

КОРРЕКЦИЯ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ ЦЕРВИКОВАГИНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ДОЛГУШИНА ВАЛЕНТИНА ФЕДОРОВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

ШИШКОВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА, докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической вирусологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

ГРАФОВА ЕЛЕНА ДМИТРИЕВНА, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: grafovaed@yandex.ru

ЗАВЬЯЛОВА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА, зав. женской консультацией МБУЗ ГКП № 5, Россия, 454041, Челябинск, Комсомольский просп., 36а

КУРНОСЕНКО ИЛОНА ВЛАДИМИРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

ВОСТРЕНКОВА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Реферат. Цель исследования – оценка состояния микрофлоры влагалища после применения антимикробных препаратов и определения способа ее восстановления. **Материал и методы.** Было обследовано 25 женщин с цервиковагинальной инфекцией в I триместре беременности, лечение которых проводили антисептиком деквалиния хлорид (по 1 вагинальной таблетке в сутки в течение 6 дней). Затем проводилась клинико-лабораторная оценка эффективности терапии на основании результатов микроскопического исследования отделяемого влагалища при окраске по Граму. **Результаты и их обсуждение.** Эффективность терапии цервиковагинальных инфекций антисептиком деквалиния хлорид в I триместре беременности составила 92%. По результатам микроскопического исследования отделяемого влагалища при окраске по Граму только у 28% беременных отмечено неизменное состояние лактофлоры. У большинства женщин (72% случаев) было выявлено изменение морфологической формы лактобактерий (44% случаев) или их количества (28% случаев). Обнаружение Грам(+) полиморфных палочек 2–15 мкм в умеренном количестве позволяет использовать метод закисления влагалищной среды, что создает благоприятные условия и стимулирует рост собственного пула лактобактерий. Угнетение лактофлоры в мазке может являться показанием для дотации культуры лактобактерий. **Выводы.** Таким образом, на основании проведенных нами исследований второй этап лечения цервиковагинальных инфекций, направленный на восстановление биоценоза влагалища, должен быть дифференцированным в зависимости от состояния лактофлоры.

Ключевые слова: цервиковагинальные инфекции, биоценоз влагалища, лактобактерии, I триместр беременности.

Для ссылки: Коррекция биоценоза влагалища при цервиковагинальной инфекции во время беременности / В.Ф. Долгушина, Ю.С. Шишкова, Е.Д. Графова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.33–36. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).33-36.

VAGINAL BIOCEINOSIS CORRECTION IN CERVICOVAGINAL INFECTION IN PREGNANCY

DOLGUSHINA VALENTINA F., D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of obstetrics and gynecology of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64

SHISHKOVA JULIA S., D. Med. Sci., associate professor, professor of the Department of microbiology, virology, immunology and clinical laboratory diagnostics of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64

GRAFOVA ELENA D., assistant of professor of the Department of obstetrics and gynecology of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, e-mail: grafovaed@yandex.ru

ZAVYALOVA SVETLANA A., the Head of female counseling center of City Outpatient Clinic № 5, Russia, 454041, Chelyabinsk, Komsomolsky ave., 36a

KURNOSENKO ILONA V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of obstetrics and gynecology of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64

VOSTRENKOVA SVETLANA A., C. Med. Sci., associate professor of the Department of obstetrics and gynecology of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64

Abstract. Aim. The aim of the study was to assess the state of the vaginal microflora after the use of antimicrobial agents and to determine the method of its restoration. **Material and methods.** Twenty-five women with cervical and vaginal infection in the first trimester of pregnancy were treated with antiseptic dequalinium chloride (1 vaginal tablet per day for 6 days). Clinical and laboratory evaluation of treatment effectiveness was performed via vaginal discharge microscopic examination in Gram staining. **Results and discussion.** The effectiveness of therapy for cervicovaginal infections with antiseptic dequalinium chloride in the first trimester of pregnancy was 92%. According to the results of vaginal discharge microscopic examination in Gram staining, only 28% of pregnant women demonstrated no changes

of lactoflora. The majority of women (72% of cases) had a change in lactobacillus morphological type (44% of cases) or in its quantity (28% of cases). 2–15 micron Gram(+) polymorphic bacilli detection in a moderate amount allows using vaginal environment acidification method, which allows creating favorable conditions and stimulates the growth of its own pool of lactobacilli. Lactoflora inhibition in the smear can be an indication for lactobacilli culture administration.

