

Коррекция дисбиоза половых путей у женщин репродуктивного возраста на фоне дисгормональных нарушений

Т.В. Герасимова, Е.Н. Гопчук

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

В статье приведены результаты исследования, посвященного эффективности комплексной терапии дисгормональных расстройств и дисбиотических нарушений влагалищной микрофлоры с учетом влияния на этиопатогенетические механизмы развития патологического процесса.

Ключевые слова: дисгормональные расстройства, нарушения менструального цикла, дисбиозы, Биоселак, Голд Рей.

Дисгормональные нарушения – одна из наиболее распространенных патологий у женщин. Проявления дисгормональных нарушений многообразны: у молодых женщин это чаще нарушения цикла, бесплодие, невынашивание беременности, в старшем возрасте – миома матки, эндометриоз, хроническая тазовая боль и т. д. Высокая частота этих проблем в современном обществе связывается в первую очередь с ухудшением экологических условий, с ускорением темпов жизни, хроническим стрессом, неблагоприятным режимом питания, труда и отдыха; немаловажна и роль особенностей репродуктивного поведения женщины. Все это приводит к ухудшению работы механизмов адаптации, что обуславливает развитие дисгормональных нарушений репродуктивной системы.

Манифестация дисгормональных нарушений наиболее часто происходит в активном репродуктивном возрасте и в своей основе имеет субклинические нарушения, которые обычно начинаются еще в период полового созревания. В структуре гинекологической патологии, по данным некоторых авторов, на первом месте находятся нарушения менструального цикла, которые составляют почти 60% в структуре всех дисгормональных расстройств. Большинство из этих нарушений сначала имеют функциональный характер и связаны с дисбалансом половых гормонов [1, 3].

Наиболее частым последствием дисгормональных нарушений является нарушение процессов полноценной овуляции, что, в свою очередь, лежит в основе эндокринных форм бесплодия и невынашивания беременности независимо от причин, вызвавших первичную поломку репродуктивной системы. В клинической практике врачу чаще всего приходится иметь дело с ановуляцией или неполноценной овуляцией с формированием недостаточности лютеиновой фазы.

В основе дисгормональных нарушений лежит либо абсолютная недостаточность половых гормонов, либо нарушение их соотношения. Среди причин прогестероновой недостаточности следует отметить нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной регуляции, гиперандрогению, гиперпролактинемию, заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный зоб), первичную недостаточность гонад (наследственную или приобретенную), воспалительные заболевания женских половых органов, интенсивные физические нагрузки в сочетании с малокалорийной диетой, психогенные и неврогенные расстройства, повреждения эндометрия (после различных внутриматочных вмешательств, особенно аборт). Клинически прогестероновая недостаточность может проявляться нерегулярными менструациями с укорочением цикла или длитель-

ными мизерными кровянистыми выделениями («мажущими»), гипоменструальным синдромом, дисменореей, нарушением процессов отторжения функционального слоя эндометрия, ановуляторными кровотечениями, дисгормональными заболеваниями молочных желез, а также бесплодием или невынашиванием беременности [2, 6].

Причинами эстрогенной недостаточности могут служить воспалительные заболевания женских половых органов, удаление или резекция яичников (по причине кист, гнойно-воспалительных заболеваний, новообразований или внематочной беременности), медикаментозная стимуляция овуляции кортикостероидными гормонами, нестероидными противовоспалительными препаратами, врожденная резистентность ткани яичников. Клиническими проявлениями эстрогенового дефицита часто являются предменструальный синдром, дисменорея, овуляторные маточные кровотечения, аменорея, гипоменструальный синдром, ранний климакс [6].

Одним из распространенных проявлений гипоестрогенных состояний является нарушение микробиоценоза половых путей, сопровождающее женщин любого возраста [1, 4].

Нормальная микрофлора влагалища подразделяется на облигатную, факультативную и транзитную. Облигатные микроорганизмы (непатогенные и условно-патогенные), входящие в состав нормальной микрофлоры, препятствуют развитию появившихся во влагалище патогенов.

Представители факультативных микроорганизмов достаточно часто, но не всегда, встречаются у здоровых женщин.

Транзитные микроорганизмы (непатогенные, условно-патогенные, патогенные) случайно заносятся в генитальный тракт из окружающей среды. В условиях нормального биотопа они пребывают во влагалище короткое время и быстро удаляются с током слизи и за счет деятельности мукоцилиарного эпителия. В случае нарушения защитных механизмов патогенные или условно-патогенные микроорганизмы транзитной или факультативной флоры прикрепляются к клеткам влагалищного эпителия с последующим размножением и повреждением тканей (воспалительная реакция).

