроорганизмов и их количественного состава на разных гестационных сроках у беременных с БВ показал наличие частых ассоциаций с большим количеством анаэробных микроорганизмов (бактероиды и пептострептококки) при значительно сниженных средних количествах лакто- и бифидобактерий (рис. 2).

В ходе проведенной 6-дневной терапии клиндамицином у всех пациенток 2-й группы наблюдения получен хороший клинический результат: уменьшился объем влагалищных выделений и отсутствовал специфический запах. Ни одна из беременных женщин после проведенного курса лечения не предъявляла жалобы на зуд и жжение в области гениталий. Во всех наблюдениях получен отрицательный тест с едким калием (КОН), что свидетельствовало о клиническом выздоровлении.

По окончании лечения отмечалось существенное снижение роста ассоциированных с БВ анаэробных микроорганизмов – бактероидов и пептострептококков. В 89% случаев данные микроорганизмы не высевались, в 11% случаев их рост не превышал  $10^3$  КОЕ/мл. В 100% отсутствовал рост гарднереллы. У всех женщин при исследовании микроскопии мазка после проведенного местного лечения не выявлено наличия ключевых клеток.

Известно, что клиническое значение БВ определяется увеличением риска развития таких осложнений, как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, хориоамнионит, внутриутробное инфицирование плода, послеродовые инфекционные осложнения у родильниц [7].

Анализируя осложнения течения беременности у наблюдаемых женщин с БВ, авторы отметили более частую угрозу

преждевременных родов по сравнению женщинами с нормоценозом. У рожениц с БВ достоверно чаще отмечались такие осложнения, как несвоевременное излитие околоплодных вод, угроза разрыва промежности и разрыв стенок влагалища. Данные о характере осложнений у всех наблюдаемых женщин представлены в таблице.

У женщин с БВ, своевременно получивших патогенетическую терапию, отмечено достоверное снижение частоты преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод и послеродовых осложнений.

**Выводы**

1. У женщин с нормоценозом влагалищной микрофлоры к III триместру беременности снижается количество аэробной и анаэробной флоры на фоне увеличения бифидо- и лактобактерий.
2. На разных сроках гестации у беременных с БВ отмечено наличие частых ассоциаций с большим количеством анаэробных микроорганизмов (бактероиды и пептострептококки) при значительно сниженных средних количествах лакто- и бифидобактерий.
3. Применение крема Клиндацин® во II и III триместрах беременности эффективно и безопасно. На фоне лечения клиндамицина фосфатом отмечено снижение роста ассоциированных с БВ анаэробных микроорганизмов: бактероидов и пептострептококков.
4. Использование 6-дневного курса лечения 2% вагинальным кремом Клиндацин® для санации БВ у беременных женщин способствует снижению числа преждевременных родов и послеродовых осложнений.

*Литература*

1. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. Терминология и классификация бактериальных инфекционных заболеваний женских половых органов. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов 1998; 2: 72–7.
2. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о бактериальном вагинозе. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 1996; 3: 40–2.
3. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство, М., 2000; с. 123–31.
4. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передающихся половым путем. М.: Мед.лит, 2004.
5. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. Практическое руководство. СПб, 2001.
6. Савичева А.М., Баишмакова М.А. Диагностика пренатальных инфекций. Клинико-лабораторный консилум, 2003; 1: 26–30.
7. URL: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010/ www.cdc.gov/nmmwr
8. Акушерство и гинекология – клинические рекомендации. 3-е изд., 2011. Под ред. Г.М.Савельевой, В.Н.Серова, Г.Т.Сухих.
9. Наджарян И.Г., Костючек Д.Ф. Факторы риска акушерско-гинекологической патологии при беременности и в родах, приводящие к перинатальным потерям. Журнал акушерства и женских болезней, 2004; 1: 49–54.

\*