

Патогенетическая коррекция дисбиоза влагалища

М.В.Мазуркевич, Т.А.Фирсова, М.В.Духанина
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России;
Филиал ГБУЗ ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

Патологические выделения из влагалища могут быть клиническим симптомом разных заболеваний и состояний, в большинстве случаев становясь проявлением бактериального вагиноза. Основная роль в возникновении бактериального вагиноза отводится нарушениям микробиоценоза влагалища. Трудности диагностики смешанных инфекций и адекватности выбора препарата определяют необходимость патогенетических подходов к лечению.

Ключевые слова: микробиоценоз влагалища, бактериальный вагиноз, профилактика и лечение бактериального вагиноза.

Pathogenetic correction of vaginal dysbiosis

M.V.Mazurkewich, T.A.Firsova, M.V.Dukhanina

Summary

Abnormal vaginal discharge may be a clinical symptom of various diseases and conditions, in most cases being a manifestation of bacterial vaginosis. The main role in the occurrence of bacterial vaginosis is given to violations in microbiocenosis of the vagina. Difficulties in mixed infections diagnostics and the adequacy of the medication choice are determined by pathogenetic treatment approaches.

Key words: vaginal microbiocenosis, bacterial vaginosis, treatment and prevention of bacterial vaginosis.

Сведения об авторах

Мазуркевич Маргарита Викторовна – канд. мед. наук, доц, каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Фирсова Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Духанина Марина Владимировна – зав. женской консультацией филиала ГБУЗ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы

Особенностью урогенитальной инфекции в современных условиях является увеличение частоты заболеваний, протекающих с участием микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры влагалища. Микроэкология влагалища – это сложные взаимоотношения между вагинальной средой и микрофлорой влагалища. Многослойный плоский неороговевающий эпителий стенок влагалища и влагалищной части шейки матки не содержит желез, клетки базального слоя эпителия делятся, созревают, обогащаются гликогеном и слущиваются в просвет влагалища. Серозный трансудат, секрет слизистой оболочки канала шейки матки и больших желез преддверия влагалища, лейкоциты, клетки слущенного эпителия представляют собой вагинальный секрет с определенной кислотностью, которую обеспечивает большое количество лактобактерий. Повышение окислительно-восстановительного потенциала в вагинальной среде создает условия, препятствующие росту и размножению анаэробных микроорганизмов.

Одной из самых частых жалоб при обращении женщин к гинекологу являются патологические выделения (бели) из влагалища. Причинами патологических выделений из влагалища может быть целый ряд заболеваний и состояний [1].

По данным разных исследователей, в 22–50% случаев патологические выделения (бели) из влагалища являются симптомом бактериального вагиноза (БВ). Частота возникновения БВ в структуре инфекционных заболеваний половых органов варьирует от 30 до 80%. При скрининговом обследовании нарушения биоценоза влагалища регистрируют чрезвычайно часто: у 9–24% клинически здоровых женщин и 45–86% пациенток гинекологических стационаров [2].

Особенности

БВ – полимикробное неспецифическое инфекционное невоспалительное заболевание влагалища, связанное с нарушением влагалищного микробиоценоза. БВ протекает с участием микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры влагалища, клинические проявления и осложнения заболевания связаны с бактериальной обсемененностью влагалища, при этом наблюдается отсутствие клинических и лабораторных признаков воспаления. Нарушение влагалищного микробиоценоза – нарушение по-

движного равновесия микрофлоры с образованием естественных ассоциаций микроорганизмов и формированием нового состава биоценоза с иными количественными соотношениями участников. БВ общепризнанно является дисбиотическим процессом.

Основная роль в возникновении БВ отводится нарушениям микробиоценоза влагалища, происходящим в результате воздействия как эндогенных, так и экзогенных факторов риска, таких как гормональные изменения при половом созревании, беременности, после родов и абортов; нарушения в системе местного иммунитета; изменения баланса между микроорганизмами во влагалище; снижение количества лактобактерий; нарушения в желудочно-кишечном тракте как резервуаре микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом; терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия; частые и чрезмерные влагалищные спринцевания; пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургические вмешательства; инородные тела во влагалище, матке, влагалищные тампоны, пессарии, внутриматочные контрацептивы, спермициды.

Установлено влияние сексуальной активности на микробиоту влагалища. Увеличение частоты вагинальных половых актов, а также увеличение числа половых партнеров ассоциируются с переменами в микробиоте влагалища. Нетрадиционные способы сексуального удовлетворения (оральный, анальный секс) приводят к тому, что у женщин в процессе сексуальных действий возможна колонизация влагалища микроорганизмами кожи, полости рта и кишечника [3].

