Гутикова Л.В.¹ ✉, Давиде Карати²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Экуберг Фарма, Мартано, Италия

Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами для снижения частоты родового травматизма

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 21.01.2022

Принята: 31.01.2022

Контакты: klam4@mail.ru

Резюме

Бактериальный вагиноз у беременных может привести к развитию хориоамнионита, послеродового эндометрита, воспалительных процессов половых органов, преждевременных родов и рождению детей с низкой массой тела. Данное исследование ставило целью оценить эффективность и безопасность коррекции бактериального вагиноза у беременных перед родами с применением вагинальных свечей Dermoхen bactor, а также изучить частоту и структуру родового травматизма у этих женщин.

Обследованы 30 беременных женщин с верифицированным диагнозом бактериального вагиноза при сроке беременности 34–37 недель. Для постановки диагноза бактериального вагиноза применяли критерии Амселя: наличие гомогенных светлых выделений из половых путей, pH влагалищного содержимого $>4,5$, обнаружение в мазках, окрашенных по Граму, ключевых клеток. Участницам исследования назначался препарат Dermoхen bactor по 1 вагинальному суппозиторию 1 раз в сутки в течение 7 дней. После проведенного лечения патологические выделения из половых путей отсутствовали у всех беременных. Неприятный запах, зуд, жжение во влагалище не отмечала ни одна пациентка. Дискомфорт во влагалище также отсутствовал в 100% случаев ($p < 0,05$).

Ни у одной из пациенток, включенных в исследование, не отмечены нежелательные явления, поэтому ни одна из них не прервала курс лечения.

Результаты pH-метрии свидетельствовали о восстановлении физиологических показателей у обследованных женщин, так как при повторном исследовании у всех женщин pH был менее 4,5 ($p < 0,05$). Повторно признаков бактериального вагиноза в виде ключевых клеток при микроскопии влагалищного мазка после терапии обнаружено не было.

Случаев перинатальной смертности и манифестной инфекции у новорожденных не было. Анализ историй родов показал, что количество разрывов шейки матки и выполненных эпизиотомий достоверно снизилось ($p < 0,05$). Так, только у одной родильницы выполнена эпизиотомия (4%) и у одной выявлен разрыв шейки матки (4%). Частота разрывов стенок влагалища составила 16% у участниц обследованной группы, что на 17% меньше, чем в среднем в популяции ($p < 0,05$). У 1 пациентки был разрыв промежности.

Результаты проведенного клинического наблюдательного исследования свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного препарата Dermoxen bactor в лечении бактериального вагиноза у беременных перед родами.

Ключевые слова: беременность, бактериальный вагиноз, лечение, Dermoxen bactor

Gutikova L.¹ , Davide Carati²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Ekuberg Pharma, Martano, Italy

Rational Therapy of Bacterial Vaginosis in Pregnant Women before Childbirth to Reduce of the Frequency of Birth Injuries

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 21.01.2022

Accepted: 31.01.2022

Contacts: klam4@mail.ru

Abstract

Bacterial vaginosis in pregnant women can lead to the development of chorioamnionitis, postpartum endometritis, inflammatory processes of the genitals, premature birth and the birth of children with low body weight. This study aimed to evaluate the effectiveness and safety of correction of bacterial vaginosis in pregnant women before childbirth with the use of Dermoxen bactor vaginal suppositories, as well as to study the frequency and structure of birth injuries in these women.

30 pregnant women with a verified diagnosis of bacterial vaginosis at a gestation period of 34–37 weeks were examined. To diagnose bacterial vaginosis Amsel criteria were used: the presence of homogeneous light secretions from the genital tract, the pH of the vaginal contents >4.5, the detection of key cells in gram-stained smears. The study participants were prescribed the medicine Dermoxen bactor for 1 vaginal suppository 1 time a day for 7 days.

After the treatment, pathological discharge from the genital tract.

Keywords: pregnancy, bacterial vaginosis, treatment, Dermoxen bactor

■ ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе большую клиническую значимость приобрела проблема смешанных бактериальных инфекций влагалища. Общеизвестна высокая социально-биологическая значимость этих инфекций, последствия которых негативно отражаются на менструальной, репродуктивной функции и в целом на качестве жизни женщины. Отмечен рост числа инфекционных заболеваний влагалища, в том числе и бактериального вагиноза, частота которого колеблется от 12 до 64% в структуре воспалительных заболеваний женских половых органов [3, 6, 9].

