

УДК 618.3-08:618.146:618.15

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРЕИМУЩЕСТВА ЛОКАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ

М.Е. Шляпников, И.С. Кияшко, К.Н. Арутюнян,
Н.С. Калюжная, Е.О. Зайцева, Е.В. Грачева, Д.М. Ларина

Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ

Несмотря на постоянный поиск современных методов ранней диагностики и терапии инфекционных осложнений гестации и пуэрперия, количество локальных форм инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных и родильниц остается достаточно высоким. Широкое применение антибактериальных препаратов приводит к селекции резистентных штаммов микроорганизмов, изменению клинической картины воспалительных заболеваний. В исследовании представлены особенности микрофлоры родовых путей у беременных с микотическим кольпитом во 2 триместре беременности и у родильниц после срочных и преждевременных родов, осложненных раневой пуэрперальной инфекцией. Предложен дифференцированный выбор локальной антибактериальной терапии осложненного течения гестационного периода и пуэрперия на основании изучения микробного пейзажа родовых путей.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания, беременность, пуэрперий, антимикробная терапия.

Введение. Проблема антимикробной химиотерапии гестационных и послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний на протяжении многих лет продолжает оставаться в центре внимания акушеров-гинекологов, клинических микробиологов и фармакологов [1, 9]. Несмотря на постоянный эффективный поиск современных методов прогнозирования, профилактики, ранней диагностики и инновационной терапии инфекционных осложнений гестации и пуэрперия [2, 8], количество регистрируемых локальных форм инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных и родильниц остается достаточно большим [5, 6]. Широкое применение в современном клиническом акушерстве антибактериальных препаратов с профилактической и лечебной целями достаточно быстро, по сравнению с общехирургической практикой, привело не только к селекции резистентных штаммов микроорганизмов [3, 7, 10], но и изменению клинической картины гестационных и пуэрперальных локализованных в родовом канале воспалительных заболеваний [4, 11, 12].

Цель исследования. Оптимизация дифференцированной локальной антибактериальной терапии осложненного течения гестационного периода и пуэрперия на основании изучения микробного пейзажа родовых путей.

Для реализации намеченной цели были поставлены задачи по изучению клинико-анамнестических особенностей беременных с угрозой прерывания и кандидозным кольпитом, оценке эффективности местного применения у беременных во 2 триместре суппозитория, действующим началом которых является кетоконазол.

Материалы и методы. Группе беременных с угрозой прерывания в сочетании с кандидозным кольпитом (66 наблюдений) после клинико-лабораторной верификации диагноза назначали вагинальные суппозитории, содержащие 400 мг кетоконазола. Режим применения – по 1 суппозиторию интравагинально на ночь ежедневно, курс – до 10 дней. При изучении изолированно протекающей раневой акушерской инфекции (нагноение и расхождение перинеотомных швов) проведе-

но проспективное клинико-лабораторное исследование 490 родильниц, из которых с физиологическим пуэрперием – 125 женщин после срочных родов и 127 родивших преждевременно; у 100 родильниц послеродовой период осложнился раневой акушерской инфекцией, у 138 – пуэрпериальным эндометритом. С целью определения приоритетности назначения препаратов той или иной группы использована методика расчета рейтингового коэффициента (РК) [1, 2, 4]: $PK = (A + B + C + \dots) / n \times 0,01$, где А, В, С и т.д. – чувствительность выделенного микроорганизма к тому или иному антибиотику одной группы; n – количество антибактериальных препаратов одной группы, использованных в определении чувствительности выделенного микроорганизма; 0,01 – постоянный коэффициент.

Нами было выделено 2 подгруппы. 40 родильницам дважды в день во влагалище вводили комбинированный препарат, содержащий хлоргексидина биглюконат и декспантенол в свечах на полиэтиленоксидной основе – макрогол 1500 и макрогол 400. 60 родильниц составили группу контроля. Им обработка перинеотомных швов выполнялась по традиционной схеме: санация 3 % раствором перекиси водорода с последующей обработкой 2 % водным раствором марганцовокислого калия. Для оценки течения раневого процесса проводили цитологический контроль мазков-отпечатков со шва на промежности со стороны слизистой влагалища на 5 сут пуэрперия. Мазки окрашивали по методике Романовского–Гимзы и исследовали с количественным и качественным анализом сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, полибластов, эозинофилов, моноцитов, макрофагов и фибробластов, используя микроскоп Nicon Alphaphot-2 при увеличении в 450 и 600 раз. Классифицировали цитологические изменения в мазках-отпечатках по периодам раневого процесса на дегенеративно-некротический, дегенеративно-воспалительный, регенеративный 1 фазы и регенеративный 2 фазы типы цитоморфогамм.

