

Комплаентность при терапии влагалищных дисбиозов

А.Л. ТИХОМИРОВ¹, С.И. САРСАНИЯ²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Федеральный центр репродукции «Санта-Мария»: 127051, Россия, г. Москва, Цветной бульвар, д. 25, стр. 5

Информация об авторах:

Тихомиров Александр Леонидович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 178-28-31; e-mail: pacificoff@mail.ru

Сарсания Светлана Иновровна – врач акушер-гинеколог Федерального центра репродукции «Санта-Мария»; тел.: +7 (495) 989-89-81

РЕЗЮМЕ

Высокая частота рецидивов бактериального вагиноза, несмотря на проведение противомикробной терапии, привела к поиску альтернативных методов лечения, которые можно было бы назначать совместно с уже применяющимися препаратами или в виде монотерапии. Поэтому при дисбиозах влагалища логичным и физиологичным по регулирующему влиянию на микрофлору и механизму терапевтической активности считается назначение пробиотиков. В статье приведены ситуационные клинические примеры применения пробиотика Вагилак.

Ключевые слова: биоценоз влагалища, бактериальный вагиноз, первый пероральный пробиотик, *L. rhamnosus GR-1*[®] и *L. reuteri RC-14*[®]

Для цитирования: Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. COMPLIANCE при терапии влагалищных дисбиозов. *Медицинский совет*. 2019;12:146-152. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-146-152>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Compliance in the treatment of vaginal dysbiosis

Alexander L. TIKHOMIROV¹, Svetlana I. SANSANIA²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

² Santa-Maria Federal Reproduction Center: 127051, Russia, Moscow, Tsvetnoy Boulevard, 25, Bldg. 5

Author credentials:

Tikhomirov Alexander Leonidovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 178-28-31; e-mail: pacificoff@mail.ru

Sarsania Svetlana Inorovna – an obstetrician-gynecologist, Santa-Maria Federal Reproduction Center; tel.: +7 (495) 989-89-81

ABSTRACT

The high recurrence rate, despite antimicrobial therapy, led to the search for alternative therapies that could be prescribed in conjunction with drugs already used or as monotherapy. Therefore, in cases of dysbiosis, logical and physiological, according to the regulatory influence on the microflora and the mechanism of therapeutic activity, is the appointment of probiotics. The article provides case studies of the use of probiotic Vagilak.

Keywords: vaginal biocenosis, bacterial vaginosis, first oral probiotic, *L. rhamnosus GR-1*[®] and *L. reuteri RC-14*[®]

For citing: Tikhomirov A.L., Sarsania S.I. Compliance in the treatment of vaginal dysbiosis. *Meditsinsky Sovet*. 2019;12:146-152. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-146-152>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Важным компонентом влагалищной индигенной флоры являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионовоксильные бактерии. Эволюция влагалищного биотопа обусловила развитие адаптационных механизмов, позволяющих активно развиваться этим микроорганизмам во влагалищной среде и адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические

связи, и успешно конкурировать с факультативной и транзитной микрофлорой.

Нормоценоз влагалища базируется на сочетании кислой среды и колонизационной резистентности. Патогенные и условно-патогенные возбудители колонизируются преимущественно в щелочной среде. В норме реакция влагалищного содержимого – pH от 3,8 до 4,5, и

только в этом случае в биотопе преобладают лактобактерии, которые способны объединяться в особые сообщества – биопленки, формируя наиболее мощный фактор защиты влагалища от адгезии и инвазии патогенов: полноценная лактобациллярная биопленка нередко способна предотвращать адгезию даже возбудителей ИППП. Благодаря способности активно размножаться во влагалищной среде, адгезировать на поверхности эпителиоцитов, ферментировать гликоген с накоплением органических кислот, синтезировать перекись водорода, лизоцим, бактериоцины, стимулировать местный иммунитет, лактобациллы наиболее приспособлены к колонизации влагалища и защите его от заселения условно-патогенными микроорганизмами [1].

