

Дисбиоз влагалища как кофактор развития воспалительных заболеваний гениталий

Э.Р. Довлетханова

Адрес для переписки: Эльмира Робертовна Довлетханова, eldoc@mail.ru

Поражение слизистых оболочек влагалища и шейки матки относится к самым распространенным ранним проявлениям инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий, которые неразрывно связаны с нарушением биоценоза влагалища – системы биологической защиты женского организма. Нарушение микробиоценоза влагалища, выражающееся дефицитом содержания в вагинальной микрофлоре пероксидпродуцирующих лактобактерий, может быть ассоциировано с активацией воспалительного процесса и выступать в качестве кофактора развития различных заболеваний шейки матки, в том числе цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Ключевые слова: патология шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, нарушение микробиоценоза влагалища, пероксидпродуцирующие лактобактерии, Экофемин вагинальные капсулы

Поражение слизистых оболочек влагалища и шейки матки – наиболее частое начальное проявление инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в последнее

время неуклонно возрастает. Это способствует развитию патологических процессов нижних отделов гениталий, включая заболевания шейки матки, которые лидируют в структуре патологии женских половых органов [1]. Как правило, они сопровождаются

урогенитальной и/или вирусной инфекцией [2].

Пусковым механизмом развития воспалительных процессов гениталий служит воздействие микробного фактора вследствие активизации условно патогенной флоры влагалища или попадания инфекционного агента извне. При этом большое значение имеет состояние биоценоза влагалища, местного и общего иммунитета. Многие авторы считают, что практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище (за исключением лакто- и бифидобактерий), могут принимать участие в воспалительном процессе [3].

Инфекционно-воспалительные заболевания гениталий неразрывно связаны с нарушением биоценоза влагалища – системы биологической защиты женского организма. Нарушение микробиоценоза влагалища – дисбиоз представляет собой изменение количественного и качественного состава, а также свойств локальной микрофлоры. Дисбиоз влага-



лища можно рассматривать как первый этап развития бактериального вагиноза (БВ) – инфекционного невоспалительного синдрома полимикробной этиологии, для которого характерны количественное снижение или полное исчезновение лактобацилл, превалирование в микрофлоре влагалища облигатных и факультативных анаэробных условно патогенных микроорганизмов [4]. Частота встречаемости БВ среди женщин, считающих себя здоровыми, – 24%, женщин, предъявляющих жалобы, – 64%, беременных – 37%, беременных группы риска – 68–84%.

Патофизиология БВ ясна не до конца. Наиболее приемлемо предположение о сокращении количества пероксидпродуцирующих лактобактерий во влагалище и чрезмерно быстром росте с высокими концентрациями трех групп бактерий: *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* и анаэробов, которые определяют специфический «рыбный» запах. Возникновение и развитие патологических состояний экзо- и эндоцервикса – сложный и недостаточный изученный процесс. За весь период изучения патологии шейки матки обосновывалось несколько концепций развития заболеваний, в которых на первый план выдвигались воспалительные процессы половых органов, нарушения менструального цикла, травмы (роды, аборт), нарушения местного иммунитета. Впервые отметил значение воспалительных процессов в развитии патологии шейки матки R. Meyer в 1910 г. Исследования по количественному определению соотношений микроорганизмов,

составляющих микробиоценоз влагалища, показали, что нарушение колонизационной резистентности приводит к клиническим проявлениям инфекционного процесса во влагалище [5, 6].

Воспаление вызывает поражение многослойного плоского эпителия шейки матки с некротическими изменениями, десквамацию с последующим образованием на ней эрозированных участков, заживление которых происходит за счет разрастания из цервикального канала цилиндрического эпителия. В дальнейшем цилиндрический эпителий должен заместиться многослойным плоским эпителием.

На фоне хронического цервицита могут сформироваться дистрофические изменения шейки матки с дальнейшим развитием диспластических процессов. Ряд авторов относят пациенток с хроническим цервицитом специфической и неспецифической этиологии к группе риска в отношении развития рака шейки матки [7, 8]. Цервицит у беременных повышает риск инфицирования амниона, хориона, околоплодных вод и плода, преждевременного прерывания беременности, осложнений в родах, послеродовом периоде, высокой заболеваемости в раннем неонатальном периоде [9]. Воспалительный процесс в цервикальном канале считается одним из этиологических факторов бесплодия [2, 10].

Основные повреждающие агенты при развитии воспаления – возбудители инфекций. Механизм повреждения тканей может быть различным:

- возбудители входят в контакт или проникают в клетки хозя-

ина и непосредственно вызывают гибель клеток;

- вырабатываемые эндо- и экзотоксины приводят к гибели клеток, находящихся рядом с поврежденными клетками;
- направленные против инфекционного агента иммунные клеточные и гуморальные реакции вызывают дополнительные повреждения ткани;
- синтезирующиеся ферменты повреждают кровеносные сосуды и опосредованно вызывают ишемический некроз тканей [7].