Результаты и обсуждение. Анализируя полученные результаты исследования в группе беременных с микотическим кольпи-

том, следует отметить, что клиническая манифестация заболевания у пациенток с угрозой прерывания беременности во втором триместре приходится на сроки с 16 по 18 нед. (36,4 %) и 22–24 нед. гестации (30,3 %). При изучении паритета выявлено, что первобеременные составили 51,5 %, повторнобеременные – 48,5 %, из которых 2-я беременность – у 22,7 %, 3-я беременность – у 21,2 %, 4, 5 и 6-я – соответственно по 1,5 %, 1-е роды в анамнезе были у 24,2 %, 1-й аборт в анамнезе – у 18,2 % и неразвивающаяся беременность в анамнезе – у 15,2 % женщин. Анализ гинекологической патологии показал, что наиболее часто указывалось в анамнезе на инфекции, передаваемые половым путем, – 45,5 %, эрозию шейки матки – 24,2 %, оперативные вмешательства на внутренних гениталиях – 18,2 %, хронический аднексит – 16,6 %, гиперандогению (прием дексаметазона) – 12,1 %, нарушение овариально-менструального цикла – 10,6 %, бактериальный вагиноз – 4,5 % и миому матки – 3 % случаев. Среди экстрагенитальных патологий лидировали нейро-циркуляторная дистония – 21,2 %, хронический пиелонефрит – 15,2 %, хронический тонзиллит – 9,1 %, генетически детерминированные тромбофилии – 4,5 %, дискинезия желчевыводящих путей – 4,5 %, диффузное увеличение щитовидной железы – 4,5 %, хронический гастрит и варикозная болезнь – по 3 % случаев. Период гестации в изученной группе осложнился анемией беременных – 30,3 %, низкой плацентацией – 21,2 %, истмико-цервикальной недостаточностью – 13,6 %, хронической плацентарной недостаточностью – 10,6 % и гестационным пиелонефритом – 9,1 % случаев.

При микроскопии вагинальных мазков у беременных во 2 триместре выявлено, что количество лейкоцитов до 10 в п/з обнаружено в 34,8 %, 10–20 в п/з – в 27,3 % и более 20 в п/з – в 37,95 % случаев, причем эпителий в количестве до 10 в п/з обнаружен в 97 %, 10–20 в п/з – 3 %, а более 20 в п/з – 0 % случаев. Мицелирование грибка зафиксировано в 81,8 %, рост на среде Сабуро – в 18,2 %, причем *Candida albicans* верифицирована в 91,7 %, «non albicans»-возбудитель – в 8,3 % случаев.

В результате лечения количество лейкоцитов в мазках значительно снизилось (до 10 в п/з – в 83,3 %, 10–20 в п/з – в 10,6 %, более 20 в п/з – в 6,1 % случаев). Эпителиальные клетки после терапии не превышали 10 в п/з у 100 % наблюдаемых. Бактериоскопически мицелий грибка выявлен лишь в 7,6 % случаев, причем на фоне отсутствия жалоб и клинических признаков кольпита.

В результате проведенного исследования можно сделать выводы о том, что пациентки с угрозой прерывания беременности на фоне микотического кольпита во 2 триместре беременности характеризуются высоким инфекционным индексом анамнеза (перенесенные инфекции, передаваемые половым путем, неразвивающиеся беременности, хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит) в сочетании с гестационными осложнениями (анемия беременных и низкая плацентация). Локальная терапия кетоконазолом является весьма эффективным методом лечения микотического кольпита у пациенток с угрозой прерывания беременности во 2 триместре.