Особенностью микрофлоры влагалища является ее изменчивость под действием различных факторов – как экзогенных, так и эндогенных. При этом распространение эндокринной патологии, растущая частота длительной антибиотикотерапии, противогрибковые средства, противовирусная терапия, применение гормональных методов контрацепции, внутриматочных спиралей, снижение местного иммунитета, проникновение условно-патогенных микроорганизмов во влагалище из желудочно-кишечного тракта – все это предрасполагает к заболеваниям нижних отделов половой системы и вызывает нарушения нормального микробиоценоза влагалища [1, 10, 11].

В гинекологической практике в 85–90% случаев пациенток с патологическими белями обнаруживают бактериальный вагиноз [2, 4, 8].

По данным многих авторов, бактериальный вагиноз является фактором риска, а иногда и одной из причин возникновения тяжелой патологии женских половых органов и осложнений беременности и родов. Так, исследования показали, что бактериальный вагиноз может привести к развитию хориоамнионита, послеродового эндометрита, воспалительных процессов половых органов, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела и т. д. Важным представляется отметить, что в настоящее время основная роль в возникновении бактериального вагиноза отводится нарушениям микробиоценоза влагалища [1, 3, 5, 7].

Известно, что микроорганизмы, входящие в состав нормальной флоры женских половых путей, находятся между собой в различных взаимоотношениях и образуют определенное семейство – биоценоз. Влагалище и шейка матки – единая экосистема, анатомическое строение и функции которой поддерживают нормальный биоценоз и защищают от внедрения патогенной микрофлоры [12–14].

Среди представителей микробиоценоза влагалища ведущее место занимают лактобактерии (молочнокислые бактерии, лактобациллы, палочки Додерляйна) как аэробного, так и анаэробного происхождения, титр которых может достигать 10^8 – 10^{11} КОЕ/мл. Колонизируя слизистую влагалища, лактобациллы участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают тем самым резистентность вагинального биотопа [15].

Лактобактерии обладают высокой антагонистической способностью препятствовать размножению условно-патогенной флоры за счет:

- продукции молочной кислоты и перекиси водорода;
- продукции лизоцима и других гликолитических ферментов;
- стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов;
- стимуляции образования интерферонов и секреторных иммуноглобулинов [11].

Доказано также, что основными механизмами, обеспечивающими колонизационную резистентность вагинального биотопа, являются кислотообразование и продукция перекиси водорода. Известно, что pH вагинального содержимого в норме имеет кислую реакцию (3,8–4,5), которая определяется присутствием молочной кислоты – продукта метаболизма лактобактерий, образующегося в процессе деструкции гликогена вагинального эпителия [9].

Необходимо отметить, что после антибактериальной терапии, которая ликвидирует условно-патогенные микроорганизмы, условия для достаточно быстрого восстановления нормальной микрофлоры влагалища сами по себе не создаются. Беременность, протекающая в условиях аномального биоценоза, безоговорочно сопровождается высоким риском акушерских и перинатальных осложнений. Именно

поэтому необходимо использование любой обоснованной санации влагалища с восстановлением пула лактобактерий [16].

В силу низких адгезивных свойств лактобактерий достижение выраженной ацидофильной ориентации вагинальных микроорганизмов возможно лишь при соблюдении следующих условий: достаточное количество бифидо- и лактобактерий в кишечнике и отсутствие запоров [9, 13].

Известно несколько лекарственных средств, которые позволяют достаточно эффективно лечить дисбактериоз влагалища у беременных, основываясь на выше-названных принципах. Мы посчитали целесообразным провести исследования доказательности такой терапии. Ограничение выбора медикаментозного лечения при беременности связано с высоким риском воздействия лекарственных средств на плод, поэтому мы выбрали для санации вагинальные свечи Dermoxen bactor, которые обладают защитным, восстанавливающим и успокаивающим действием, рекомендуются для устранения и профилактики симптомов вагиноза и бактериального и грибкового вагинита, в том числе у беременных во всех триместрах.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности коррекции бактериального вагиноза у беременных перед родами с применением вагинальных свечей Dermoxen bactor, а также изучение частоты и структуры родового травматизма у этих женщин.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 30 беременных женщин с верифицированным диагнозом бактериального вагиноза при сроке беременности 34–37 недель.

Дизайн исследования включал ретроспективную часть для оценки частоты травм мягких тканей родовых путей в популяции родивших женщин и проспективную часть.

Все пациентки обследовались в условиях родильного стационара.

Показаниями к госпитализации были гестационная артериальная гипертензия, угроза преждевременных родов, холестаз беременных, крупный плод, рубец на матке после операций кесарева сечения, состояние после ЭКО, двойня.