При дисбиозе, характеризующемся нарушением подвижного равновесия микрофлоры, при качественном и количественном изменении в видовом составе микробных ассоциаций различают этапы развития инфекционного заболевания влагалища и существует риск генерализации урогенитальной инфекции [4]. Сначала происходит адгезия микробов к эпителиальным клеткам, которая обеспечивается специальными механизмами, далее микробы начинают размножаться, возникшая патологическая обсемененность слизистой оболочки влагалища представляет собой вагинальный дисбиоз. Клинической манифестации инфекционного процесса способствуют преодолению мик-

роорганизмами защитных барьеров влагалища, проникновение в эпителиальные клетки или подлежащие ткани, индукция местной иммунновоспалительной реакции. При неэффективной деятельности механизмов антимикробной защиты и преодолении местного защитного барьера происходит генерализация инфекции [4, 5].

Диагностика

Своевременная диагностика БВ затруднена вследствие скудной симптоматики на начальных этапах развития заболевания. Клиническими критериями являются патологические выделения (бели) характерного серого цвета, однородной консистенции с неприятным «рыбным» запахом, иногда сопровождающиеся зудом и жжением во влагалище. Отсутствие воспалительной реакции верифицируется не только клинически, но и с помощью гистоморфологических исследований.

Диагноз БВ может быть поставлен на основании наличия критериев Амселя: патологические выделения (бели) из влагалища – белые или сероватые однородные выделения, покрывающие всю слизистую влагалища; $\text{pH} > 4,5$ – с помощью полосок для pH -метрии; положительный аминотест – «рыбный» запах при смешивании влагалищного отделяемого с 10% КОН; обнаружение «ключевых» клеток в мазках из влагалища, окрашенных по Граму, или в нативном препарате.

Микроскопическая характеристика биоценоза влагалища при дисбиозе [6] характеризуется незначительным количеством или полным отсутствием лактобактерий, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой флорой, наличием «ключевых» клеток, причем количество лейкоцитов варьибельно, отсутствием или незавершенностью фагоцитоза, полимикробной картиной мазка.

На современном этапе в диагностике БВ, а также в прогнозировании его рисков помимо измерения pH вагинальной среды необходимым является количественное определение видового состава микробиоты влагалища. Разница между колонизацией и заболеванием проявляется в величине бактериальной репликации. Избыточный рост – типичная характеристика для анаэробного компонента микрофлоры при БВ. *Gardnerella vaginalis* – самый известный участник из состава полимикробной флоры микроорганизмов, ассоциированных с БВ.

Наличие БВ сопряжено с рядом осложнений акушерско-гинекологического характера. Кроме клинических проявлений, которые беспокоят пациентку, нарушая качество ее жизни, отмечается негативное влияние на сексуальную жизнь, что, в свою очередь, сказывается на партнерских взаимоотношениях. Также исследования показали, что у женщин с привычным невынашиванием беременности дисбиотические процессы в нижнем отделе полового тракта являются ведущим патогенетическим звеном в механизме восходящего инфицирования эндометрия, особенно у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. Преждевременный разрыв плодных оболочек, хориоамнионит и преждевременные роды сочетаются с изменением вагинальной флоры еще на ранних этапах беременности, в том числе в форме БВ. Дисбиоз влагалища является реальным риском возникновения послеоперационной восходящей инфекции.

Терапия

Принципом лечения БВ является местное или системное назначение противомикробной терапии, направленное на подавление анаэробной флоры и восстановление нормальной микрофлоры влагалища. Для предотвращения рецидивов заболевания необходимо устранить провоцирующие факторы, а также целесообразно провести коррекцию иммунитета и эндокринного статуса при их нарушении.

