

Гінофлор[®]

знижує кількість рецидивів вагінітів
будь - якої етіології **У 1,6 РАЗА**

ДОВЕДЕНО*

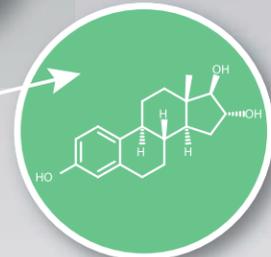


ЛАКТОБАКТЕРІЇ
H₂O₂ - продукуючі



+

ЕСТРІОЛ
мікродоза 0,03 мг



Тому що,

Лактобактерії + Естріол

більше, ніж

тільки лактобактерії

- ✓ **ЛАКТОБАКТЕРІЇ** виконують свою роль тільки прикріпившись до вагінального епітелію
- ✓ **ЛАКТОБАКТЕРІЇ** прикріплюються тільки до зрілого вагінального епітелію
- ✓ **ЕСТРІОЛ** забезпечує дозрівання злушеного під час запального процесу епітелію піхви, щоб лактобактерії прикріпилися

* E. Ozkinay, M.C. Terek, M. Yayci, R. Kaiser, P. Grob, G. Tuncay © RCOG 2004 BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 112, 234-240
DM.Gyn.16.04.01

Репродуктивное здоровье женщины: актуальные проблемы и пути улучшения

Репродуктивное здоровье – важнейшая составляющая общего здоровья человека, определяющая не только здоровье будущих поколений, но и жизнеспособность нации, а также демографическую безопасность страны. Современные реалии постоянно и существенно увеличивают нагрузку на женщину, что негативно отражается на ее репродуктивном здоровье и качестве жизни. Поэтому вопросы сохранения здоровья женщины являются приоритетными для здравоохранения каждой страны.

24-25 марта 2016 года в г. Днепропетровске состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине». В рамках конференции был организован симпозиум, цель которого – осветить новые подходы к лечению наиболее часто рецидивирующих заболеваний в гинекологии и обсудить данные последних европейских исследований.



Проблемам эффективного лечения бактериального вагиноза (БВ), предотвращения развития рецидивов и осложнений с учетом последних разработок в микробиологии и гинекологической практике был посвящен доклад модератора симпозиума, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктора медицинских наук, профессора Валентина Александровича Потапова.

– Современная стратегия лечения инфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии связана с применением антибактериальных и антимикотических препаратов, что отображено в соответствующем унифицированном протоколе оказания медицинской помощи при инфекциях, которые передаются преимущественно половым путем (приказ МЗ Украины от 15.12.2003 № 582). Так, для терапии вагинальных инфекций используется протоколная группа препаратов: клиндамицин и метронидазол при БВ, комплексные антибактериальные средства – при смешанных инфекциях, нистатин и азолы (клотримазол, флуконазол) – при вагинальном кандидозе. Тем не менее вследствие развития в процессе лечения резистентности возбудителей к используемым препаратам у 30-67% пациенток возникают рецидивы вагинальных инфекций. Каким же образом возникают эти рецидивы?

Известно, что основой терапевтического действия антибиотиков является подавление жизнедеятельности возбудителя путем воздействия препарата на его метаболизм. Угнетение происходит в результате связывания антибиотика с «мишенью», которой является либо фермент, либо структурная молекула микроорганизма. Природная резистентность является постоянным видовым признаком возбудителя, при которой антибактериальные препараты могут быть неэффективны. Примером такой резистентности может служить *A. vaginae* – анаэробный возбудитель БВ, который впервые был выделен в 1999 году. При этом было установлено, что *A. vaginae*, являясь важным компонентом патогенной микрофлоры влагалища и высокоспецифичным маркером БВ, проявляет резистентность к метронидазолу. Одновременно *A. vaginae*

в ассоциации с *G. vaginalis* формирует устойчивую микробную биопленку на эпителии влагалища, которая играет важную роль в развитии резистентности к антибактериальным препаратам и возникновении рецидивов БВ. Также считается, что *A. vaginae* может являться причиной таких осложненных беременностей, как преждевременные роды, хориоамнионит, преждевременное излитие околоплодных вод, послеродовые эндометрит и сепсис. В литературе данные осложнения беременности рассматриваются как варианты иммунного ответа организма женщины на колонизацию этими микроорганизмами.