Все беременные, поступавшие в стационар, обследовались в соответствии с общепринятыми стандартами, в частности всем проводилась микроскопия влагалищного мазка.

Для постановки диагноза бактериального вагиноза применяли критерии Амсея: наличие гомогенных светлых выделений из половых путей, pH влагалищного содержимого $>4,5$, обнаружение в мазках, окрашенных по Граму, ключевых клеток.

Критерии включения: беременность 34–37 недель, диагностированный бактериальный вагиноз по трем критериям Амсея, информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: сроки беременности менее 34 или более 37 недель, выявленные по результатам микроскопии влагалищного мазка инфекции, передаваемые половым путем, признаки острого воспалительного процесса влагалища, отказ женщины от участия в исследовании.

Участницам исследования назначался препарат Dermoxen bactor по 1 вагинальному суппозиторию 1 раз в сутки в течение 7 дней.

Состав вагинальных свечей Dermoxen bactor: гиалуроновая кислота (соль натрия), витамин Е, экстракт алоэ (Aloe vera), хлоргексидин дигидрохлорид, молочная кислота, полусинтетические глицериды. Вагинальные свечи Dermoxen bactor рекомендуются в качестве дополнительной терапии и профилактики вагиноза, бактериального вагинита, а также в случае вагинита грибкового происхождения. Препарат также рекомендован для использования в случае повторного возникновения вагинита и вагиноза, для снятия зуда, жжения и устранения неприятных запахов, для восстановления экосистемы влагалища, а также при диабете и/или стрессе, для профилактики инфекций после хирургических процедур.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании клинических и лабораторных показателей после окончания курса. Безопасность препарата оценивалась на основании данных о наличии и выраженности нежелательных реакций у пациенток в процессе и после лечения, а также о состоянии новорожденных в неонатальном периоде из историй развития новорожденных.

Характер родового травматизма, в том числе травм мягких тканей родового канала, определяли по данным историй родов пациенток, входивших в группу исследования.

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью пакета программ Statistica 12.0. Все используемые в работе методы были стандартизированы в рамках GCP (Международный стандарт этических норм и качества научных исследований) и выполнялись строго в соответствии с протоколом исследования.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных находился в пределах от 21 года до 39 лет и составил в среднем $28,1 \pm 5,4$ года. Первые роды предстояли 8 (26,7%) женщинам, 22 (73,3%) были повторнобеременными.

Из всех пациенток не имели гинекологических заболеваний в анамнезе только 7 (23,3%).

Обращало на себя внимание то, что у большинства повторнобеременных в анамнезе были только одни роды, двое родов – у 3, трое и четверо родов имели по 1 женщине. В то же время у 5 женщин (16,7%) в анамнезе были самопроизвольные прерывания беременности, у 2 (6,7%) – два выкидыша, у 2 (6,7%) – преждевременные роды. Медицинские аборт были в анамнезе 7 (23,3%) участниц. Бесплодием ранее страдали 4 пациентки, у 2 из них беременность наступила в программе ЭКО.

Большинство пациенток ($n=26$, 86,7%) предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, а также зуд, жжение и дискомфорт во влагалище. Однако 4 беременные (3,3%) жалоб не предъявляли, и диагноз бактериального вагиноза был выявлен по данным гинекологического осмотра и микроскопии влагалищного мазка.

Такие проявления, как обильные выделения с неприятным запахом, отметили 16 (53,3%) женщин, дискомфорт во влагалище – 3 (10 %), зуд во влагалище – 4 (13,3%), жжение во влагалище – 2 (6,7%). Несмотря на тот факт, что зуд и жжение во влагалище не являются характерными проявлениями бактериального вагиноза, у этих пациенток не выявлены при осмотре воспалительные изменения стенки влагалища, во влагалищном мазке количество лейкоцитов было менее 10 и обнаружены ключевые клетки, что позволило нам включить их в группу исследования. Впервые за беременность бактериальный вагиноз диагностирован у 19 (63,3%) участниц.

После проведенного лечения повторно проводились оценка клинических проявлений заболевания, определение pH и исследование влагалищного мазка.

Так, по нашим данным, после проведенного лечения патологические выделения из половых путей отсутствовали у всех беременных. Неприятный запах, зуд, жжение во влагалище не отмечала ни одна пациентка. Дискомфорт во влагалище также отсутствовал в 100% случаев ($p < 0,05$).