Conclusion. Thus, based on our research, the second stage of cervical and vaginal infection treatment, aimed at vaginal biocenosis restoration, has to be differentiated depending on the state of lactoflora.

Key words: cervical and vaginal infections, vaginal biocenosis, lactobacillus, I trimester of pregnancy.

For reference: Dolgushina VF, Shishkova JuS, Grafova ED, Zavyalova SA, Kurnosenko IV, Vostrenkova SA. Vaginal biocenosis correction in cervicovaginal infection in pregnancy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 33–36. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).33-36.

Введение. Инфекционная патология нижнего отдела репродуктивного тракта включает в себя дисбиотические и воспалительные заболевания влагалища и шейки матки [1]. Особую клиническую значимость цервиковагинальные инфекции приобретают во время беременности, являясь фактором риска гестационных осложнений, таких как преждевременные роды, плацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция (ВУИ) плода и новорожденных [2, 3]. На современном этапе при лечении цервиковагинальных инфекций придерживаются принципа двухэтапного метода терапии [4, 5]. Выбор первого этапа санации влагалища зависит от этиологии инфекционного процесса, чувствительности возбудителя и срока беременности. Что касается второго этапа, то предложено множество вариантов восстановления биоценоза влагалища с применением различных групп препаратов [5, 6]. Наиболее часто используют два способа. Одним из способов восстановления лактобактериального фонда предполагает снижение кислотности влагалищного содержимого (препараты молочной, аскорбиновой кислот). Индуцированная кислая среда подавляет рост анаэробных бактерий и позволяет восстановить колонизацию собственными видами лактобактерий [7]. Другим способом является дотация лактобактерий. Штаммы лактобактерий адгезируются к клеткам эпителия, блокируя эпителиальные рецепторы для патогенных микробов, а также, вырабатывая молочную кислоту, снижают кислотность влагалищного содержимого, подавляя рост условно-патогенной микрофлоры [9, 10]. В литературе имеются убедительные результаты их эффективности, однако отсутствуют данные о четких критериях выбора препарата для восстановления колонизационной резистентности вагинального эпителия в конкретной ситуации. Одним из таких критериев может быть состояние лактофлоры после применения антимикробных препаратов.

Цель данного исследования – оценка состояния микрофлоры влагалища после применения антимикробных препаратов и определение оптимального способа ее восстановления.

Материал и методы. В исследование было включено 25 женщин с цервиковагинальной инфекцией в I триместре беременности (16 человек с неспецифическим цервицитом, 9 – с цервиковагинитом). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Наличие инфекционного процесса подтверждалось путем гинекологического исследования, микроскопического и культурального исследований. Диагноз

«цервицит» устанавливался при выявлении гиперемии и отека слизистой цервикального канала, наличии патологических выделений, визуализации более 15 лейкоцитов в поле зрения при увеличении $\times 2000$ в микропрепарате цервикальной слизи и при наличии условно-патогенной флоры в диагностически значимых титрах (более 10^4 КОЕ/мл). Лечение цервиковагинальной инфекции проводилось в два этапа. На первом этапе применяли антисептик широкого спектра действия, разрешенный к применению на ранних сроках беременности, – деквалиния хлорид (по 1 вагинальной таблетке в сутки в течение 6 дней). С целью оценки эффективности санации проводили микроскопическое исследование вагинального отделяемого, оценивали лейкоцитарную реакцию, количество эпителиальных клеток, состояние лактофлоры и наличие представителей условно-патогенной микрофлоры.

Результаты и их обсуждение. При включении в исследование у беременных женщин наблюдалась следующая микроскопическая картина отделяемого влагалища и цервикального канала. Среднее значение распределения лейкоцитов во влагалище при воспалительном процессе (медиана) составило 22,5 (15...35), а в цервикальном канале – 30 (25...40). Микрофлора в большинстве случаев (82,5%) была представлена палочками, в каждом третьем случае определялись вегетирующие дрожжевые клетки.