В состав нормального вагинального содержимого также входят различные анаэробные или аэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, суммарный титр которых составляет 10^8 – 10^{12} КОЕ/мл (факультативно-анаэробные бактерии встречаются в концентрации 10^3 – 10^5 КОЕ/мл, анаэробные – в концентрации 10^5 – 10^9 КОЕ/мл).

Нормальная микрофлора препятствует заселению организма человека патогенами (конкуренция), противодействует патогенным бактериям (биоциды), синтезирует и экскретирует витамины (питательные вещества для клетки-хозяина), стимулирует развитие иммунной системы и тканей, а также оказывает поддержку естественному процессу оздоровления.

Микробные биоценозы являются чрезвычайно чувствительными биологическими индикаторами, реагирующими на многие воздействия. Их состав и функции зависят от возраста человека, пола, особенностей питания, климата, экологических условий и огромного количества других факторов.

В случае изменения микроэкологии влагалища и увеличения pH создаются неблагоприятные условия для роста лактобактерий и благоприятные – для размножения бактерий, которые ассоциируются с бактериальным вагинозом (БВ).

Избыточный рост патогенных бактерий (дисбактериоз) и большинство инфекционных заболеваний начинаются с адгезии патогенных микроорганизмов к поверхности эпителиальных тканей человека (кожа и слизистые оболочки), которые находятся в непосредственном контакте с внешней средой [2]. К участкам проникновения патогенов в человеческий организм относятся мочеполовые пути, желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и глаза. Вагинальный дисбиоз занимает особое место среди различных нарушений микрофлоры. Наиболее распространенная форма вагинального дисбиоза – бактериальный вагиноз, который может осложнять течение беременности, приводить к развитию самопроизвольных выкидышей, преждевременному излитию околоплодных вод, инфицированию плода и др. Длительно существующий дисбиоз может быть причиной бесплодия. У женщин в программе ЭКО бактериальный вагиноз снижает частоту имплантации, а также может вызвать интранатальную гибель плода [3].

Согласно рекомендациям европейского руководства, IUSTI и ВОЗ от 2011 г., лечение БВ показано в следующих ситуациях:

- при наличии симптомов;
- вне зависимости от наличия симптомов: пациенткам, планирующим хирургические операции на влагалище, шейке, теле и придатках матки;
- беременным с преждевременными родами или поздним выкидышем в анамнезе.

В качестве средств первого этапа в рекомендациях IUSTI/WHO (2011) и CDC (2010) в настоящее время приведены метронидазол, клиндамицин, применяемые перорально или вагинально. Они имеют примерно одинаковые показатели эффективности в отношении излечения [4, 5].

Однако у 10–15% женщин первоначальная противомикробная терапия неэффективна. Среди пациенток, которые хорошо реагируют на лечение, у 69% в течение 1 года развиваются рецидивы бактериального вагиноза, что приводит к необходимости повторного приема антибиотиков [6].

Так, у антибиотиков есть серьезные недостатки: большинство из них не обладают избирательностью в отношении патогенов и уничтожают не только патогены, но и здоровую микробиоту человека [7].

Другими серьезными следствиями применения антибиотиков является формирование резистентности микробов их действию и неблагоприятные побочные эффекты. Резистентность к антибиотикам – чрезвычайно серьезная проблема, которая со временем становится все опаснее и опаснее. Уже существуют микроорганизмы, которые вызывают заболевания, не поддающиеся лечению из-за их стойкости к действию всех известных классов антибиотиков. По этой причине реальной угрозой становится наступление постантибиотической эры, когда антибиотики могут утратить свою эффективность.

Высокая частота рецидивов бактериального вагиноза, несмотря на проведение противомикробной терапии, привела к поиску альтернативных методов лечения, которые можно было бы назначать совместно с уже применяющимися препаратами или в виде монотерапии. Поэтому в случаях дисбиозов логичным и физиологичным по регулируемому влиянию на микрофлору и механизму терапевтической активности является назначение пробиотиков – препаратов из живых бактерий нормального биоценоза, свободных от побочного действия химических элементов на различных этапах лечения в зависимости от ситуации.