Ни у одной из пациенток, включенных в исследование, не отмечены нежелательные явления, поэтому ни одна из них не прервала курс лечения.

Результаты pH-метрии свидетельствовали о восстановлении физиологических показателей у обследованных женщин, так как при повторном исследовании у всех женщин pH был менее 4,5 ($p < 0,05$). Повторно признаков бактериального вагиноза в виде ключевых клеток при микроскопии влагалищного мазка после терапии обнаружено не было.

На втором этапе исследования проводилась оценка исходов беременности для матери и новорожденного по данным документации родильного стационара. Случаев перинатальной смертности и манифестной инфекции у новорожденных не было.

Родоразрешены путем кесарева сечения 5 (16,7%) беременных. Показаниями к операции стали клинически узкий таз, дискоординированная родовая деятельность, тазовое предлежание плода, ЭКО. Таким образом, характер родового травматизма возможно было оценить у 25 пациенток.

Полученные результаты мы сопоставили с данными ретроспективного анализа историй родов за последние 3 года нашего родильного стационара г. Гродно (учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр»), которые указывают на то, что каждые третьи роды через естественные родовые пути (33%) сопровождаются разрывом стенок влагалища или половых губ, частота разрывов шейки матки составляет 9,3%, разрывов промежности – 7,2%, эпизиотомий – 19,7%.

Согласно нашим ретроспективным данным, бактериальный вагиноз обнаруживается у 70% родильниц, дети которых рождаются с признаками внутриутробной инфекции. Риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод у женщин с бактериальным вагинозом возрастает в 2,6–3,5 раза. Послеродовые гнойно-воспалительные осложнения у родильниц с бактериальным вагинозом возникают в 3,5–5,8 раза чаще ($p < 0,05$).

Наши исследования согласуются с данными литературы, указывающими, что в 82% случаев эта патология обусловлена инфицированием последа, установленным при патоморфологическом исследовании фетоплацентарного материала. Авторы доказали, что восходящий путь инфицирования регистрируется в 66%, гематогенный путь – в 16% с доминированием условно-патогенных бактерий [3, 5].

Ряд исследований демонстрирует, что именно условно-патогенная микрофлора приводит к угнетению роста и жизнедеятельности влагалищных лактобактерий. Так, некоторые виды условно-патогенных бактерий выделяют фосфолипазы, сходные по строению с фосфолипазами амниоального эпителия, и являются триггерами родовой деятельности. Анаэробные бактерии в свою очередь синтезируют ферменты-аминопептидазы, которые расщепляют пептиды до аминокислот, а затем до аминов, которые обуславливают характерный для бактериального вагиноза рыбный запах. Кроме того, амины способствуют еще большему сдвигу pH в щелочную сторону [7].

Другие авторы при культуральных исследованиях выявили резкое снижение количества и качества лактобацилл до 10–15% во влагалищном биотопе, что, по их мнению, и определило дальнейшее инфицирование и самопроизвольное прерывание беременности у женщин с бактериальным вагинозом [8].

Проведенный нами анализ историй родов пациенток, включенных в исследование, показал, что количество разрывов шейки матки и выполненных эпизиотомий достоверно снизилось ($p < 0,05$). Так, только у одной родильницы выполнена эпизиотомия (4%) и у одной выявлен разрыв шейки матки (4%). Частота разрывов стенок влагалища составила 16% у участниц обследованной группы, что на 17% меньше, чем в среднем в популяции. У 1 (4%) пациентки был разрыв промежности.

Следует особенно отметить отсутствие тяжелых травм мягких тканей родовых путей у женщин, получавших Dermoxen bactor перед родами, таких как разрыв шейки матки 3-й степени, гематома влагалища, разрыв промежности 3-й степени, которые в большинстве случаев исключают родоразрешение через естественные родовые пути при последующих родах.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значимой тенденции к снижению распространенности и тяжести травм мягких тканей родового канала.

На основании проведенного исследования мы полагаем, что для санации дисбиотических процессов у беременных более уместны антисептики, так как:

- они обладают широким спектром действия;
- к антисептикам реже развивается резистентность;
- у антисептиков меньше побочных эффектов, чем у антибиотиков;
- антисептики можно применять у женщин с экстрагенитальной патологией (минимальный резорбтивный эффект) и при беременности.