Анализируя данные изучения микробного пейзажа у родильниц с осложненным течением послеродового периода, следует отметить, что видовой состав микроорганизмов, выявленных из родовых путей после оперативных (как срочных, так и преждевременных) родов, более разнообразен [4], чем после самопроизвольных.

Наиболее часто после самопроизвольных преждевременных родов из родовых путей выявляется *Staphylococcus spp.* (25,0±8,2 %), *Staphylococcus aureus* (17,9±7,2 %), *Raoultella ormithinolytica* (10,7±5,8 %), *Enterobacter spp.* (7,1±4,9 %). После самопроизвольных срочных родов из родовых путей чаще выявляются *Enterococcus spp.* (31,4±5,5 %), *Escherichia coli* (18,6±4,6 %), *Candida albicans* (15,7±4,3 %) и *Streptococcus spp.* (12,9±4,0 %). При сравнении выделенных из родовых путей микроорганизмов после самопроизвольных срочных и преждевременных родов нами определено, что достоверно чаще встречается *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.* ($p < 0,001$) и *Escherichia coli* ($p < 0,05$) после срочных самопроизвольных родов, а *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Raoultella ormithinolytica* –

после преждевременных самопроизвольных родов ($p < 0,05$).

Из родовых путей после оперативного родоразрешения при преждевременных родах наиболее часто выделялись *Staphylococcus aureus* (15,7±4,3 %), *Staphylococcus spp.* (15,7±4,3 %), *Raoultella ormithinolytica* (5,7±2,8 %), *Escherichia coli* (4,3±2,4 %) и *Candida albicans* (4,3±2,4 %), в то время как после срочных оперативных родов – *Enterococcus spp.* (36,5±6,7 %), *Escherichia coli* (11,5±4,4 %), *Staphylococcus spp.* (11,5±4,4 %), *Peptostreptococcus spp.* (9,5±4,0 %) и *Candida albicans* (9,6±4,1 %). Сравнивая микроорганизмы, выделенные из родовых путей после оперативных срочных и преждевременных родов, отметим, что достоверно чаще после оперативных срочных родов встречается *Enterococcus spp.* ($p < 0,001$) и *Peptostreptococcus spp.* ($p < 0,05$), а после оперативных преждевременных – *Raoultella ormithinolytica* и *Staphylococcus aureus* ($p < 0,05$). Кроме того, после преждевременных оперативных родов чаще ($p < 0,001$), чем после срочных оперативных родов, отсутствует рост микроорганизмов при аэробных условиях культивирования (31,4±5,5 %).

Полученная при изучении чувствительности к антибиотикам возбудителей изолированно протекающей раневой акушерской инфекции ($n=100$) последовательность РК выглядит следующим образом (в порядке убывания значимости препарата): ванкомицин (1,0) → тетрациклины (1,0) → фузидин (1,0) → фторхинолоны (0,87) → «потенцированные» цефалоспорины (0,83) → рифампицин (0,79) → аминогликозиды (0,76) → меронем (0,7) → «потенцированные» пенициллины (0,67).

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о низкой ожидаемой эффективности системного использования антибиотиков для профилактики и лечения изолированно протекающей раневой акушерской пуэрперальной инфекции, поскольку препараты, демонстрирующие максимальную приемлемость применения, либо противопоказаны при лактации, либо их назначение крайне нерационально и необоснованно с клинической точки зрения [4]. Таким образом, стано-

вится понятным выбор антисептика хлоргексидина в качестве препарата для профилактики раневой инфекции после срочных и преждевременных самопроизвольных родов. Кроме того, включение в состав комплексного препарата для местного применения репаранта декспантенола и выбор полиэтиленоксидов в качестве «действующей» основы обеспечивают максимально благоприятные условия для эпителизации перинеотомной раны. Существенным преимуществом локального введения хлоргексидина во влагалище является отсутствие существенного отрицательного влияния на лактобациллярный пул микрофлоры, особенно в условиях восстанавливающегося в пуэрперальном периоде влагалищного нормоценоза. Несмотря на то, что статистически значимые различия ($p < 0,05$) в группах получены по всем типам цитогрaмм, наиболее демонстрaтивно повышение количества регенераторных изменений 1 ($68 \pm 6,35\%$) и 2 ($18 \pm 1,08\%$) типов в сочетании со значительным снижением дегенераторно-воспалительных изменений ($14 \pm 2,79\%$) у рожениц основной группы. Анализ показателей наглядно демонстрирует высокую эффективность применения комбинированного препарата, содержащего хлоргексидина биглюконат и декспантенол, для профилактики раневой инфекции у рожениц после самопроизвольных срочных и преждевременных родов, поскольку в основной группе достоверно благополучно протекает процесс регенерации тканей, клиническим подтверждением такового является отсутствие инфильтрации, нагноения и расхождения швов на промежности у рожениц.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены особенности микрофлоры родовых путей у беременных с микотическим кольпитом во 2 триместре беременности и у рожениц после срочных и преждевременных родов, осложненных раневой пуэрперальной инфекцией, требующие дифференцированного подхода к выбору антибактериальных препаратов, используемых для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных гестационных и пуэрперальных заболеваний родового канала.