Влагалищная микрофлора строго индивидуальна и меняется в различные периоды развития женского организма. Понятие нормы различается не только в связи с возрастом, но и в связи с принадлежностью к разным этническим группам и даже географическим местам обитания.

Особенностью нормальной микрофлоры половых путей здоровых женщин репродуктивного возраста является многообразие видового состава, представленного широким спектром микроаэрофилов, факультативных и облигатных анаэробных микроорганизмов (таблица). Соотношение «анаэробы/аэробы» в репродуктивном периоде составляет 10:1.

Деятельность всех биотопов, в том числе и влагалищного, регулируется эндокринной, нервной и иммунной системами, которые действуют как единое целое. Поломка в одном из этих звеньев неизменно вызывает нарушение микроэкологии влага-

Количественный состав нормальной микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста [2]

Микроорганизм	Количество (КОЕ/мл)
Микроаэрофильные бактерии	
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ⁷ -10 ⁹
<i>G. vaginalis</i>	10 ⁶
Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии	
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ⁷ -10 ⁹
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10 ³ -10 ⁷
<i>Clostridium spp.</i>	до 10 ⁴
<i>Propionibacterium spp.</i>	до 10 ⁴
<i>Mobiluncus spp.</i>	до 10 ⁴
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	10 ³ -10 ⁴
Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии	
<i>Bacteroides spp.</i>	10 ³ -10 ⁴
<i>Prevotella spp.</i>	до 10 ⁴
<i>Porphyromonas spp.</i>	до 10 ³
<i>Fusobacterium spp.</i>	до 10 ³
<i>Veilonella spp.</i>	до 10 ³
Факультативно-анаэробные грамположительные бактерии:	
<i>Corynebacterium spp.</i>	10 ⁴ -10 ⁵
<i>Staphylococcus spp.</i>	10 ³ -10 ⁴
<i>Streptococcus spp.</i>	10 ⁴ -10 ⁵
<i>Enterobacteriaceae</i>	10 ³ -10 ⁴
<i>Micoplasma hominis</i>	10 ³
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	10 ³
<i>Micoplasma fermentas</i>	до 10 ³
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	10 ⁴

лица, которое в дальнейшем может привести к развитию воспалительных процессов генитального тракта.

С учетом современных достижений клинической бактериологии и знаний инфекционной патологии женских половых органов Е.Ф. Кира в 1999 г. была разработана оригинальная классификация микроскопической характеристики биоценоза влагалища, в которой представлена характеристика 4 типов биоценоза влагалища и соответствующие каждому типу нозологические формы [3]:

1. **Нормоценоз** – характеризуется доминированием лактобактерий, отсутствием грамотрицательной микрофлоры, спор и мицелия дрожжеподобных грибов, наличием единичных лейкоцитов и чистых эпителиальных клеток. Подобная картина отражает типичное состояние нормального биотопа влагалища.

2. **Промежуточный тип** – умеренное или сниженное количество лактобактерий, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек. Обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Является пограничным типом, часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается жалобами и клиническими проявлениями.

3. **Дисбиоз влагалища** – выражается в незначительном количестве или полном отсутствии лактобактерий, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой, наличием ключевых клеток. Количество лейкоцитов варьируемо, отмечается отсутствие или незавершенность фагоцитоза. Соответствует микробиологической картине бактериального вагиноза.

4. **Вагинит** (воспалительный тип мазка) – полимикробная картина мазка с большим количеством лейкоцитов, мак-

рофагов, эпителиальных клеток; отмечается выраженный фагоцитоз.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что длительное существование вагинального дисбактериоза приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья женщины. Дисбиотические нарушения состава микрофлоры поддерживают существующие патологические процессы, снижают колонизационную резистентность влагалища и создают реальную возможность для развития воспалительных заболеваний органов малого таза при внутриматочных манипуляциях и хирургических вмешательствах [1].

Современные терапевтические средства коррекции нарушений микробиоценоза разнообразны, однако для рациональной терапии существенным является этиопатогенетический подход без грубого вмешательства в гомеостаз организма, особенно на начальном этапе проявлений проблемы.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности коррекции дисбиотических нарушений у женщин репродуктивного возраста с дисгормональными расстройствами, проявляющимися нарушением менструального цикла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач были отобраны и обследованы 40 женщин с дисбиозом влагалища в возрасте от 18 до 38 лет.

