

**Д.С. Янковский**, д. биол. н., профессор, директор НПК «О.Д. Пролісок»; **В.П. Ширококов**, академик НАН и НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; **Ю.Г. Антипкин**, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор, директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; **Г.С. Дымент**, к. т. н., НПК «О.Д. Пролісок»; **Т.Ф. Татарчук**, член-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

# Поддержание микробиома женщины — эффективный способ улучшения здоровья детей

**Взаимосвязь здоровья детей и их родителей, особенно матери, доказана многими исследованиями и не вызывает сомнений. Поэтому устойчивая тенденция к увеличению частоты женских болезней вызывает тревогу относительно состояния здоровья новорожденных и детского населения в целом. Одной из причин сложившейся ситуации является недостаточное внимание к микробиому, который сегодня рассматривается как отдельный «орган» человека, необходимый для поддержания гомеостаза его организма.**

Осознание важного значения микробиома в формировании и поддержании женского репродуктивного здоровья в значительной степени определило возрастающий интерес к вопросу сохранения и восстановления микробной экосистемы женщины. Поэтому в современных условиях многие специалисты предлагают использование комплексного подхода к лечению больных, нацеленного не только на устранение возбудителя заболевания, но и на восстановление нарушенного микробиома.

В вопросе оздоровления микробиома в последние годы большие надежды возлагаются на пробиотики — средства на основе жизнедеятельных клеток физиологических бактерий, оказывающих благотворное воздействие на симбиотические микробные сообщества.

Целесообразность использования пробиотиков в лечении инфекций урогенитального тракта была обоснована в 70-х годах прошлого века канадским урологом А.В. Вгусе. Позже эффективность пробиотической терапии в лечении пациентов с различными формами урологической и акушерско-гинекологической патологии была убедительно подтверждена результатами многочисленных исследований.

Большая часть гинекологических пробиотиков содержит лактобациллы, что определяется их преобладающим представительством в составе вагинального микробиома. Установлено, что отдельные виды лактобацилл оказывают терапевтическое действие при назначении их как *per vaginam*, так и *per os*.

Пробиотические лактобациллы могут воздействовать на вагинальный биоценоз через восстановление его состава, а также путем модуляции иммунных механизмов. Показана способность этих микроорганизмов проникать через дисбиотическую биопленку и разрушать ее за счет синтеза бактериоцинов, молочной кислоты, перекиси водорода и других биологически активных метаболитов.

По данным клиницистов, при комплексном лечении больных бактериальным вагинозом терапевтическая эффективность применения пробиотиков на основе лактобацилл проявляется в уменьшении частоты реинфекций и повышении уровня sIgA в цервикальном слизи.

Показано, что интравагинальное введение пробиотиков способствует снижению роста патогенных микроорганизмов, оказывая благоприятное влияние на терапевтический эффект различных схем лечения бактериального вагиноза и инфекций урогенитального тракта. В некоторых исследованиях отмечено значительное снижение колонизации слизистой влагалища грибковой флорой и грамотрицательными палочками, а также повышение количества молочнокислых бактерий при включении бактериальных препаратов в схему лечения.

Так, А. Delia и соавт. показали целесообразность одновременного использования пероральных и вагинальных пробиотиков, содержащих лактобактерии. Комплексное воздействие на кишечный и вагинальный микробиом значительно улучшало результативность лечения и сокращало частоту рецидивов болезни.

Одновременная санация наиболее важных резервуаров микрофлоры женского организма, которыми являются кишечная и влагалищная микробные экосистемы,

способствует повышению эффективности профилактики и лечения гинекологической патологии.

P. Mastromarino и соавт. наблюдали негативное влияние штамма лактобацилл вида *L. brevis* на элементарные тельца хламидий, процессы внутриклеточной репликации и адгезивные свойства возбудителя хламидиоза.

Особое значение пробиотическая терапия гинекологических заболеваний, связанных с нарушениями микробиома, приобретает во время беременности. На прямую связь между нарушениями вагинального микробиома и неблагоприятным исходом беременности указывают многие исследователи.