При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала, проведенном до начала лечения, только у 1 (4%) пациентки отсутствовал рост микроорганизмов на 5% кровяном агаре. В 5 (20,8%) случаях не были выделены лактобактерии, у остальных женщин рост лактобактерий обнаружен в количестве 5,5 (3,0...6,0) Ig КОЕ/мл. Среди условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых титрах у данных пациенток в единичных случаях выделялись *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, в 12% случаев – *Corynebacterium spp.*, несколько чаще определяли *Gardnerella vaginalis* (19,2%), грибы рода *Candida spp.* в количестве 10^{3-4} КОЕ/мл определялись в 8% случаев, ассоциации двух и более микроорганизмов наблюдали в 12% случаев.

Учитывая изменения вагинальной флоры на фоне развития инфекционного процесса после применения антисептика, проводили клиническое обследование пациенток и микроскопическое исследование отделяемого влагалища при окраске

по Граму. Критериями эффективности терапии считали отсутствие жалоб и признаков воспаления, патологических выделений при гинекологическом осмотре, а также отсутствие лейкоцитарной реакции (не более 15 лейкоцитов в поле зрения), отсутствие дрожжеподобных грибов рода *Candida* (вегетирующих дрожжевых клеток и псевдогиф), кокковой флоры.

Эффективность терапии цервикагинальных инфекций антисептиком деквалиния хлорид в I триместре беременности составила 92%, что не противоречит литературным данным [11]. Клинико-лабораторное обследование после терапии констатировало отсутствие эффекта от лечения только у 2 пациенток из 25 обследованных (8% случаев). У данных женщин сохранялись признаки воспаления при осмотре шейки матки в зеркалах, а также лейкоцитарная реакция при микроскопическом исследовании.

При оценке биоценоза влагалища особое внимание уделяли наличию в мазках дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Так, после терапии антисептиком деквалиния хлорид у 6 пациенток с исходно отрицательными тестами на грибы рода *Candida* были выявлены вегетирующие (у 3 пациенток) и невегетирующие (3 случая) дрожжевые клетки. Пациенткам с вегетирующими формами перед назначением второго этапа необходимо дополнительное назначение антимикотических препаратов. Учитывая способность пробиотического штамма *L. casei rhamnomsus* подавлять рост грибов рода *Candida*, целесообразно его применение в качестве второго этапа лечения при наличии невегетирующих дрожжевых клеток [12, 13].

Далее мы провели оценку состояния лактофлоры после применения антисептика. Влагалищные лактобактерии были представлены грампозитивными палочками разного размера – от 2 до 15 мкм. По результатам бактериоскопического исследования выделено три группы: 1-я группа – 28% женщин, у которых визуализировались мономорфные Грам(+) палочки (4–5 мкм) в умеренном количестве, от 10 до 40 в поле зрения. Данная ситуация соответствует неизмененному состоянию резидентной микрофлоры влагалища. В образцах 44% женщин 2-й группы просматривались полиморфные Грам(+) палочки (2–15 мкм) в количестве 10–40 в поле зрения. В 3-й группе (28% случаев) наблюдали дефицит лактофлоры: в мазках определялись полиморфные Грам(+) палочки (2–15 мкм) в количестве менее 10 в поле зрения (таблица).

Применение антисептика при лечении инфекций нижнего отдела генитального тракта отражается на состоянии резидентной микрофлоры влагалища. Только у 28% беременных отмечено сохранение индигенной флоры. В таких случаях необходимо обсуждать вопрос о целесообразности применения препаратов, направленных на восстановление биоценоза влагалища. У большинства женщин (72% случаев) нами было выявлено изменение морфологической формы и/или количества лактобактерий.