Формирование приобретенной резистентности во всех случаях носит генетический характер. Например, наиболее распространенным механизмом приобретенной устойчивости микроорганизмов к β -лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза одной из связей β -лактамного кольца ферментами β -лактамазами, которая «запускается» в ответ на повреждение клеточной стенки микроорганизма.

Одним из способов преодоления резистентности к антибактериальным препаратам в терапии вагинальных инфекций может служить применение антисептических средств, например деквалиния хлорида (Флуомизин), который обладает широким спектром антимикробной активности против многих возбудителей вагинальных инфекций. Механизм действия Флуомизина основан на нарушении проницаемости клеточной стенки возбудителя с потерей ферментативной активности, воздействию на белки и нуклеиновые кислоты, что вызывает денатурацию белков и преципитацию нуклеиновых кислот, которые приводят к гибели микробной клетки. При этом установлено, что препарат активен против большинства основных возбудителей вагинальных инфекций, в том числе *A. vaginae*, а резистентность к нему практически не развивается (Swiss Medical Compendium, 2005). В независимых исследованиях Lopes dos Santos Santiago и соавт. и Waissenbacher и соавт. (2012) было доказано, что *A. vaginae* высоко чувствителен к деквалиния хлориду (Флуомизин). Кроме того, не менее важным условием для предотвращения рецидивов БВ является восстановление биотопа влагалища после подавления анаэробной флоры.

Как известно, во влагалищной среде здоровой женщины доминирует комплекс лактобацилл, составляющих около 98% микробиоты. Этот комплекс включает 11 видов лактобактерий. Из них основной клинической значимостью обладают *L. acidophilus*. В патогенезе вагинальной инфекции определяющую роль играет нарушение баланса микробиоты, которое проявляется уменьшением количества симбионтов (в основном лактобацилл) за счет увеличения количества патобионтов, которых на сегодняшний день известно около 40 видов. Поэтому

современная адекватная терапия БВ в первую очередь направлена на устранение всей анаэробной микрофлоры (прежде всего *A. vaginae*), что необходимо для разрушения биопленок и предотвращения рецидива БВ. При этом не менее важным является восстановление нормоценоза. Доказано, что применение именно вагинальных пробиотиков в самом начале лечения позволяет лактобактериям первыми заселить слизистую оболочку влагалища и полноценно конкурировать с анаэробной микрофлорой.

Установлено, что в обеспечении жизнедеятельности лактобацилл первичным источником питания является лактоза, которая ферментируется ими до молочной кислоты и обеспечивает необходимую кислотность влагалища. Лактобациллы прикрепляются только к клеткам поверхностного зрелого эпителия влагалища, содержащего гликоген, запасы которого в эпителии являются главной субстанцией энергии для жизнедеятельности этих микроорганизмов. В условиях воспаления происходит цитолиз и десквамация клеток зрелого эпителия; в мазках определяются преимущественно парабазальные клетки, что является диагностическим критерием вагинальной инфекции. Вследствие этого многие культуры пробиотических лактобактерий не находят достаточной питательной базы для увеличения своей популяции и эффективной колонизации влагалища. Кроме того, способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках и пролиферация многослойного эпителия влагалища являются гормонозависимыми и происходят под влиянием эстриола. Поэтому биопрепараты пробиотиков должны содержать дополнительные компоненты, обеспечивающие выживаемость и репродукцию экзогенных лактобацилл.

Гинофлор – препарат на основе штаммов лактобактерий, выделенных из влагалища здоровых женщин, который содержит штамм *L. acidophilus* KS400. В его состав входит лактоза и эстриол. Препарат широко применяется в ежедневной клинической практике; наблюдения за время его применения продемонстрировали, что уже в течение первых 50 мин после введения происходит двукратное увеличение количества лактобацилл, а на протяжении 12 ч одна вагинальная таблетка увеличивает их популяцию до 10^{12} колониеобразующих единиц (КОЕ). Установлено, что 6-дневное применение Гинофлора достоверно снижает риск развития рецидивов вагинитов и БВ в 1,6 раза (Ozkinay et al., 2005). Лактоза и эстриол, входящие в состав пробиотика, потенцируют двойное действие препарата; восстановление нормальной микробиоты влагалища за счет стимуляции ее конкурентного размножения и адгезии к клеткам эпителия, а также пролиферацию и дифференциацию влагалищных эпителиоцитов.