Использование пробиотиков на основе физиологической микрофлоры является наиболее безопасным методом поддержания микробиома беременной и защиты плода от инфицирования опасной микрофлорой. Поэтому своевременное выявление беременных из группы риска и проведение курса пробиотического оздоровления имеет большое значение для предупреждения многих заболеваний, ассоциированных с микробиомными нарушениями.

Большая часть научных публикаций в этой области посвящена лечению женщин с бактериальным вагинозом, поскольку данная форма дисбиотической патологии является серьезным риском осложнения беременности и родов. Вагинальный дисбиоз, в ряде случаев протекающий бессимптомно, не только может оказать негативное влияние на здоровье самой женщины, течение ее беременности и послеродового периода, но и привести к формированию патологического микробиома младенца и развитию ассоциированных с этим заболеваний. По данным В. Anderson, у 84,6% беременных с задержкой развития плода был обнаружен бактериальный вагиноз в сочетании с инфекциями, передающимися половым путем, что подтверждает важность пробиотической подготовки женщин к беременности и родам.

Пробиотики должны стать обязательным компонентом схем подготовки женщин к зачатию, профилактики осложнений беременности и родов, а также реабилитации женщин после внутрибольничного инфицирования, перенесенных гнойно-септических процессов и другой патологии, ассоциированной с микробиомными нарушениями. Своевременное восстановление нормальной микробной системы урогенитального тракта может предупредить развитие многих опасных заболеваний или при их наличии повысить эффективность лечения.

Механизм положительного воздействия вагинальных пробиотиков изучен недостаточно. Он, безусловно, имеет многофакторный характер и, в частности, обусловлен продукцией короткоцепочечных жирных кислот, бактериоцинов и перекиси водорода, модуляцией иммунного ответа и рядом других факторов. Некоторые исследователи полагают, что положительное воздействие на организм вагинальных пробиотиков основано на продукции соединений, подавляющих адгезию к эпителию уропатогенных бактерий. Существует мнение о способности пробиотических лактобацилл блокировать процесс патологического пленкообразования.

Весьма обнадеживающими являются результаты исследования по коррекции местного и общего иммуните-



Д.С. Янковский



В.П. Ширококов



Ю.Г. Антипкин



Т.Ф. Татарчук

та у больных с папилломавирусной инфекцией шейки матки с помощью пробиотика, содержащего лактобактерии. Женщины с предраковыми заболеваниями шейки матки при наличии папилломавирусной инфекции получали пробиотик *per os* в дозе  $7 \times 10^{11}$  клеток в течение 10 дней. После проведения терапии у пациенток в слизи цервикального канала отмечалось значительное повышение количества иммуноглобулинов классов sIgA, IgA и IgG. В периферической крови восстанавливались до нормы уровни лейкоцитов и лимфоцитов, повышалось содержание CD-4<sup>+</sup> и CD-8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов. Продолжение исследований в данном направлении представляет большой интерес, поскольку распространенность онкологической патологии органов женской репродуктивной системы имеет тенденцию к росту.

Установлено, что отдельные пробиотики оказывают нормализующее воздействие на женский гормональный профиль, что является основанием для поиска новых возможностей улучшения репродуктивного здоровья.

Следует отметить, что в ряде исследований по изучению эффективности пробиотиков при лечении урогенитальных инфекций у женщин не был выявлен положительный эффект. В частности, отрицательные результаты получены при попытке лечения микозов. Следует учитывать, что большинство представителей рода *Lactobacillus* в аэробных условиях вступают в симбиоз с грибами. Поэтому для успешного лечения вагинального микоза требуется тщательный отбор и использование в составе пробиотиков штаммов лактобацилл и других физиологических бактерий, обладающих антимикотической активностью.

Одним из проблемных вопросов применения пробиотиков в комплексном лечении пациенток с инфекционной урогенитальной патологией является чувствительность большей части пробиотических штаммов к антибиотикам. Кроме того, показано, что применение широко используемых противомикробных препаратов, например метронидазола, способствует селекции устойчивых к терапии штаммов *Gardnerella vaginalis*, которые приобретали также устойчивость к антагонистически активным лактобациллам. В этой связи вопрос создания пробиотиков, резистентных к антибиотикам, становится все более актуальным.