Подавляющее большинство (36 женщин – 90%) из них предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, 31 (77,5%) – отмечали наличие неприятного запаха, 25 (62,5%) – диспареунию, 12 (30%) жаловались на чувство зу-

да или жжения в области наружных половых органов и 6 (15%) – на дизурические явления. Все женщины (100%) жаловались на нарушение менструального цикла: опсоменорея – у 18 (45%), АМК – у 12 (30%), дисменорея – у 10 (25%).

Методы исследования: общеклинические, инструментальные, лабораторные, статистические.

Динамика гормонального гомеостаза оценивалась путем определения уровня гормонов в сыворотке крови (ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона). Проводилось также общеклиническое обследование с определением ряда биохимических показателей и УЗИ с определением толщины эндометрия.

Результаты обработаны статистически с использованием современных методов вариационной статистики, в том числе методов оценки повторных измерений, при помощи программы Excel Microsoft Office.

Диагноз дисбиоза был установлен на основании результатов бактериологического и бактериоскопического исследования. В частности, о наличии дисбиоза влагалища свидетельствовали: содержание лактобацилл менее 10^4 КОЕ/мл, увеличение содержания условно-патогенных микроорганизмов более 10^4 КОЕ/мл или их наличие в ассоциациях более чем из двух видов, а также наличие гемолизирующих микроорганизмов. Картина микроскопического исследования мазков соответствовала дисбиозу влагалища и выражалась в отсутствии лактобактерий, наличии обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлоры, «ключевых» клеток; рН влагалищного отделяемого у обследованных больных составлял ($M \pm m$) $5,8 \pm 0,1$.

Все обследованные женщины были разделены на 2 группы. Основную группу составили 30 женщин, которым с целью восстановления нормальной микрофлоры влагалища была рекомендована предложенная нами лечебно-профилактическая схема.

Контрольную группу составили 10 женщин с бактериальным вагинозом (БВ), которым была проведена стандартная двухэтапная терапия.

На Украинском фармацевтическом рынке на современном этапе существует широкий выбор пробиотиков, наше внимание привлек новый пробиотический препарат Биоселак (производства ИБСВ Биомед А.), содержащий *Lactobacillus rhamnosus 573* – около 10 млрд (не менее 100 млн) КОЕ в форме вагинальных свечей для местной колонизации слизистой оболочки влагалища. *Исследования in vitro подтвердили устойчивость Lactobacillus rhamnosus 573 к комбинации сульфаметоксазол/триметоприм и метронидазолу [5].*

Биоселак содержит стандартизированный штамм *Lactobacillus rhamnosus 573* 1010 КОЕ, что говорит о гарантированном соответствии заявленного количества лактобактерий, возможности быстрого снижения рН влагалища до 3,8–4,5 (кислого) и активного подавления роста болезнетворных бактерий, при этом при понижении рН с щелочного на кислый не развивается кандидоз.

Лекарственная форма – вагинальные капсулы, обеспечивает быструю доставку всей дозы действующих веществ непосредственно в очаг воспаления. Необходимо отметить, что *Lactobacillus rhamnosus 573*, входящие в состав препарата Биоселак, обладают высокой специфичностью, что обеспечивает способность к эффективной колонизации лактобактерий влагалища, а выработка ими поверхностно-активного вещества защищает его слизистую от адгезии патогенов.

Высокое качество действующего вещества – *Lactobacillus rhamnosus 573* – обеспечивается тем, что лактобациллы идентифицированы с помощью теста API50 CHL (bioMerieux, Франция). Вспомогательные вещества препарата (картофельный крахмал, маннитол, магния стеарат) благоприятствуют хорошей переносимости и сохранению активности *Lactobacillus rhamnosus* после введения препарата и не влияют на степень их выживаемости.

С целью коррекции гипострогенных нарушений мы использовали Голд Рэй (производства World Medicine), в состав

которого входят 1000 мг натурального пчелиного молочка, 2500 МЕ бета-каротина, 500 мг масла из проростков пшеницы, 100 мг чесночного порошка. Однократный прием в сутки удобен для пациентов, а производство, согласно стандартам GMP, гарантирует высокое качество и безопасность при применении.

Голд Рэй рекомендован к использованию при таких патологиях: альгодисменорея; постовариэктомический синдром; синдром резистентности яичников; синдром поликистозных яичников; климактерический, предменструальный синдром; мастопатия; воспалительные заболевания женских половых органов.