Большой интерес представляет взаимосвязь микробиоценоза влагалища и состояния шейки матки. Известно о нарушениях в микробиоценозе влагалища (дисбиозе), дефиците содержания доминирующих представителей нормоценоза у пациенток с различной патологией шейки матки, в том числе с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Обсуждается вклад в генез цервикальной интраэпителиальной неоплазии БВ как состояния, при котором во влагалище практически отсутствуют нормальные лактобациллы и доминируют условно патогенные анаэробные бактерии. Кроме того, рассматривается вопрос о том, что нарушение микробиоценоза (дисбиоз) влагалища может служить кофактором развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии вследствие изменения восприимчивости клеток влагалищного эпителия к вирусу папилломы человека (ВПЧ). Несмотря на противоречивость данных литературы по этому вопросу, большинство исследователей признают справедливость гипотезы о том, что БВ каким-то образом ассоциирован с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, то есть является кофактором развития заболеваний, ассоциированных с ВПЧ [7, 11].

Вероятная взаимосвязь между БВ и цервикальной интраэпителиальной неоплазией впервые постулирована в 1976 г. W. Josey и D. Lambe. В их работе частота

Лактобактерии штамма LaCN-2 в составе препарата Экофемин вагинальные капсулы аутентичны вагинальной нормофлоре здоровой женщины, что свидетельствует о высокой степени готовности этих бактерий к существованию во влагалищном биотопе

гинекология

цервикальной атипии (от дисплазии до цервикального рака) составила 13,6% среди пациенток с БВ и 5,7% среди женщин с нормальным биоценозом влагалища [12]. Дальнейшие эпидемиологические исследования показали, что выявление ДНК ВПЧ значительно связано с выделением во влагалищном биоценозе *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*, *Bacteroides species* и чрезмерным ростом анаэробов, а атипичная зона трансформации наиболее часто присутствует у женщин с нарушением биоценоза влагалища. Нормальная вагинальная флора с преобладанием лактобактерий достоверно ассоциирована с негативным ВПЧ-тестом.

Клиническое значение дисбиоза влагалища неоспоримо. Дисбиоз влагалища у беременных значительно повышает риск возникновения воспалительных заболеваний половых органов (включая послеродовые), самопроизвольного аборта, преждевременных родов, хориоамнионита, внутриутробного инфицирования плода, послеоперационных инфекционных осложнений. К предрасполагающим к развитию дисбиоза влагалища факторам относятся:

- применение антибактериальных препаратов, в том числе антибиотиков;
- прием комбинированных оральных контрацептивов или установка внутриматочной спирали на длительный срок;
- гормональные нарушения, особенно с клиникой гипоменструального синдрома, а также изменения гормонального статуса (беременность, роды, дисменорея и т.д.);
- перенесенные воспалительные заболевания половых органов;
- гинекологические лечебно-диагностические манипуляции;
- эндокринопатии (сахарный диабет, гипотиреоз);
- смена полового партнера;
- нерациональная интимная гигиена;
- стрессовые ситуации, смена климата;

Ацидофильные пробиотические лактобактерии LaSN-2 способны производить не только молочную кислоту, но и перекись водорода и ряд бактерицинов, естественным образом корректирующих биоценоз и поддерживающих колонизационную резистентность генитального тракта

- лечение цитостатиками, рентгенотерапия;
- нарушения в системе местного иммунитета.

Подобные ситуации хоть раз, но встречались в жизни каждой женщины. Широкий список провоцирующих факторов, большинства из которых невозможно избежать, объясняет высокую распространенность заболевания. Коррекция микробиоценоза влагалища – важный этап лечения любой патологии нижнего отдела генитального тракта, в том числе заболеваний шейки матки. Широкое использование в комплексном лечении заболеваний шейки матки химиотерапевтических и антибактериальных средств может отрицательно воздействовать на нормальную флору генитального тракта, вызывать или усиливать дисбиотические нарушения и снижать эффективность лечения. Это важно учитывать при выборе средств санации перед деструкцией и эксцизией атипичного эпителия, а также при подборе препаратов для профилактики осложнений после инвазивных вмешательств [8, 9].

Лактобактерии доминируют и определяют защитные свойства эндогенной микрофлоры посредством разных механизмов:

- секреции органических кислот и антимикробных субстанций (перекисей, бактерицинов и биосурфактантов);
- блокирования рецепторов влагалищного эпителия для посторонних микроорганизмов (адгезии к эпителию);
- конкуренции за питательные вещества;

- участия в индукции иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам;
- продукции стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности.