Современными лекарственными средствами 1-й линии для перорального и внутривагинального применения являются метронидазол и клиндамицин, используемые для эрадикации большинства анаэробных бактерий, что ведет к прерыванию болезненного процесса. Прием этих средств

АктиГель

- новое средство
При Бактериальном
Вагинозе (БВ)

Multi-Gyn®



Природное решение
деликатных проблем

- При Бактериальном Вагинозе (БВ)
- Уменьшает неприятный запах и выделения
- Успокаивает зуд и раздражение
- Устраняет вагинальный дискомфорт



запатентованный комплекс
биоактивных полисахаридов

дает краткосрочный клинический эффект в 75–85% случаев. Причинами терапевтических неудач и снижения лечебного эффекта являются возможная устойчивость отдельных штаммов анаэробных бактерий к метронидазолу, ограниченные возможности диагностики и неопределенные критерии излеченности. Лечение с помощью антианаэробных препаратов является эффективным по отношению к устранению симптомов и восстановлению вагинальной флоры в 85% случаев. Рецидивы на фоне успешного лечения наблюдаются у 75–80% в течение 8 мес, возможны побочные эффекты и проблемы с приобретенной устойчивостью у бактерий. Для таких рецидивов необходима поддерживающая терапия с использованием вагинально вводимых лактобацилл. Лактобактерии, являясь нормальной микрофлорой, не обладают факторами патогенной агрессии, адгезивные свойства у них довольно умеренные, для размножения им необходимы комфортные условия, которые служат основой колонизационной резистентности влагалищного биотопа. Пробиотический этап лечения следует сразу после классического курса терапии метронидазолом или клиндамицином для предотвращения рецидивов заболевания.

Высокая частота вульвовагинальных инфекций требует поиска новых решений для их лечения. Трудности диагностики смешанных инфекций и адекватности выбора препарата определяют необходимость патогенетических подходов к лечению.

Большинство лекарственных средств с противомикробным действием, применяемых интравагинально, имеют свои достоинства и недостатки. Специфические средства обладают узкой терапевтической активностью. Поликомпонентные препараты включают вещества с разной направленностью действия, и их недостатком является значительное угнетение роста лактобацилл. Химические вещества с неспецифическим действием, угнетающие рост бактерий, грибов и некоторых вирусов, имеют низкую избирательность действия и высокую частоту аллергических реакций.

На сегодняшний день необходим интравагинальный препарат, который может быть использован для лечения любого варианта нарушения микроценоза влагалища, применяться в составе комплексного лечения воспалительных заболеваний, служить препаратом выбора на фоне проводимой антибактериальной терапии, для подготовки к родам и влагалищным операциям. В то же время подобный препарат не должен угнетать рост нормальных вагинальных лактобацилл, обладать низкой частотой побочных реакций и высокой переносимостью.

Мульти-Гин АктиГель представляет собой новое поколение безопасных и эффективных средств при комплексном лечении и профилактике БВ, так как представляет собой закисляющий гель, обладающий уникальной способностью блокировать механизм адгезии патогенных бактерий.

Мульти-Гин АктиГель нейтрализует действие патогенных бактерий благодаря воздействию инновационного комплекса полисахаридов 2QR, способствуя росту численности полезных лактобактерий, в результате чего создается оптимальная и естественная микрофлора, препятствующая развитию БВ. Помимо основного действия Мульти-Гин АктиГель укрепляет естественную восстановительную способность тканей и улучшает состояние слизистой, быстро восстанавливает оптимальную кислотность влагалища.

Эффективность

В проведенном открытом рандомизированном исследовании [7], результаты которого были опубликованы в «Европейском журнале акушерства и гинекологии», было отмечено, что Мульти-Гин АктиГель показал большую эффективность, чем метронидазол.

Целью данного исследования было сравнение краткосрочной и долгосрочной эффективности метронидазола и препарата Мульти-Гин АктиГель для местного применения в рамках лечения БВ и облегчения связанных с ним симптомов со стороны влагалища.

При оценке критериев Амселя все результаты через 1 нед после начала лечения были лучше в группе метронидазола

по сравнению с группой пациентов, использовавших АктиГель. Тем не менее через 3 мес после начала лечения было отмечено одинаковое снижение балла критериев Амселя в группах использования метронидазола и АктиГеля. В ходе обоих визитов последующего наблюдения балл для оценки симптомов зуда и патологических выделений (белей) снижался одинаково в группах использования метронидазола и АктиГеля. Ни критерии Амселя, ни баллы оценки выраженности симптомов не отразили 100% уровня излечения в группах метронидазола или АктиГеля как через 1 нед, так и через 3 мес после начала лечения. Это означает, что данные пациентки не выздоровели полностью и должны получать лечение в дальнейшем.