Прогресс в области пробиотического лечения невозможен без уточнения механизмов воздействия различных пробиотиков на микробную экосистему урогенитального тракта, обоснования оптимального

состава пробиотика, продолжительности курса лечения, дозировки препаратов и других параметров с целью разработки эффективных схем лечения и их широкого внедрения в клиническую практику.

Исходя из современных научных данных, касающихся особенностей микробной системы урогенитального тракта, несложно понять причины недостаточной эффективности большинства пробиотиков, используемых в гинекологии.

Ограничение состава пробиотика одним или смесью нескольких штаммов микроорганизмов не позволяет сконцентрировать в нем весь биологический потенциал, необходимый для поддержания или восстановления многокомпонентного вагинального микробиома. Вызывает сомнения и эффективность лиофилизированной формы пробиотиков, особенно при местном применении. Известно, что лиофилизированная микрофлора достаточно длительно восстанавливает свою активность (8 ч и более в зависимости от условий реактивации). Очевидно, что введение лиофилизированного пробиотика во влагалище, насыщенное большим количеством активных клеток вагинальной микробиоты и ее противомикробных метаболитов, будет сопровождаться интенсивной гибелью вводимых бактерий и резким снижением их концентрации еще до начала восстановления жизнеспособности.

Одним из главных требований к составу вагинальных пробиотиков является использование только тех видов микроорганизмов, которые безопасны для здоровья женщины и при этом обладают достаточным биологическим потенциалом для эффективного восстановления состава и структуры физиологического микробиома.

Большинство пробиотиков, содержащих лактобактерии и рекомендуемых для акушерско-гинекологических целей, при их местном применении активизируют рост дрожжеподобных грибов и повышают риск развития или осложнения микозов, получивших в последние годы широкое распространение. Это требует особой осторожности при выборе препарата для пробиотической терапии гинекологических пациенток, особенно в период беременности.

Вагинальный биотоп женщины легко колонизируется кишечной микрофлорой. Поэтому интравагинальная пробиотикотерапия не может способствовать достижению стойкого клинического эффекта без параллельного восстановления кишечного микробиома. Пробиотическое лечение также необходимо половому партнеру пациентки, поскольку обмен микрофлорой между ними неизбежен.

Более двух десятилетий назад мы начали работу по созданию, организации производства и внедрению в практику отечественных пробиотиков нового поколения, в том числе для гинекологии. Центральное место в предложенной нами концепции мультипробиотиков занимает методология искусственного биоконструирования многокомпонентного микробно-метаболического комплекса, который можно рассматривать как модель естественного симбиоза физиологической, заключенной в биопленку, нормобиоты человека.

Учитывая особое значение в современных условиях вопроса безопасности пробиотиков, поиск перспективных микроорганизмов был ограничен видами, которые характеризуются доказанной безопасностью для здоровья человека. Поэтому мультипробиотики не только не способны при длительном использовании повредить индивидуальную микробиоту пациента, но и создают условия для ее активного восстановления. Благодаря многокомпонентному составу мультипробиотики отличаются полифункциональностью, что способствует эффективному оздоровлению эндогенной микробиоты.

Согласно результатам клинических исследований, применение мультипробиотика «Симбитер-2», который является специализированной пробиотической композицией для использования в акушерстве и гинекологии, перорально и интравагинально для лечения бактериального вагиноза позволяет у 93±2,05% (p<0,05) пациенток устранить нарушения состава вагинального и толстокишечного микробиома, что позитивно отражается на купировании симптомов заболевания.

Введение мультипробиотика в схему лечения урогенитальных инфекций у супружеских пар способствует более ранней элиминации инфекционного агента, ускоренной регрессии клинических проявлений болезни, восстановлению кишечного и урогенитального микробиома.

Использование мультипробиотика «Симбитер-2» беременными с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциированными с нарушениями кишечного и вагинального микробиома, заметно улучшало состояние здоровья женщин и их младенцев. Пациентки принимали мультипробиотик *per vaginam* и *per os*. Трехмесячное наблюдение показало, что у детей, матери которых прошли комплексную пробиотическую подготовку, легче протекал период неонатальной адаптации, у этих детей быстрее формировался физиологический микробиом, значительно реже развивались инфекционные и неврологические заболевания.