1. Арутюнян К. Н. Клинико-микробиологические особенности современного течения пуэрперального эндомиометрита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. Н. Арутюнян. – Самара, 2008. – 27 с.

2. Кияшко И. С. Обоснование режимов антибактериальной терапии у рожениц после преждевременных родов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. С. Кияшко. – Самара, 2011. – 24 с.

3. Коррекция вагинального дисбиоза с преимущественно микотическим компонентом накануне срочных самопроизвольных родов / М. Е. Шляпников [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 6. – С. 72–74.

4. Микробиологическая характеристика родовых путей у рожениц после срочных и преждевременных самопроизвольных родов / М. Е. Шляпников [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 38.

5. Перспективы нового подхода к лечению бактериального вагиноза и кандидозного кольпита в первом триместре беременности / В. А. Мельников [и др.] // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 164.

6. Послеродовой эндомиометрит: факторы риска, этиология, диагностика, лечение / М. Е. Шляпников [и др.] // Самарский медицинский журн. – 2008. – Т. 41, № 1. – С. 34–43.

7. Радзинский В. Е. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций / В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц. – М. : Status Praesens, 2012. – 16 с.

8. Цуркан С. В. Перспективы оптимизации регионального протокола периоперационной антибиотикопрофилактики в акушерстве и гинекологии / С. В. Цуркан, М. Е. Шляпников // Материалы конференции «Охрана репродуктивного здоровья семьи: медико-организационные технологии XXI века». – Самара, 2008. – С. 95–102.

9. Шляпников М. Е. Системный подход к лечению послеродового эндомиометрита и оптимизации абдоминального родоразрешения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Е. Шляпников. – М., 2009. – 49 с.

10. Шляпников М. Е. Эффективность местного применения кетоконазола при сочетанных формах кандидомикоза слизистой влагалища / М. Е. Шляпников // Тезисы Российского конгресса «Генитальные инфекции и патология шейки матки». – М., 2004. – С. 86.

11. Eschenbach D. A. // New England J. of medicine. 2004. Vol. 9. P. 851–852.

12. Klebanoff M. A. [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 192. – P. 470–477.

**CLINICAL LABORATORY BACKGROUND
AND BENEFITS LOCAL ANTIMICROBAL THERAPY
IN PREGNANT AND POSTPARTUM WOMEN WITH INFECTIOUS
AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE VAGINA AND CERVIX**

**M.E. Shlyapnikov, I.S. Kiyashko, K.N. Harutyunyan,
N.S. Kaljuzhnaja, E.O. Zaitseva, E.V. Gracheva, D.M. Larina**

Samara State Medical University

Despite the constant search for modern methods of early diagnosis and treatment of infectious complications of gestation and puerperium of local forms of infectious and inflammatory diseases in pregnant and postpartum women remains high. Widespread use of antibiotics leads to the selection of resistant strains of microorganisms changes in clinical inflammatory conditions. In a study presented particular flora of the birth canal in pregnant women with mycotic colpitis in the 2 trimester of pregnancy and childbirth after term and preterm labor, puerperal complications of wound infection, the differentiated selection of local antibiotic treatment of complicated gestation and puerperium based on the study of the microbial landscape of the birth canal.

Keywords: infectious and inflammatory diseases, pregnancy, puerperium, antimicrobial therapy.