

# За межами дисбалансу: сучасні рішення для відновлення вагінальної мікробіоти

## За матеріалами конференції

У рамках семінару «Здоров'я жінки від А до Я» на тему «Сучасні питання репродуктивного здоров'я. Вагітність високого ризику» член Асоціації акушерів-гінекологів України, Асоціації акушерських анестезіологів України, доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету Олена Миколаївна Носенко представила доповідь «Актуальні питання відновлення вагінальної мікробіоти», у якій розглянула сучасні аспекти ведення пацієнток із вагінальними інфекціями з позицій доказової медицини.

**Ключові слова:** вагінальна мікробіота, лактобактерії, вагінальні інфекції, антисептик, хлоргексидин, пробіотик.



О.М. Носенко

На сьогодні одним із пріоритетних завдань у сфері охорони репродуктивного здоров'я є розробка ефективних підходів до лікування й профілактики вагінальних інфекцій, що дозволить знизити частоту ускладнень вагітності та пологів. При цьому все більшою ваги набуває проблема антибіотикорезистентності, тому лікарі дедалі частіше звертаються до альтернативних антисептичних препаратів. Водночас для досягнення стійкого терапевтичного ефекту важливе значення має відновлення нормальної вагінальної мікробіоти за допомогою сучасних пробіотиків із доведеною клінічною ефективністю.

Провідні міжнародні організації в галузі охорони здоров'я визнають високу ефективність сучасних антисептиків, зокрема катіонних, у лікуванні вагінальних інфекцій. На відміну від антибіотиків вони не порушують нормальну вагінальну мікрофлору, оскільки практично не впливають на лактобацили та місцевий імунітет. Доведено, що застосування антисептиків на першому етапі комплексної терапії дозволяє досягти швидкого клінічного ефекту. Проте для його закріплення необхідне відновлення нормальної мікробіоти піхви за допомогою пробіотиків. На підставі цього зазначається доцільність комбінованої поетапної терапії бактеріального вагінозу та вульвовагініту з використанням на першому етапі антисептика і пробіотичного препарату, що відновлює та підтримує нормальну мікрофлору піхви. На другому етапі для збереження нормальної мікробіоти піхви принципово важливою є також цілісність епітелію, яка може бути порушена не тільки при запальних процесах і травмі, а й при неадекватних гігієнічних заходах.

### Перший етап комплексної терапії вагінальних інфекцій — дія на етіологічний фактор

Для лікування вагінальних інфекцій в сучасному арсеналі лікаря акушера-гінеколога є низка антисептиків на основі хлоргексидину. Серед них добре зарекомендував себе препарат Біфлай у формі вагінальних супозиторіїв (виробництва компанії «Ананта»), який містить хлоргексидин і декспантенол. Хлоргексидин належить до групи катіонних антисептиків і має широкий спектр антимікробної дії щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також пригнічує ріст грибів *Candida spp.* і найпростіших. Якщо проаналізувати спектр активності хлоргексидину, можна побачити, що він ефективно діє на такі збудники вагінальних інфекцій, як хламідії, уреаплазми, кишкова паличка, гарднерели, мікоплазми, стафілококи, стрептококи, дріжджові гриби та найпростіші, зокрема трихомонади. При контакті зі слизовою оболонкою піхви хлоргексидин взаємодіє з поверхневими структурами бактеріальної клітини, порушуючи її осмотичну рівновагу, внаслідок чого відбувається її загибель. Крім того, хлоргексидин ефективно руйнує як планктонні форми мікроорганізмів, так і біоплівки та атипові форми бактерій.

Важливою перевагою хлоргексидину порівняно з антибіотиками широкого спектра дії є те, що цей антисептик практично не впливає на представників нормальної вагінальної мікрофлори — лактобацили. Це зумовлено наявністю у клітинній стінці лактобацил ферментів ( $\alpha$ -глюкозидази, фосфатази), які перешкоджають абсорбції молекул хлоргексидину та його уражаючій дії. Крім того, дія хлоргексидину позитивно позначається на показниках місцевого імунітету завдяки зниженню рівня прозапальних цитокінів та підвищенню концентрації інтерферонів.