Так, группой исследователей из США и Нидерландов было проведено рандомизированное двойное слепое исследование с участием 252 женщин постменопаузального возраста с рецидивирующими инфекциями мочеполовых путей (ИМП), получавших в течение 12 месяцев с целью профилактики или ко-тримоксазол (480 мг 1 р/сут), или капсулы для приема внутрь, содержащие *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 (2 р/сут).

У женщин, профилактически принимавших лактобактерии в течение 12 месяцев, отмечалось снижение среднего числа ИМП с 6,8 до 3,3, тогда как у пациенток, полу-

чавших ко-тримоксазол, число ИМП снизилось с 7,0 до 2,9. При этом исследователи отмечали рост резистентности *Escherichia coli* к ко-тримоксазолу, триметоприму и амоксициллину с 20–40 до 80–95%. Данные показатели постепенно снижались в течение 3 месяцев после отмены антибиотика. Таким образом, если в качестве первичного конечного критерия оценки рассматривать число предотвращенных эпизодов ИМП, то лактобактерии менее эффективны, однако назначение ко-тримоксазола сопровождалось ростом антибиотикорезистентности урпатогенной кишечной палочки.

Использование антибиотиков с целью профилактики ИМП становится все более проблематичным ввиду широкого распространения резистентности к часто назначаемым препаратам, роста числа инфекций, вызываемых *Clostridium difficile*, при этом расширяется понимание роли целостности микробиома в сохранении здоровья человека. В контексте сохранения нетронутой микрофлоры кишечника вызывают интерес подходы к профилактике ИМП без назначения антибиотиков. Суммируя все данные, авторами был сделан вывод, что, несмотря на более низкую эффективность по сравнению с антибактериальными препаратами, лактобактерии являются адекватной альтернативой для профилактики ИМП, например у женщин, отказывающихся от приема антибиотиков [8].

Напомним, что среди лактобацилл, колонизирующих влагалище, наиболее часто выделяют *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*. Поэтому и в качестве пробиотиков обычно используются грамположительные кисломолочные бактерии (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. lactis*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius* и *L. johnsonii*).

ВОЗ, Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO) заключают, что пробиотики в целом и штаммы RC-14[®] и GR-1[®] считаются «общепризнанно безопасными» и имеют GRAS-статус (Generally Regarded As Safe). Это означает, что они могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности. В 2007 г. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) присвоило бактериям *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus rhamnosus* статус «Квалифицированная презумпция безопасности» (QPS) – статус, присваиваемый на уровне вида.

Однако накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что пробиотики оказывают штамм-специфичные эффекты. Поэтому позитивные эффекты, оказываемые определенным штаммом, нельзя приписывать другим штаммам, даже если они принадлежат к тому же виду микроорганизмов [9].

Положительное действие пробиотиков при заболеваниях человека имеет различные механизмы. Пробиотики вырабатывают антимикробные соединения [10–12] и видоизменяют специфические рецепторы к токсинам, блокируя, таким образом, опосредованные токсинами реакции [13–14], конкурируют с патогенными бактериями за питательные вещества или места адгезии [15].

Отмечают также положительные эффекты пробиотиков, выходящие за пределы их локальной колонизации, что связывают с модуляцией системных иммунологических реакций. Повышение клеточного и гуморального иммунитета было продемонстрировано в исследованиях пробиотиков у животных и у людей, в особенности при инфекциях дыхательных путей. В частности, установлено увеличение общего количества CD4⁺ и CD8⁺-Т-лимфоцитов у больных, получавших пробиотики по сравнению с плацебо [16–17].