Кроме пробиотиков, важным средством оздоровления микробиома являются сорбенты, которые все чаще включают в схемы лечения больных гинекологического профиля.

Интравагинальное использование сорбента с соответствующими свойствами может способствовать очистке отделяемого из половых путей от микробных токсинов и других вредных соединений, повышая эффективность естественных механизмов женщины в противостоянии инфекции, а также результативность лечения в целом.

Перспективными для использования в гинекологии являются энтеросорбенты серии «Симбиогель®» (ранее «Смектовит®»), разработанные в Украине. Их основой является стерильный гель глинистых минералов группы смектита (бентонита). Технология «Симбиогеля» позволяет эффективно очистить природный минерал от загрязняющих минералов, тяжелых металлов, радионуклидов, микроорганизмов и при этом не только сохранить структуру минерала, но и наделять ее дополнительными полезными характеристиками. Важно, что гель смектита эффективно связывает микробные и пищевые токсины, продукты гниения, вирусы, тяжелые металлы и другие вредные соединения. Вместе с тем он не связывает бактериальные клетки, поэтому не способен нарушать микробный баланс в биотопах и вызывать метаболические нарушения. Напротив, «Симбиогель®» выполняет функцию специфического минерального пребиотика, стимулирующего физиологическую микробиоту и улучшающего ее жизнедеятельность в естественных условиях биотопов человека. В связи с этим очень эффективным является комплексное применение данного энтеросорбента с мультипробиотиками на основе анаэробных сахаролитических бактерий. Сочетание эфферентной и пробиотической терапии является весьма эффективным и перспективным направлением в гинекологии.

Разработанные смектитовые препараты сочетают в себе качества мультиминерального средства; энтеросорбента с высокими ионообменными и адсорбционными свойствами; цитомукопротектора, оказывающего защитное воздействие на слизистые оболочки; протектора индигенных микробиоценозов, создающего условия для оптимизации их состава и функций.

Среди минералов смектита особый интерес вызывает кремний, который относится к числу эссенциальных для человека элементов. Интересно, что в онтогенезе человека наибольшая концентрация кремния содержится в плоде, причем на начальных этапах его развития, что свидетельствует о важной роли данного микроэлемента в механизмах антенатальных физиологических процессов. Поэтому беременные, а также кормящие матери и дети раннего возраста больше всех нуждаются в кремнии.

Стерильная гелевая форма «Симбиогеля» удобна как для перорального, так и интравагинального применения.

В заключение следует отметить, что прогресс в области изучения вагинального микробиома и понимания важнейшей роли симбиотической микрофлоры в поддержании здоровья женщины создал все предпосылки для более активного внедрения современных пробиотиков, энтеросорбентов и других средств оздоровления микробиома в акушерско-гинекологическую практику, поскольку данная область медицины наиболее тесно связана с сохранением здоровья детей, а следовательно, всего населения.

Список литературы находится в редакции.



ТОВ фірма «О.Д.Пролісок»,  
Україна, 08671, Київська обл.,  
Васильківський р-н, с. В. Вільшанка,  
тел. (044) 331-98-68, www.symbiter.ua

## НОВИНИ

### Как снижение массы тела влияет на сроки наступления пубертата?

Группа специалистов из Германии и США провела клиническое исследование, в ходе которого оценивалось влияние изменения массы тела на сроки начала пубертатного периода у детей с избыточной массой тела. В него было включено 160 детей с избыточной массой тела в препубертатном периоде (в возрасте 11,2±1,0 лет), которые в течение 1 года пытались придерживаться рекомендаций по модификации образа жизни. Исходно и затем через 1 год у всех детей определяли индекс массы тела (ИМТ) и стадию пубертата, а также оценивали уровни в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), белок 3, связывающий IGF-1, инсулинорезистентность (индекс НОМА), а также содержание сывороточных гонадотропинов.