При этом замечено, что, например, перекись водорода, которую во влагалище здоровых женщин продуцируют лактобактерии, не только подавляет рост патогенов, но и является элементом лактобацилл-опосредованной противоопухолевой защиты, влияя на процесс селективного апоптоза в трансформированных клетках. Колонизируя слизистую оболочку влагалища, лактобактерии участвуют в формировании экологического барьера и тем самым поддерживают гомеостаз макроорганизма [13].

Следует отметить, что основными механизмами, обеспечивающими колонизационную резистентность вагинального биоценоза, являются кислотообразование и продукция перекиси водорода. Лактобактерии, продуцирующие перекись водорода, при взаимодействии с пероксидазой из цервикальной слизи и галоидными соединениями подавляют рост и размножение многих видов бактерий, в частности *Gardnerella vaginalis*, *Candida*, *Mobiluncus* spp. и анаэробов. Кроме того, лактобактерии синтезируют аминокислоты, лизоцим, антибиотические вещества (бактерицины), которые также обладают антагонистической активностью в отношении патогенной и условно патогенной микрофлоры влагалища. Вместе с тем ряд авторов свидетельствуют о том, что при-



существование лактобацилл во влагалищном биотопе не всегда оказывает одинаково благоприятное воздействие на состояние влагалища и шейки матки. Показано, что некоторые виды лактобацилл не образуют перекиси водорода или бактериоцинов, формирующих защиту нижнего отдела гениталий от избыточного роста патогенных микроорганизмов, что в свою очередь может способствовать развитию заболевания, а не предотвращать его.

При подборе источника лактобактерий для коррекции микробиоценоза влагалища, лечения БВ, в том числе у беременных, важен выбор пробиотического препарата, содержащего пероксидпродуцирующие лактобактерии с доказанной эффективностью действия. Таким препаратом является лекарственное средство Экофемин вагинальные капсулы. Входящие в его состав ацидофильные пробиотические лактобактерии LaCN-2 в коли-

честве более 10^8 КОЕ на капсулу способны производить не только молочную кислоту, но и перекись водорода и ряд бактериоцинов, естественным образом корректирующих биоценоз и поддерживающих колонизационную резистентность генитального тракта. Пребиотик лактозы моногидрат, также входящий в состав капсул Экофемина, обеспечивает приживаемость и высокий потенциал колонизации интервенцируемых лактобактерий. Следует отметить, что лактобактерии штамма LaCN-2 в составе препарата Экофемин вагинальные капсулы аутентичны вагинальной нормофлоре здоровой женщины, что говорит о высокой степени готовности этих бактерий к существованию во влагалищном биотопе, в отличие от лактобактерий в ряде других препаратов, сходных с теми, что приспособлены для колонизации кишечника. Вагинальные капсулы Экофемин не содер-

жат гормонов, антибиотиков, искусственных красителей, консервантов (потенциальных аллергенов) и разрешены при беременности (включая первый триместр) и лактации.

Ряд исследований подтвердили возможность и приемлемость применения препарата в лечении БВ. Эффективность лечения составила 57% при монотерапии и 93,3% и отсутствие рецидивов в течение одного – трех месяцев при использовании при использовании вагинальных капсул Экофемин в качестве второго этапа комплексной терапии БВ [14, 15]. Вагинальная микрофлора нестабильна у большинства женщин, подвержена почти ежедневным колебаниям в составе и концентрации различных микроорганизмов. Более 30% пациенток с БВ после лечения переживают частые рецидивы. Следовательно, эндогенные факторы могут отвечать за изменения в составе вагинальной флоры.

ЭКОФЕМИН ВАГИНАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ

нормализация микрофлоры влагалища

комплексная терапия бактериального вагиноза, неспецифического вульвовагинита, гормонозависимого кольпита

профилактика восходящего инфицирования в родах в период предродовой подготовки

восстановление микрофлоры влагалища после системной и местной антибиотикотерапии

ЭКОФЕМИН
ВАГИНАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ
эффективное средство
местной терапии для коррекции
микробиоценоза влагалища

- Инновационная желатиновая капсула растворяется полностью и обеспечивает оптимальное распределение действующего вещества.
- Эффективность доказана исследованиями. При монотерапии БВ эффективность применения Экофемин составила 57%¹. В комплексной терапии БВ с применением Экофемин на 2 этапе эффективность составила 93,3%. Рецидивов через 1-3 месяца не выявлено ни у одной пациентки.²

www.ecofemin.ru

1. Мультицентровое исследование «Лечение бактериального вагинита с использованием лактобактерий» Андерс Халлен, MD, PhD, Кони Ярстанд, MD, PhD, Калле Пальсон MSc, Департамент клинической бактериологии Королевского института, госпиталь Худдинге, Стокгольм, Швеция, Департамент Дерматологии и венерологии, Департамент клинической иммунологии и трансфузии, госпиталь Упсала, Швеция. 2. «Изучение эффективности и безопасности препарата Экофемин для восстановления нормальной бактериальной флоры влагалища после лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста», ФГУ «НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова», д.м.н., проф. Сметник В.П., к.м.н. Билак Н.П. Вагинальные капсулы Экофемин, лекарственное средство, рег. № ЛСР-00148808от 14.03.08. Информация для специалистов. Реклама.

ecofemin
экофемин

Деликатная забота о женском здоровье

Лекарственное средство

Экофемин Вагинальные капсулы содержит высокое количество (КОЕ $>10^8$) ацидофильных молочнокислых бактерий штамма *Lactobacillus Acidophilus LaCN-2* и пребиотик лактозы моногидрат.