Пробиотики способны модулировать иммунный ответ, что продемонстрировано во многих исследованиях *in vitro* и *in vivo*, влияют на ряд параметров гуморального, клеточного и неспецифического иммунитета, но конкретные механизмы подобных эффектов остаются неясными, а результаты исследований с различными препаратами пробиотиков достаточно противоречивы [18–24]. Отмечено, что в старших возрастных группах пробиотики повышают активность естественных клеток-киллеров и модулируют неспецифические защитные силы организма [24]. Иммуномодулирующие механизмы действия пробиотиков включают в себя индукцию образования слизи, активацию макрофагов лактобациллами, стимуляцию секреторного иммуноглобулина А (IgA) и нейтрофилов, угнетение высвобождения воспалительных цитокинов и др. Тем не менее остается неясным, являются ли эти иммуномодуляторные эффекты локализованными или системными, одинаковы ли они у здоровых людей и у пациентов с различными заболеваниями, оказывают ли все пробиотики сходные эффекты на иммунную систему. Предполагается, что иммуномодулирующие эффекты пробиотиков могут зависеть от состояния иммунитета человека и дозы препарата, а также различаться у разных штаммов пробиотиков [21, 23, 24].

Мировой лидер по проблеме бактериального вагиноза профессор Гилберт Дондерс (Gilbert G.G. Donders) в систематическом обзоре 2014 г. отмечает, что пероральные пробиотики при бактериальном вагинозе к настоящему моменту располагают хорошей доказательной базой [25].

На современном этапе самый изученный пероральный пробиотический препарат содержит в своем составе штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14[®]. Результат его 20-летнего изучения группой канадских ученых Грегора Рейда (Gregor Reid) и Эндрю Брюса (Andrew Bruce) был удостоен в 2007 г. престижной Международной премии им. И.И. Мечникова в области питания и здоровья (премия Российской академии наук). Изначально при выборе штаммов лактобацилл для конкуренции с патогенами Г. Рейд и Э. Брюс руководствовались следующими принципами: отобранные штаммы должны обладать мощной адгезивной способностью; уменьшать или исключать «прилипание» патогенов; выживать и размножаться в вагинальной среде; синтезировать органические кислоты, перекись водорода и бактериоцины (антимикробные вещества), ингибирующие рост патогенов; проявлять устойчивость к вагинальным бактерицидным средствам, в том числе к спермицидам; не оказывать

токсического воздействия на вагинальный биотоп; коагрегировать (объединяться) с эндогенными бактериями, образуя колонии.

L. rhamnosus GR-1 были выделены из дистальных отделов уретры здоровых женщин, *L. reuteri* RC-14 – выделены из влагалища здоровых женщин. В результате исследований определены взаимодополняющие основные свойства *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14. Выраженным антагонизмом по отношению к грамотрицательной кокковой флоре, устойчивостью к спермицидам (ноноксилону-9) обладает *L. rhamnosus* GR-1. Выраженным антагонизмом к грамположительной кокковой флоре, выработкой перекиси водорода – *L. reuteri* RC-14. В состав лекарственного препарата эти штаммы входят в равной пропорции. Доказано, что оба штамма обладают высокими адгезивными свойствами, то есть они способны к активной фиксации на клетках вагинального эпителия и успешному размножению. Кроме этого, эти штаммы способны вырабатывать специфический поверхностно-активный белок, который помогает им вытеснять патогенные и условно-патогенные бактерии со своей территории, препятствуя их закреплению на поверхности слизистой оболочки. Такая активность проявляется в отношении целого ряда хорошо известных патогенных микроорганизмов: *E. coli*, *Candida* и др. Таким образом, осуществляется дополнительная защита урогенитального тракта от инфекции.

Все вышеперечисленное дало основание для изучения и пополнения данных о свойствах пробиотиков многим исследователям.