Микроскопическая картина отделяемого влагалища после терапии антисептиком деквалиния хлорид, окраска по Граму (×2000)

Показатель		Количество/встречаемость
Лейкоциты влагалища, в поле зрения		13 (5...20)
Нейтрофильные ловушки, %		8
Эпителиальные клетки, в поле зрения		8 (3...10)
Морфологические формы микрофлоры влагалища	Мономорфные Грам(+) палочки (4–5 мкм) в количестве от 10 до 40 в поле зрения, %	28
	Полиморфные Грам(+) палочки (2–15 мкм) в количестве от 10 до 40 в поле зрения, %	44
	Полиморфные Грам(+) палочки (2–15 мкм) в количестве менее 10 в поле зрения, %	28
	Грампозитивные палочки (единичные), %	12
	Дрожжевые клетки вегетирующие, %	12
Дрожжевые клетки невегетирующие, %		12

Умеренное количество Грам(+) полиморфных палочек позволяет использовать метод закисления влагалищной среды. В данном случае для восстановления влагалищного биотопа можно использовать пребиотики с содержанием молочной кислоты, что, создавая благоприятные условия влагалищной среды, будет стимулировать рост собственного пула лактобактерий.

Значимое угнетение лактофлоры (при микроскопии присутствие единичных лактоморфотипов в мазке или их отсутствие) после применения антисептика является показанием для дотации культуры лактобактерий (препарат лиофилизированной культуры лактобактерий *L. casei rhamnomsus Doderleini*). За счет высокой адгезивной способности данный штамм обеспечивает колонизационную резистентность, блокируя избыточный рост условно-патогенной микрофлоры, а также формирует условия, стимулирующие рост собственных видов лактобактерий.

Выводы. Эффективность терапии цервикагинальных инфекций антисептиком деквалиния хлорид в I триместре беременности составила 92%. Применение антисептика при лечении инфекций нижнего отдела генитального тракта отражается на состоянии резидентной микрофлоры влагалища. Только у 28% беременных отмечено сохранение резидентной флоры, а у большинства женщин (72% случаев) нами было выявлено изменение морфологической формы и/или количества лактобактерий.

Таким образом, на основании проведенных нами исследований второй этап лечения цервикагинальных инфекций, направленный на восстановление биоценоза влагалища, должен быть дифференцированным в зависимости от состояния лактофлоры.

Прозрачность исследования. Исследование спонсорской поддержки не имело. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. В разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи принимали участие все авторы. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Гонорар за исследование авторы не получали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Структура инфекционной патологии влагалища и шейки матки у женщин в I триместре беременности / В.Ф. Долгушина, Ю.С. Шишкова, Е.Д. Графова, С.А. Завьялова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 1. – С.69.
2. Курносенко, И.В. Инфекционная патология репродуктивного тракта у беременных женщин / И.В. Курносенко, В.Ф. Долгушина, Е.А. Сандакова // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17, № 1. – С.46–56.
3. Хамадьянов, У.Р. Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему / У.Р. Хамадьянов, Л.А. Русакова, А.У. Хамадьянова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 5. – С.16–19.
4. Коррекция и профилактика нарушений биоценоза влагалища у беременных / М.Б. Хамошина, М.С. Тулупова, А.И. Чотчаева, С.В. Апресян // Доктор. Ру. – 2012. – № 7 (75). – С.78–79.
5. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, Э.С. Четвертакова, О.А. Мисуно // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С.78–81.
6. Кира, Е.Ф. Роль пробиотиков в лечении инфекций влагалища / Е.Ф. Кира // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 5. – С.33–39.
7. Petersen, E.E. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo-controlled study / E.E. Petersen, P. Magnani // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – Vol. 117. – № 1. – P.70–75.
8. Применение молочной кислоты в сочетании с гликогеном для лечения бактериального вагиноза / Е.Ф. Кира, Н.В. Артымук, А.М. Савичева [и др.] // Гинекология. – 2015. – № 2. – С.93–96.
9. Возможности одноэтапной терапии больных с бактериальным вагинозом (результаты многоцентрового открытого проспективного пилотного исследования) / Н.М. Подзолкова, Л.Г. Созаева, И.Д. Ивановичева, И.В. Пономарева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 3. – С.70–75.
10. Nivoliez, A. Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain Lactobacillus rhamnosus Lcr35® / A. Nivoliez, O. Camares, M. Paquet-Gachinat // Journal of Biotechnology. – 2012. – Vol. 160. – P.236–241.
11. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review / W. Mendling, E.R. Weissenbacher, S. Gerber [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2016. – № 293. – P.469–484.
12. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования револакт) / Н.В. Башмакова, Н.Ю. Волкова, Е.П. Гнатко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С.135–142.
13. Оценка эффективности интравагинального препарата, содержащего культуру лактобацилл при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе / И.В. Данькова, Г.Н. Чистякова, Л.А. Пестряева, И.И. Ремизова // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 11 (144). – С.9–11.