Эффективность АктиГеля связана с его основным компонентом – 2QR-комплексом, который состоит из отрицательно заряженного высокомолекулярного полисахаридного комплекса, полученного из алоэ лекарственного. Предыдущее исследование показало, что данные полисахариды оказывают мощное антиадгезивное действие в отношении *Helicobacter pylori* при помощи угнетения их адгезии к клеткам желудка *in vitro* [8]. Препотворщение адгезии *G. vaginalis* сможет препятствовать возникновению инфекционного процесса и образованию биопленки. В ходе микроскопии биоптатов влагалища женщин с БВ обнаружили наличие бактериальной биопленки на эпителиальных клетках влагалища. Образование биопленки является важным фактором вирулентности, поскольку ее наличие связано с повышенной устойчивостью к антибиотикам и иммунной защите хозяина [9]. Поскольку адгезия является первым шагом к формированию биопленки, лечение, направленное на угнетение адгезии, может повышать частоту клинического выздоровления и уменьшать число рецидивов БВ.

Данные результаты подтверждены этим исследованием, в ходе которого долгосрочный анализ показал, что АктиГель не уступал по своей эффективности метронидазолу. Кроме того, пациентки были в равной степени удовлетворены обоими видами лечения в рамках облегчения симптомов и исчезновения жалоб на изменения во влагалище.

Многообещающие результаты данного исследования свидетельствуют о том, что АктиГель с антиадгезивными полисахаридами, нейтрализующими патогенные микроорганизмы путем препятствия адгезии, является альтернативой применению антианаэробных препаратов в качестве 1-й линии лечения БВ и связанных с ним симптомов. Возможно назначение врачом нетоксичного геля, выдаваемого без рецепта, для самостоятельного применения пациенткой с целью профилактики рецидива БВ.

В пилотном исследовании [10] оценки эффективности АктиГеля принимали участие пациентки, у которых нельзя было диагностировать причину воспаления и связанных с ним жалоб и при этом не было назначено никаких лекарственных препаратов. Субъективные ощущения (сухость, болезненность во влагалище, зуд, жжение, патологические выделения – бели, диспареуния, боль) оценивались как влагалищный дискомфорт, так как в гинекологических мазках не было отклонений от нормальной микробиологической картины.

На основании данных наблюдений выявили, что во многих случаях сложно установить взаимосвязь между серьезностью жалоб и микроскопической картиной гинекологического мазка. Снижение степени выраженности жалоб при назначении препарата АктиГель составило 64%. Это очень обнадеживающий результат его применения при атипичном вульвите и вагините. АктиГель сочетает в себе низкий pH на уровне 4,1 с терапевтическими свойствами биоактивных полисахаридов. Основным компонентом геля является 2QR-комплекс, который обеспечивает механическое препятствие для патогенных микроорганизмов, предотвращает их адгезию к тканям влагалища, тем самым препятствуя развитию воспаления, что, в свою очередь, предотвращает развитие инфекции и поддерживает естественный процесс заживления, тем самым снижает дискомфорт в раздраженных тканях (чувствительность, покраснение, припухлость, жжение и раздражение). Гель хорошо наносится на сли-

зистую оболочку и сразу же создает оптимальный вагинальный pH.

Данное пилотное исследование показало высокую эффективность лечения АктиГелем с целью уменьшения влагалищного дискомфорта, который не является достаточно серьезным для проведения медикаментозного лечения, и/или при отсутствии диагноза, в связи с которым следует назначить медикаментозное лечение (антибактериальные и/или противогрибковые препараты, кортикостероиды, действие которых может сохраняться на фоне длительных гигиенических мероприятий или самолечения).

Важным в лечении любого заболевания является соблюдение правил и режима применения препарата, что позволяет убедиться в его доказанной эффективности и не позволяет дискредитировать новый метод лечения. АктиГель применяется 2 раза в день в течение 5 дней. АктиГель используется при комплексном лечении БВ, устраняет неприятный запах и выделения, зуд, раздражение. Является эффективным и естественным решением при интимном дискомфорте.

Заключение

АктиГель может занять свое место между лекарственным препаратом и средством личной гигиены в рамках устранения влагалищного дискомфорта. Он эффективно улучшает качество жизни путем прекращения патологических субъективных ощущений пациентки и успокаивающего действия, что подтверждается данными объективных исследований и клиническими наблюдениями.