Продолжение на стр. 4.

Репродуктивное здоровье женщины: актуальные проблемы и пути улучшения

Продолжение. Начало на стр. 3.

Таким образом, с открытием *A. vaginae* и определением его роли в развитии БВ при выборе наиболее эффективного средства антибактериальной терапии необходимо учитывать две его ключевые характеристики: способность к максимальной элиминации возбудителя и отсутствие резистентности данного штамма к действующему веществу. Кроме того, особенно важно уделять внимание полноценному восстановлению целостности эпителия и нормализации микробиоценоза влагалища в сторону преобладания лактобактерий – необходимых условий для создания адекватной конкурентной среды и предотвращения развития рецидивов.



О новых возможностях улучшения течения беременности и родов у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (ВВК) рассказала аудитории доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского государственного медицинского университета Виктория Федоровна Нагорная.

– На сегодняшний день, по данным Европейского руководства Международного союза по борьбе с ИППП (IUSTI, 2011), наиболее частой причиной обращения к гинекологу являются патологические выделения из половых путей, ассоциирующиеся с такими заболеваниями, как бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз (ВВК) и трихомониаз. Этиологическим фактором инфекционных заболеваний половой сферы являются микробно-вирусно-грибковые ассоциации на фоне сниженного иммунного контроля. Механизмы иммунного контроля играют ключевую роль в возникновении, поддержании или купировании симптомов патологических процессов.

Микозы из потенциальных «заболеваний будущего» превратились в актуальные «заболевания настоящего». ВВК составляет до 75% в структуре всех форм кандидоза и считается заболеванием цивилизации. ВВК характеризуется частыми рецидивами, возрастающей стойкостью к антимикотикам, торпидностью течения. Особое значение грибковое поражение влагалища приобретает в акушерской практике. Значительное увеличение частоты ВВК и особенно его клинического течения во время беременности авторы трактуют как результат изменений гормонального и иммунологического статуса, свойственных беременности.

В современной литературе активно обсуждаются вопросы взаимосвязи кандидозной инфекции у беременных и инфицирования новорожденных. Существует целый ряд факторов, которые защищают макроорганизм от кандидозной инфекции. Прежде всего, это вагинальная микрофлора, которая представлена совокупностью биоценозов с определенными экологическими нишами на слизистой оболочке, обеспечивающих ее резистентность к колонизации, взаимодействуя с иммунной системой организма. В микробиоценозе женщин репродуктивного возраста преобладают

(до 95%) перекисьпродуцирующие лактобациллы, которые обеспечивают резистентность вагинального биотопа, образуя молочную кислоту и pH 3,8–4,5. Кислая среда резко угнетает размножение и рост патогенных микроорганизмов. Вне всякого сомнения, значительная роль принадлежит иммунной системе, сдвиги при ВВК наблюдаются во всех звеньях иммунитета. Кроме того, особое значение придается защитной роли секреторного IgA. В связи с этим следует подчеркнуть особую роль кишечника в развитии и персистенции ВВК.

Кишечник – сложная система, иммунная функция которой обеспечивается не только специфической иммунокомпетентной тканью, но и ее микробиоценозом. Иммунокомпетентная ткань кишечника представлена как организованными структурами (пейеровы бляшки, аппендикс, мезентериальные лимфатические узлы), так и отдельными клетками (лимфоцитами), расположенными вне лимфоидной ткани.

Пейеровы бляшки являются основным местом распознавания и активации специфических Т-клеток. При этом расположенные в бляшках Т-лимфоциты не обладают киллерными свойствами, а В-лимфоциты не способны синтезировать антитела. В-лимфоциты пейеровых бляшек в 80% случаев являются носителями IgG и в активированном состоянии способны мигрировать в *lamina propria*, где в основном секретируется IgA. В *lamina propria* сконцентрированы CD4+–клетки, В-лимфоциты и плазматические клетки, способные синтезировать IgA, IgM, IgG в соотношении 20:3:1. Секреторный IgA представляет собой доминантный изотоп антител в кишечном тракте. Он содержит 4 или 8 антиген-связывающих центров и обладает мультивалентным эффектом. Через лимфоидную систему IgA попадает на слизистые оболочки, в том числе и в слизистую влагалища, где и реализует свой защитный эффект.