REFERENCES

1. Dolgushina VF, Shishkova YuS, Grafova ED, et al. Struktura infekcionnoj patologii vlagalishha i shejki matki

u zhenshhin v I trimestre beremennosti [The vagina and uteral cervix infectious pathology structure in women in I trimester of pregnancy]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2018; 1: 69.

2. Kurnosenko IV, Dolgushina VF, Sandakova EA. Infekcionnaja patologija reproduktivnogo trakta u beremennyh zhenshhin [Infectious pathology of the reproductive tract in pregnant women]. *Chelovek; Sport; Medicina*. [Human; Sport; Medicine]. 2017; 17 (1): 46-56.
3. Hamad'janov UR, Rusakova LA, Hamad'janova AU. Vnutriutrobnoe inficirovanie ploda: sovremennyy vzgljad na problemu [Intrauterine fetal infection: the present view of the problem]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist]. 2013; 5: 16-19.
4. Hamoshina MB, Tulupova MS, Chotchaeva AI, et al. Korrekcija i profilaktika narushenij biocenoza vlagalishha u beremennyh [Treating and prevention of vaginal imbalance in pregnant women]. *Doktor Ru* [Doctor Ru]. 2012; 7 (75): 78-79.
5. Radzinskij VE, Ordijanc IM, Chetvertakova JeS, et al. Dvuhjetapnaja terapija vaginal'nyh infekcij [Two-stage therapy for vaginal infections]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and gynecology]. 2011; 5: 78-81.
6. Kira EF. Rol' probiotikov v lechenii infekcij vlagalishha [Role of probiotics in the treatment of vaginal infections]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist]. 2010; 5: 33-39.
7. Petersen EE, Magnani P. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004; 117 (1): 70-75.
8. Kira EF, Artymuk NV, Savicheva AM, et al. Primenenie molochnoj kisloty v sochetanii s glikogenom dlja lechenija bakterial'nogo vaginoza [The use of lactic acid in combination with glycogen in the treatment of bacterial vaginosis]. *Ginekologija* [Gynecology]. 2015; 02: 93-96.
9. Podzolkova NM, Sozaeva LG, Ivanycheva ID, et al. Vozmozhnosti odnojetapnoj terapii bol'nyh s bakterial'nyim vaginozom: rezul'taty mnogocentrovogo otkrytogo prospektivnogo pilotnogo issledovaniya [Possibilities of one-stage therapy in patients with bacterial vaginosis: results of a multicenter open-label, prospective, pilot study]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa ginekologa* [Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist]. 2015; 15 (3): 70-75.
10. Nivoliez A, Camares O, Paquet-Gachinat M, et al. Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain Lactobacillus rhamnosus Lcr35®. *Journal of Biotechnology*. 2012; 160: 236-241.
11. Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S, et al. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293: 469-484.
12. Bashmakova NV, Volkova NJu, Gnatko EP, et al. Probiotik dlja profilaktiki recidivov vul'vovaginal'nogo kandidoza (rezul'taty mezhdunarodnogo mnogocentrovogo otkrytogo issledovaniya revolakt) [Probiotic for the recurrences of vulvovaginal candidiasis prevention (results of an international multicentre open-label study of revolakt)]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and gynecology]. 2017; 6: 135-142.
13. Dan'kova IV, Chistjakova GN, Pestrjaeva LA, et al. Ocenka jeffektivnosti intravaginal'nogo preparata, sodержashhego kul'turu laktobacill pri recidivirujushhem vul'vovaginal'nom kandidoze [Evaluation of the efficacy of an intravaginal preparation containing a culture of lactobacilli in recurrent vulvovaginal candidiasis]. *Ural'skij medicinskij zhurnal* [Ural medical journal]. 2016; 11 (144): 9-11.