Лечение БВ – важная составляющая акушерско-гинекологической практики. Терапия антибактериальными препаратами имеет неизбежные побочные эффекты, обусловленные гибелью естественной флоры, и не всегда эффективна вследствие высокого разнообразия патогенных организмов и образования определенными разновидностями бактерий бак-

териальных пленок – колоний бактерий с повышенной резистентностью к антибиотикам и антисептическим мероприятиям. Препараты на основе лактобактерий способны улучшить результаты антибактериальной терапии БВ и существенно сократить количество рецидивов. В целом ряде клинических случаев (например, первый триместр беременнос-

ти) возникает необходимость применения таких препаратов, естественным образом корректирующих биоценоз и поддерживающих колонизационную резистентность генитального тракта. При этом важным остается выбор препарата, содержащего перексидпродуцирующие лактобактерии с доказанной эффективностью действия. ❁

Литература

1. Hainer B.L., Gibson M.V. Vaginitis // Am. Fam. Physician. 2011. Vol. 83. № 7. P. 807–815.
2. Allsworth J.E., Peipert J.F. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 109. № 1. P. 114–120.
3. Прилепская В.Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения // Гинекология. 2000. № 2. С. 57–59.
4. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения // Медицинский совет. 2014. № 17. С. 128–133.
5. Hill G.B. The microbiology of bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 1993. Vol. 169. № 2. Pt. 2. P. 450–454.
6. Ling Z., Kong J., Liu F. et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis // BMC Genomics. 2010. Vol. 11. ID 488.
7. Hillier S., Marrazzo J., Holmes K.K. Bacterial vaginosis // Sexually transmitted diseases / ed. by K. Holmes, P. Sparling, V. Stamm et al. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. P. 737–768.
8. Eschenbach D.A., Davick P.R., Williams B.L. et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing Lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis // J. Clin. Microbiol. 1989. Vol. 27. № 2. P. 251–256.
9. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques // BJOG. 2011. Vol. 118. № 5. P. 533–549.
10. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Thomas K.K. et al. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis // J. Clin. Microbiol. 2007. Vol. 45. № 10. P. 3270–3276.
11. Европейское руководство по ведению больных с патологическими выделениями из влагалища совместно с ВОЗ. М., 2011.
12. Josey W.E., Lambe D.W.Jr. Epidemiologic characteristics of women infected with *Corynebacterium vaginale* (*Haemophilus vaginalis*) // J. Am. Vener. Dis. Assoc. 1976. Vol. 3. № 1. P. 9–13.
13. Савичева А.М., Мартикайнен З.М., Селимян Н.К. Оценка действия препарата Тержинан на дрожжеподобные грибы рода *Candida* и вагинальные лактобациллы in vivo и in vitro // Практикующий врач. 2004. № 3. С. 43–44.
14. Hallén A., Jarstrand C., Pålsson C. Treatment of bacterial vaginosis with lactobacilli // Sex. Transm. Dis. 1992. Vol. 19. № 3. P. 146–148.
15. Билак Н.П., Сметник В.П. Открытое клиническое исследование «Изучение эффективности и безопасности Экофемина для восстановления нормальной бактериальной флоры влагалища после лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста» // Экофемин®. Доказательная медицина: сборник клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотического препарата Экофемин®. М., 2012. С. 19–40.

Vaginal Dysbiosis as a Cofactor of the Development of Genital Inflammatory Diseases

E.R. Dovletkhanova

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

Contact person: Elmira Robertovna Dovletkhanova, eldoc@mail.ru

The mucous membrane disorders of the vagina and cervix are the most frequent initial manifestations of genitals infectious-inflammatory diseases. Inflammatory diseases of genitals are inseparably linked with the impairments of the vaginal biocenosis is the system of biological protection of the female organism. Vaginal microbiocenosis disorders manifested by shortage of peroxide producing lactobacilli in vaginal microflora may be associated with the inflammatory process activation and to act as a cofactor in the development of cervix various diseases, including cervical intraepithelial neoplasia.

Key words: cervical pathology, cervical intraepithelial neoplasia, vaginal impaired microbiocenosis, peroxide producing lactobacilli, vaginal capsules Ecofemin