Анализ полученных в течение 1 года результатов наблюдения показал, что начало пубертата достоверно чаще (p=0,014) имело место у девочек без снижения ИМТ (75%) по сравнению с девочками, которым удалось снизить массу тела (45,7%). Напротив, начало пубертата достоверно чаще (p=0,024) отмечалось у мальчиков со снижением ИМТ (76,9%) по сравнению с мальчиками без его снижения (53,6%). При выполнении логистического регрессионного анализа, скорректированного по исходному возрасту и ИМТ, снижение ИМТ было ассоциировано со сниженной вероятностью наступления пубертата у девочек (ОР 0,24; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,07-0,85) и повышенной вероятностью его наступления у мальчиков (ОР 3,77; 95% ДИ 1,34-10,52). Центральный генез начала пубертата подтверждался повышением концентрации ЛГ и увеличением соотношения ЛГ/ФСГ как у мальчиков, так и у девочек. Показатели индекса НОМА и IGF-1 и их изменения не были ассоциированы с влиянием на начало пубертата.

По заключению авторов исследования, снижение ИМТ у детей с избыточной массой тела было ассоциировано с более ранним гонадотропинзависимым началом пубертата у мальчиков и более поздним его началом у девочек. Это свидетельствует о более раннем естественном пубертате у девочек с избыточной массой тела и более позднем – у мальчиков с избыточной массой тела.

Reinehr T. et al., J Pediatr. 2017 May; 184: 143150.e1  
(Epub 2017 Feb 24)

### Эндометриоз повышает риск преждевременных родов: данные метаанализа

Ученые из Южной Кореи недавно опубликовали результаты выполненного ими метаанализа клинических исследований, в ходе которого сравнивались акушерские исходы у женщин с эндометриозом и без такового. Были проанализированы проспективные и ретроспективные когортные исследования, крупные популяционные когортные исследования, ретроспективные вторичные анализы, обсервационные и многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования, сведения о которых были размещены в период с марта 1994 г. по февраль 2016 г. в базах данных PubMed, Medline, Scopus и национальной корейской базе данных. Критериям включения отвечали 6 клинических исследований, участие в которых приняли в целом 50 472 женщины с первой одноплодной беременностью: из них 39 659 страдали эндометриозом, а 10 813 – не имели этого заболевания. Результаты метаанализа продемонстрировали, что у женщин с эндометриозом отмечается повышенный риск преждевременных родов (ОР 1,473; 95% ДИ 1,216-1,785), следовательно, во время беременности они должны находиться под особо тщательным наблюдением акушеров-гинекологов.

Kim S.G. et al., Obstet Gynecol Sci. 2017 May; 60 (3): 283-288 (Epub 2017 May 15)

### Факторы риска формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения

Ученые из Китая выполнили ретроспективное клиническое исследование, в ходе которого установили факторы, ассоциированные с риском образования дефектов рубца на матке после выполнения кесарева сечения (КС). В него были включены 69 женщин с дефектами рубца на матке после КС и 107 женщин со сформированным состоятельным рубцом после оперативного родоразрешения. Для получения сведений о клинических характеристиках пациенток и факторах риска использовался анализ медицинских карт и протоколов операции. Между двумя группами не было различий по возрасту рожениц, гестационному возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и массе тела ребенка при рождении. В группе рожениц, у которых после КС сформировались дефекты рубца на матке, отмечалась более высокая частота анемии, нейтрофилия и выполнения экстренного КС (все значения p<0,05). Формированию несостоятельного рубца на матке были в большей мере подвержены женщины с предшествующим КС в анамнезе и с как минимум 5-летним интервалом до последующей операции, с неудовлетворительным заживлением разреза и ретропозицией матки. Как заключили авторы исследования, формирование несостоятельного рубца на матке после КС наиболее вероятно при сочетании таких факторов, как возраст роженицы ≥30 лет, ИМТ ≥27,3 кг/м<sup>2</sup>, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, послеоперационная анемия, количество лейкоцитов в периферической крови ≥12,5×10<sup>9</sup> г/л и ретропозиция матки.

Chen Y. et al., Arch Gynecol Obstet. 2017 Jun 6 [Epub ahead of print]

Подготовила Елена Терещенко