Пчелиное маточное молочко – натуральный продукт, обогащенный питательными веществами, витаминами (особенно В₃, В₅, фолиевой кислотой и биотином), высшими жирными кислотами, макро- и микроэлементами, минеральными веществами, белком и аминокислотами. Пчелиное маточное молочко улучшает трофику тканей, способствуя повышению качества проводимости мышечной ткани как для аминокислот и глюкозы, так и для минералов, антиоксидантов, ферментов, саркоплазмы, электролитов и различных энергетических субстратов. Являясь натуральным биостимулятором, восстанавливающим нервную систему, способствует нормализации сна, имеет антистрессовую и анксиолитическую активность. Его применение стимулирует выработку половых гормонов, нормализует репродуктивную и сексуальную функцию. Коллаген, входящий в состав маточного молочка, обладает иммуномодулирующим и минимальным антибактериальным эффектами.

Бета-каротин улучшает функционирование иммунной системы и имеет антиинфекционную активность. Будучи мощным антиоксидантом, бета-каротин способствует снижению риска развития онкологических и других заболеваний, возникающих в связи с повышенной экологической нагрузкой на человека; активизирует функции лейкоцитов и способствует тем самым профилактике инфекционных и простудных заболеваний, улучшает клеточный обмен.

Масло проростков пшеницы – источник витамина Е, А, С и К, В, белка, 90 микро- и макроэлементов (в т.ч. магний, хром и селен), мощный антиоксидант с мембраностабилизирующим эффектом, содержит хлорофилл, повышает устойчивость организма к бактериальной и грибковой инфекции.

Указанные выше характеристики препаратов привлекли наше внимание при разработке терапевтической схемы для решения поставленной цели нашего исследования. Рекомендуемая нами схема включала симптоматическую и этиопатогенетическую терапию. Женщины основной группы применяли Голд Рэй ежедневно по одной капсуле после утренней еды 30 дней и местное применение (глубоко во влагалище) препарата Биоселак по 2 капсулы в сутки 10 дней с повторным семидневным приемом 1 раз в сутки после десятидневного перерыва.

Эффективность лечения оценивалась по субъективным ощущениям, динамике клинической картины заболевания, видовому и количественному составу микрофлоры влагалища. Критерием излечения являлась нормализация вагинальной микрофлоры. Контрольные исследования проводились через 14 дней от начала терапии, через 30 дней от начала терапии и спустя месяц после ее завершения для оценки появления рецидивов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки переносили лечение удовлетворительно, закончили курс полностью. Побочных эффектов и непереносимости отмечено не было. В процессе терапии практически у всех женщин основной группы исчезли патологические выделения из влагалища и чувство дискомфорта в органах мочеполовой системы. Жжение и неприятные ощущения во влагалище через 2 нед от начала лечения отмечали у 4 женщин (13,3%). В мазках на 14-й день лечения у большинства больных было отмечено уменьшение палочковой и кокковой микрофлоры, рН

влагалищного отделяемого статистически достоверно ($p=0,00001$) снижался по сравнению с исходными данными до $4,9\pm 0,1$. Только в 2 случаях (6,6%) было констатировано наличие дрожжевого грибка, в связи с чем дополнительно был назначен однократный прием антимикотика. Непосредственный положительный эффект от проведенного лечения был констатирован на 14-й день от начала терапии в 24 случаях (80%).

Через 30 дней от начала терапии только 2 пациентки отмечали наличие патологических выделений из влагалища. У одной из них был констатирован рецидив бактериального вагиноза (рН 6,0, наличие в мазке «ключевых» клеток). В остальных случаях все пациентки считали себя практически здоровыми и никаких жалоб не предъявляли. При проведении бактериологического исследования было констатировано наличие лактобацилл (10^4 – 10^8 КОЕ/мл; рН влагалищного отделяемого $4,2\pm 0,1$).

Через месяц после завершения лечения все 30 пациенток чувствовали себя практически здоровыми и никаких жалоб не предъявляли. При оценке микроскопической характеристики биоценоза влагалища в 28 (93,3%) случаях было констатировано наличие нормоценоза и в 2 (6,6%) отмечен промежуточный тип.

Стандартная двухэтапная терапия была проведена женщинам контрольной группы. На первом этапе применялся метронидазол 500 мг в сутки в течение 7 дней, на втором – использовался вагинальный пробиотик в форме свечей по 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней. После проведения указанной терапии у 7 (70%) женщин наступило клиническое выздоровление, тогда как трое пациенток (30%) отмечали наличие патологических выделений из половых путей и неприятные субъективные ощущения. Эффективность проведенной терапии составила 86,7%, что не имело статистически достоверной разницы с показателями больших основной группы ($p=0,2161$).