Наступним компонентом препарату Біфлай є декспантенол — похідне пантотенової кислоти, що має виражену регенеративну і протизапальну дію. Завдяки здатності нормалізувати клітинний метаболізм, а також стимулювати мітогічну активність і синтез колагену декспантенол сприяє відновленню цілісності слизової оболонки піхви та шийки матки після запальних процесів або травм. Ця властивість декспантенолу дозволяє застосовувати його у пацієнток із ерозіями шийки матки, а також у комплексній терапії осіб із патологією шийки матки після різних деструктивних методів лікування.

Також як основа супозиторіїв Біфлай використовується макрогол — полімер поліетиленоксиду з молекулярною масою 1500. Завдяки високій молекулярній масі макрогол має виражену осмотичну та протимікробну активність: ефективно абсорбує патологічні виділення, очищаючи піхву від ексудату. Крім того, макрогол посилює проникнення та активність інших компонентів препарату у вогнищі запалення.

Отже, у складі супозиторіїв Біфлай поєднано три активні компоненти з різним механізмом дії: хлоргексидин проявляє антисептичні й антибактеріальні властивості; декспантенол чинить регенеруючий і протизапальний ефект; макрогол забезпечує водорозчинну основу з вираженою осмотичною та протимікробною активністю. Завдяки синергійній дії зазначених речовин Біфлай ефективно купірує вагінальні інфекції та дозволений до застосування на будь-яких термінах вагітності й у період грудного вигодовування. Важливо також зазначити, що застосування препарату можливе під час менструації, проте більш доцільно розпочинати лікування після її закінчення.

Відповідно до інструкції, препарат застосовується інтравагінально по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 7-10 днів. За необхідності тривалість терапії може бути збільшена до 20 днів.

Показання до застосування препарату Біфлай:

- гострі та хронічні вагініти, ендocerвіцити, у тому числі ускладнені ектопією шийки матки;
- істинні ерозії шийки матки та піхви неспецифічної етіології (у складі комплексної терапії);
- післяопераційний та післяпологовий періоди з метою прискорення регенерації слизових оболонок жіночих статевих органів після різних деструктивних методів лікування (кріодеструкція, лазерна деструкція, коагуляція тощо).

### Другий етап комплексної терапії вагінальних інфекцій — відновлення вагінальної мікробіоти

Після першого етапу терапії вагінальних інфекцій із використанням антисептиків необхідно перейти до другого етапу — відновлення нормальної вагінальної мікрофлори за допомогою пробіотиків. Більшість пробіотичних препаратів, що містять лактобактерії та рекомендовані для акушерсько-гінекологічних цілей, при їх місцевому застосуванні активізують зростання дріжджоподібних грибів і підвищують ризик розвитку мікозів, які в останні роки набули значного поширення. Це потребує особливої обережності при виборі препарату у пацієнток гінекологічного профілю, особливо під час вагітності. Вагінальний біотоп жінки легко колонізується кишковою мікрофлорою, тому інтравагінальна пробіотикотерапія не може сприяти досягненню стійкого клінічного ефекту без паралельного відновлення кишкового мікробіому.

У відповідності до наукового консенсусу бактеріальні штами сучасних пробіотиків, що застосовуються перорально при захворюваннях уrogenітального тракту у жінок, мають відповідати наступним критеріям:

- здатність виживати під час шлунково-кишкового транзиту;
- стійкість до впливу шлункового соку та жовчних солей;
- антимікробна активність проти потенційно патогенних бактерій;
- здатність зменшувати адгезію патогену до поверхонь;
- висока здатність приліплюватися до слизових і/або епітеліальної тканини людини.

Призначення пероральних пробіотиків при бактеріальному вагінозі має доказову базу починаючи з 2014 року (Donders G.G.G., 2014). Раніше Н. Kiss et al. (2007) оцінили характеристики домінуючих видів лактобактерій, що колонізували піхву здорових вагітних жінок, для вивчення деяких їхніх фенотипових властивостей, а також для кращого розуміння потенційної ролі видів, які можуть бути пов'язані з інфекцією. Згідно з отриманими даними, 88,8% мікробіоти лактобактерій здорової вагітної в терміні 11-14 тижнів складають *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus rhamnosus*.