Литература

1. Роговская С.И., Шаргородская А.В. Синдром вагинальных выделений: современные тенденции диагностики и лечения. ДокторРу: 2011; 9: 23–9.
2. Буданов П.В., Стрижакова М.А. Единые (универсальные) принципы санации влагалища. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006; 5 (4): 20–4.
3. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А. и др. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: марш на месте или движения вперед? ДокторРу: 2011; 9: 23–9.
4. Доброхотова Ю.Э., Затицкая Н.Г. Микробиоценоз и иммунная система влагалища. Аспекты гормональной регуляции. Учеб.-метод. пособие. М.: Изд-во РНИМУ.
5. Берлев И.В., Кочеровец В.И. Бактериальный вагиноз и другие клинические нарушения микробиоты влагалища. Учеб. пособие. М.: АКТЕОН, 2013.
6. Кира Е.Ф. Нетрансмиссивные инфекции – новые болезни цивилизации? Акуш. и гин. 2008; 5: 61–6.
7. Bojovic T, Bojovic D, Boyer de La Tour F-X, Lamers B. First Line Treatment and Relief of Bacterial Vaginosis-related Vaginal Complaints with Metronidazole and Multi-Gyn ActiGel. Eur Obstet Gynaecol 2012; 7 (Issue 2): 103–6.
8. Xu C, Ruan XM, Li HS et al. Anti-adhesive effect of an acidic polysaccharide from Aloe vera on the binding of Hb pylori to the MKN-45 cell line. J Pharm Pharmacol 2010; 62: 1753–9.
9. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 2005, 106: 1013–23.
10. Observational Pharmacy survey on the efficacy of multi-Gyn Actigel in the treatment of uncomplicated vaginal conditions/www.multi-gyn.com

Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции

И.В.Кузнецова^{1, 2}, В.А.Коновалов^{3, 4}

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России;

²ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

³ФДПО ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России;

⁴ГБУ РО Женская консультация №1

Резюме

Адекватный фолатный статус – необходимое условие нормального течения беременности, развития плода и ребенка. Современные клинические исследования позволили расширить классические рекомендации по приему фолиевой кислоты для предотвращения акушерских осложнений и пороков развития плода. Дотация фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности служит важным фактором профилактики самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, нарушений функции фетоплацентарного комплекса, пороков развития плода и рождения незрелых или маловесных детей. Оптимальная доза фолатов, необходимая для компенсации их недостатка (в дополнение к фолатам, получаемым с продуктами питания), колеблется в пределах от 400 до 800 мкг. Применение фолиевой кислоты в комплексе с другими витаминами и минералами, необходимыми во время беременности, оказывает лучший эффект по сравнению с монотерапией препаратами фолиевой кислоты. В настоящее время существуют препараты, в состав которых вместо фолиевой кислоты входит L-метилфолат. В Европе было проведено сравнительное плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнили влияние применения L-метилфолата ([6S]-5-метилтетрагидрофолата) и фолиевой кислоты на концентрацию фолатов в плазме и эритроцитах. Данные исследования свидетельствуют о том, что метилфолат и фолиевая кислота увеличивают концентрацию фолатов в крови на аналогичном уровне, таким образом, не имеет смысла использовать метилфолат вместо фолиевой кислоты, которая имеет широкую доказательную базу.

Ключевые слова: фолаты, фолиевая кислота, дефицит фолатов, сравнение фолиевой кислоты и L-метилфолата, гипергомостеинемия, невынашивание беременности, витамины у беременных.

Folic acid and its role in female reproduction

IV.Kuznetsova, VA.Kononov

Summary

Adequate folate status is a necessary condition for a normal pregnancy, the development of the fetus and child. Recent clinical studies have enhanced the classic recommendations for folic acid intake for the prevention of obstetric complications and fetal malformations. Subsidy of folic acid in the stage of pre-gravidal preparation and during pregnancy is an important factor in the prevention of miscarriage, premature birth, dysfunction of the fetoplacental complex, fetal malformations and birth weight of infants or immature children. The optimal dose of folate required to compensate for their lack (in addition to folate derived from food), ranges from 400 to 800 micrograms. The use of folic acid in combination with other vitamins and minerals needed during pregnancy has a better effect compared with monotherapy with folic acid. At the moment, there are drugs with structure that, instead of folic acid includes L-methylfolate. In Europe, a comparative, placebo-controlled study, which compared the effects of the use of L-methylfolate ([6S]-5-methyltetrahydrofolate) and folic acid in folate concentration in plasma and erythrocytes was recently held. These studies suggest that folic acid and methylfolate increase the concentration of folate in the blood at the same level, so it makes no sense to use methylfolate instead of folic acid, which has a broad evidence base.

Key words: folate, folic acid, folate deficiency, a comparison of folic acid and L-methylfolate, hyperhomocysteinemia, miscarriage, vitamins in pregnancy.

Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НОК Центр женского здоровья ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО РУДН. E-mail: ms_smith@list.ru
Коновалов Виктор Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова, глав. врач ГБУ РО Женская консультация №1