При оценке результатов через 30 дней от момента завершения терапии у 4 (40%) женщин был констатирован рецидив БВ и у 2 (20%) отмечено наличие вагинального кандидоза, что потребовало дополнительного применения антимикотиков и пробиотиков.

Эндокринологические исследования показывают достоверное повышение уровня эстрадиола – с $416,3\pm 28,5$ до

$542,7\pm 23,6$ пмоль/л ($p<0,05$) и снижение концентрации ЛГ с $8,8,3\pm 5,9$ до $7,9\pm 6,5$ мМЕ/л ($p<0,05$) в группе женщин, получающих предложенную нами схему, что в значительной мере объясняется проведением этиопатогенетической терапии и естественной стимуляции эстрогенообразования. При контрольном исследовании через месяц после окончания курса терапии нормализация менструального цикла была отмечена у 27 (90%) женщин основной группы. При этом уровень ФСГ в основной группе оставался практически без изменений. В контрольной группе определенной динамики уровней половых стероидных и гонадотропных гормонов не отмечено.

Существенных изменений в показателях общеклинических лабораторных исследований у женщин двух групп не выявлено, что подтверждает отсутствие негативных побочных эффектов проводимой терапии.

В двух группах не отмечается и достоверных изменений толщины эндометрия.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что местное применение биотического *Lactobacillus ghamnosus 573* (вагинальные капсулы Биоселак) с высокой антагонистической активностью против патогенных и условно-патогенных микроорганизмов имеет терапевтическую эффективность, сопоставимую с эффективностью стандартных схем лечения бактериального вагиноза, и может быть использовано в качестве альтернативы лечению данной патологии антибактериальными препаратами. Сочетание местной терапии дисбиотических нарушений с системным приемом средства Голд Рей продемонстрировало модулирующее действие на гормональный гомеостаз, что привело к нормализации менструального цикла в 90% случаев, без влияния на состояние эндометрия и биохимические показатели крови; удобство использования и хорошая переносимость подтверждают его безопасность и свидетельствуют о целесообразности применения предложенной нами схемы в комплексной терапии дисбиозов половых путей у женщин репродуктивного возраста на фоне дисгормональных нарушений.

Корекція дисбіозу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку на тлі дисгормональних порушень

Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук

У статті наведено результати дослідження, присвяченого ефективності комплексної терапії дисгормональних розладів і дисбіотичних порушень вагінальної мікрофлори з урахуванням впливу на етіопатогенетичні механізми розвитку патологічного процесу.

Ключові слова: дисгормональні розлади, порушення менструального циклу, дисбіоз, Біоселак, Голд Рей.

Correction of dysbiosis of genital tract in women of reproductive age on the background dishormonal violations

T.V. Gerasimov, E.N. Gopchuk

The results of a study on the effectiveness of adjuvant therapy dishormonal disorders and dysbiotic disorders of vaginal microflora with the influence on the etiology and pathogenetic mechanisms of development of the pathological process are presented in the article.

Key words: dishormonal disorders, menstrual disturbances, dysbiosis, Bioselak, Gold Ray.

Сведения об авторах

Герасимова Талина Викторовна – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шурика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: geratalina@yandex.ru

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шурика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байракова Г.Р., Прилепская В.Н. Современные принципы диагностики и лечения бактериальных вагинозов // Вестн. Рос. Ассоц. акушеров-гинекологов. – 2006. – № 4. – С. 102–104.
2. Бухарин О.В., Константинова О.Д., Кремлева Е.А., Черкасов С.В. Характеристика вагинальной микрофлоры при внутриматочной контрацепции // Ж. микроб., эпидем. и иммун. – 2010. – № 4. – С. 63–65.
3. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье // Журнал акушера и женских болезней. – 1999. – Вып. 2, т. XVII. – С. 71–78.
4. Мазанкова Л.Н., Шевелева С.А., Лыкова Е.А. Пробиотики на современном этапе – клинические подходы и области применения / Пособие для врачей. – М., 2011. – 40 с.
5. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. JAMA. – 2013; 275:870–6.
6. Mehta A., Talwalkar J., Shetty C.V. et al. Microbial flora of the vagina // Microecology and therapy. – 2012. – 23. – P. 1–7.

Статья поступила в редакцию 14.05.2014