В свою очередь, иммунная функция нормальной микрофлоры кишечника заключается в предотвращении проникновения патогенных факторов через слизистый слой путем конкуренции за питательные вещества и места адгезии, синтезе специфических антител и увеличении количества энтероэндокринных клеток, продуцирующих секреторный IgA.

Нарушение динамического равновесия кишечного биоценоза приводит к изменениям качественного и количественного состава нормальной микрофлоры, в результате этого значительно снижается способность микробиоценоза кишечника выполнять свойственную ему защитную функцию. На сегодняшний день основным источником инфицирования половых органов кандидами считается кишечник. Все вышеизложенное обосновывает целесообразность применения комплексов, регулирующих биоценоз слизистых оболочек влагалища, кишечника, повышая их иммунную способность.

Одним из таких комплексов является Экобиол.

Экобиол – в 1 капсуле содержится 2,5 млрд живых бактерий *Lactobacillus plantarum* LP01 и 2,5 млрд *Bifidobacterium breve* BR03 и фруктоолигосахариды. Бактерии, входящие в состав Экобиола, продуцируют бактериоцины направленного действия, активные в отношении

кандид и другой условно-патогенной микрофлоры. Экобиол способствует восстановлению собственного бактериального состава и барьерной функции кишечника, что благотворно влияет на условия, при которых представители условно-патогенной микрофлоры, в том числе *Candidae*, не могут адгезироваться к слизистой оболочке стенки кишечника.

Следует отметить, что *Lactobacillus plantarum* LP01 и *Bifidobacterium breve* BR03 стимулируют секрецию IgA и способствуют восстановлению его концентрации на слизистых оболочках, в частности влагалища, и, как результат, предотвращают адгезию и размножение возбудителей, в частности кандид.

Современный подход к улучшению течения беременности и родов у беременных с рецидивирующим ВВК представлен в исследовании Одесского областного перинатального центра. В исследовании принимали участие 180 беременных с диагнозом ВВК, группу контроля составили 40 практически здоровых беременных. По результатам обследований, у пациенток были выявлены следующие заболевания и осложнения беременности: пиелонефрит (62%), анемия легкой и средней степени тяжести (48%), преэклампсия легкой и средней степени тяжести (28,8%), угроза прерывания беременности (52%). Во всех результатах микроскопического и культурального исследования обнаруживались *Candida*; из них 21,7% – в монокультурах и 78,3% – в ассоциации с условно-патогенной микрофлорой. Пациентки были разделены на три группы. 1 группа получала антимикотик вагинально, 2 группа – антимикотик и влагалищный пробиотик, 3 группа – антимикотик, влагалищный пробиотик и Экобиол. Согласно полученным результатам на 8-е сутки элиминация *Candida* в 3 группе составила 73,3%, в 1 и 2 группах 65% и 70% соответственно. На 30-е сутки после окончания антимикотической терапии в 3 группе была зарегистрирована элиминация *Candida* у 95% пациенток, в 1 и 2 группах 66,6% и 73,3%.

Также была выявлена элиминация *Candida* и увеличение содержания лактобацилл ($\geq 10^6$) в полости рта новорожденных 3 группы пациенток. В ходе дальнейшего обследования пациенток в послеродовом периоде (спустя 3–3,5 мес после окончания антимикотической терапии) у 93,3% пациенток 3 группы *Candida* в мазках не определялись по сравнению с 53,3% и 81,6% в 1 и 2 группах соответственно. Одновременно констатировано статистически значимое уменьшение количества осложненной беременности и родов у пациенток 3 группы.

Хочется отметить, что доклады, прозвучавшие на симпозиуме, вызвали живой интерес аудитории, так как проблемы репродуктивного здоровья касаются каждой женщины в нашей стране, независимо от возраста и социального статуса. Поэтому новая информация о современных возможностях фармакотерапии в акушерской и гинекологической практике, рекомендации авторитетнейших специалистов в рамках мастер-класса позволили существенно расширить профессиональный кругозор слушателей, необходимый им для успешной работы.

Подготовила Наталья Позднякова