### Роль лактобактерій у збереженні вагінального мікробіому

Сучасні дані демонструють, що лактобактерії у вагінальному середовищі забезпечують важливі захисні функції проти патогенів, насамперед за рахунок:

- вироблення молочної кислоти та інших органічних кислот, які підтримують рівень рН у межах <4,5;
- високої адгезії до епітелію та агрегації з утворенням біоплівки;
- інгібування зв'язування та адгезії патогенних бактерій.

За результатами нещодавнього дослідження, метою якого було охарактеризувати бактеріальний склад піхви на ранніх термінах гестації та з'ясувати його взаємозв'язок із втратою вагітності в I і II триместрах, продемонстровано, що зниження лактобацилярної присутності та дисбаланс вагінального біоценозу є фактором ризику втрати вагітності, який може бути ідентифікований і скоригований (Al-Memar M., 2020).

Відомо, що прозапальні інтерлейкіни та простагландини підвищують активність ферментів (матриксних металопротеїназ 1 і 3), що руйнують колаген шийки матки, знижуючи її замикаючу функцію, і плодкових оболонок. Типовим результатом запального процесу у цервікальному каналі є переривання вагітності.

Вплив стану вагінального мікробіоценозу на результат вагітності підтверджується результатами досліджень (Donders G.G., 2009; Donati L., 2010), у яких було показано, що жінки з нормальною вагінальною мікрофлорою у I триместрі мають на 75% нижчий ризик передчасних пологів (до 35 тижнів) порівняно з вагітними із дисбіозом піхви. Відсутність *Lactobacillus spp.* у I триместрі корелює із підвищеним ризиком передчасних пологів у терміні між 25-м та 35-м тижнями вагітності. Наявні також дані, які підтверджують той факт, що нормальна мікрофлора піхви знижує ризик зараження ВІЛ. Так, дослідження вагінальної біоплівки 150 жінок репродуктивного віку та її взаємодії з вірусними частинками ВІЛ показало, що за високої присутності в біоплівці *L. crispatus* ризик інфікування значно знижувався.

Результати дослідження Н. Kiss et al. (2007) стали підставою для включення деяких штамів лактобактерій до складу препарату Флоріум® (виробництва компанії «Ананта»). Флоріум® — унікальна комбінація культур лактобактерій, максимально ідентична мікрофлорі піхви здорової жінки репродуктивного віку. Препарат включає наступні штами: *L. crispatus* LBV 88 (DSM 22566) — 4×10<sup>9</sup>; *L. rhamnosus* LBV 96 (DSM 22560) — 4×10<sup>9</sup>; *L. jensenii* LBV 116 (DSM 22567) 0,8×10<sup>9</sup>; *L. gasseri* LDV ISON (OSM 22583) — 1,2×10<sup>9</sup> (загалом 10 млрд колонієутворюючих одиниць).

Флоріум® містить культуру лактобактерій, поміщену в капсулу, яка захищає вміст від шкідливої дії соляної кислоти та ферментів шлунка. Остаточне розчинення капсули відбувається в кишечнику: у такий спосіб культура лактобактерій потрапляє у нижні відділи ШКТ, зокрема у пряму кишку (ампульний відділ). Остання є резервуаром для лактобактерій і через близькість до піхви виступає джерелом для заповнення в ній дефіциту лактобактерій. Відповідно до інструкції, препарат рекомендовано застосовувати по 1 капсулі 2 рази на добу (вранці та ввечері) за 30 хвилин до прийому їжі.

Отже, сучасні стратегії лікування вагінальних інфекцій передбачають комплексний підхід, який включає в себе два етапи. На першому етапі показане застосування засобів із антисептичною та антибактеріальною дією (Біфлай), після чого слідує другий етап, який забезпечує відновлення вагінальної мікрофлори за допомогою пробіотичних препаратів (Флоріум®).

Підготувала Анна Сочнева