Данным свойством обладает хлоргексидин, входящий в состав препарата Dermoxen bactor. Молочная кислота в составе препарата дает позитивный эффект в виде окисления среды влагалища. Кроме этого, гиалуроновая кислота в составе препарата создает защитную пленку на слизистой оболочке влагалища, глубоко абсорбируется и приобретает протективную способность. Витамин Е обладает антиоксидантным, противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, способствующим восстановлению слизистой влагалища. Следует особенно отметить наличие в Dermoxen bactor растительных полисахаридов алоэ вера, которые обладают пребиотическим действием, способствующим поддержанию и восстановлению баланса микрофлоры влагалища.

■ ВЫВОДЫ

1. Бактериальный вагиноз у беременной женщины – патологическое состояние, требующее терапии, так как условно-патогенная микрофлора может быть причиной восходящего инфицирования и самопроизвольного прерывания на любом сроке беременности.
2. Результаты проведенного клинического наблюдательного исследования свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного препарата Dermoxen bactor в лечении бактериального вагиноза у беременных перед родами. Отмечены отсутствие нежелательных явлений, а также хорошая переносимость препарата. Dermoxen bactor безопасен для плода, разрешен к использованию при беременности на любых сроках.

3. Входящие в состав препарата Dermoxen bactor хлоргексидин и молочная кислота способствуют нормализации влагалищного биотопа и восстановлению защитного барьера слизистой у беременных, а высокомолекулярная гиалуроновая кислота и экстракт алоэ вера оказывают регенерирующее и восстанавливающее действие на слизистую оболочку влагалища, что приводит к снижению частоты травм мягких тканей родового канала и обеспечивает преимущества данного препарата перед другими средствами, используемыми для лечения дисбиотических процессов влагалища у беременных.
4. Dermoxen bactor является препаратом выбора для терапии бактериального вагиноза у беременных перед родами и может быть рекомендован к широкому применению в практической работе врача – акушера-гинеколога.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tatarova N., Petrova S., Sokhadze Kh. The role of opportunistic microflora in the development of pre-term delivery and late abortions. *Medical Herald of the South of Russia*. 2011;2:106–108. (In Russian).
2. Schoeman J., Steyn P.S., Odendaal H.J., Grové D. Bacterial vaginosis diagnosed at the first antenatal visit better predicts preterm labour than diagnosis later in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol.* 2005;25(8):751–3. DOI: 10.1080/01443610500314660.
3. Klebanoff M.A., Hillier S.L., Nugent R.P. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;192(2):470–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.07.017.
4. UK National guideline for the management of bacterial vaginosis. 2012. Available at: <https://www.bashh.org/documents/4413.pdf>.
5. Leitch H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007;21(3):375–90. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
6. Bohbot J.M., Vicaut E., Fagnen D., Brauman M. Treatment of bacterial vaginosis: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised phase III study comparing secnidazole and metronidazole. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2010;2010:705692. DOI: 10.1155/2010/705692.
7. Thinkhamrop J., Hofmeyr G.J., Adetoro O., Lumbiganon P., Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;(6):CD002250. DOI: 10.1002/14651858.
8. Klebanoff M.A., Hauth J.C., MacPherson C.A. Time course of the regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;190(2):363–70. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.08.020.
9. Hoffmann J., Akira S. Innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2013;25(1):1–3. DOI: 10.1016/j.coi.2013.01.008.
10. Jones J.D., Vance R.E., Dangl J.L. Intracellular innate immune surveillance devices in plants and animals. *Science*. 2016;354(6316):aaf6395. DOI: 10.1126/science.aaf6395.
11. Medzhitov R. Pattern recognition theory and the launch of modern innate immunity. *J. Immunol.* 2013;191(9):4473–4. DOI: 10.4049/jimmunol.1302427.
12. Doss M., White M.R., Tecle T., Hartshorn K.L. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2010;87(1):79–92. DOI: 10.1189/jlb.0609382.
13. Steinstraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F., Al-Benna S. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality. *Immunobiology*. 2011;216(3):322–33. DOI: 10.1016/j.imbio.2010.07.003.
14. Chu H., Pazgier M., Jung G. Human α -defensin 6 promotes mucosal innate immunity through self-assembled peptide nanonets. *Science*. 2012;337(6093):477–81. DOI: 10.1126/science.1218831.
15. Torow N., Horneff M.W. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *J. Immunol.* 2017;198(2):557–63. DOI: 10.4049/jimmunol.1601253.
16. Dobrokhotova Y., Borovkova E., Zaidieva Z., Stepanyants I. Innate immunity and vaginal microbiota in pregnant women with bacterial vaginosis in the first trimester. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2019;9:126–34. DOI: 10.18565/aig.2019.9.126-134. (In Russian).