Масштабная работа по изучению эффективности пероральных пробиотиков – многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование комбинации *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 в восстановлении вагинального биоценоза – была опубликована в 2013 г. [26]. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Медицинской школы Университета Загреб (Хорватия). У всех исследуемых женщин был лабораторно подтвержден вагинальный дисбиоз (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, микст-инфекция) или трихомонадный вагинит. Пациентки были разделены на две группы, в одной из которых женщины перорально принимали капсулы с *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14, а в другой – две идентичные капсулы плацебо ежедневно в течение 6 нед. Для лечения трихомонадного вагинита дополнительно назначили метронидазол в дозе 2 г per os однократно. Через 6 и 12 нед. после начала исследования все женщины прошли два дополнительных исследования (окраска вагинальных мазков по Граму). Восстановление вагинальной микробиоты подтвердилось у 40 пациенток исследования (26,9%) в группе плацебо и у 243 (61,5%) – в группе с пробиотиками ($p < 0,001$). По прошествии дополнительных 6 нед. последующего наблюдения результаты микроскопического исследования вагинальных мазков показали: нормоценоз сохранялся у более половины (51,1%) женщин в группе с пробиотиками и только у каждой пятой (20,8%) из группы плацебо ($p < 0,001$). Титр лактобациллляр-

ного пула в культуральном исследовании более 10/5 КОЕ/мл отмечен у 81,5% женщин, принимавших пробиотики, по сравнению с 28,9% из группы плацебо ($p < 0,001$). Таким образом, пробиотические лактобактерии, назначаемые per os, доказали свою эффективность в лечении дисбиозов влагалища.

В 2015 г. малазийскими учеными при исследованиях in vitro впервые зафиксирована мощная фунгицидная эффективность лактобацилл Вагилака в отношении *C. glabrata*, обладающей, как известно, мультилекарственной устойчивостью. Кроме этого, в присутствии *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 (Вагилак) грибы рода *Candida* вообще не проявляли метаболической активности [27].

Терапевтические возможности комбинации *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 могут быть использованы у женщин пре- и постменопаузального возраста, когда снижение функции яичников способствует уменьшению синтеза гликогена в вагинальном эпителии. В результате популяция лактобацилл естественным образом оскудевает, что детерминирует развитие дисбиотических состояний влагалища.

Целью исследования, выполненного в Италии в 2017 г., было определение во влагалище у 60 женщин, находящихся в перименопаузе, присутствия назначаемых внутрь пробиотических штаммов микроорганизмов, у которых обнаружены антимикробные свойства при исследованиях in vitro. Проведено рандомизированное двойное слепое пилотное исследование, в ходе которого пациентки получали:

Lactobacillus acidophilus и *Lactobacillus reuteri* – 1-я группа; *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* – 2-я группа; плацебо – 3-я группа. Каждая группа получала указанные пробиотические штаммы или плацебо внутрь в течение 14 дней и на день 21, т.е. спустя 7 дней после периода отмычки. У каждой пациентки на 0, 7, 14 и 21-й день были взяты мазки из влагалища и проанализированы с помощью ПЦР. В те же периоды времени проводилась оценка антимикробной активности пробиотиков in vitro в отношении штаммов *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Как оказалось, количество *L. acidophilus* и *L. reuteri*, а также *L. plantarum*, *L. rhamnosus* и *B. lactis* статистически достоверно увеличивалось в группе 1 и 2 по сравнению с группой плацебо. Аналогичные статистически значимые изменения наблюдались при оценке на 21-й день. И пробиотики первой, и штаммы второй групп продемонстрировали аналогичные антимикробные свойства. Пробиотические штаммы *L. acidophilus*, *L. reuteri* (группа 1) и *L. plantarum*, *L. rhamnosus* и *B. lactis* (группа 2), выбранные для изучения в данном протоколе благодаря их антимикробной активности в отношении патогенов, ответственных за развитие вагинального дисбиоза и инфекций мочевыводящих путей, при назначении внутрь приводят к бактериальной колонизации влагалища этими же штаммами [28].

Учитывая представленный выше опыт применения пробиотиков, для подтверждения представленных преимуществ препарата представляем наши клинические наблюдения.

Пациентка Г., 18 лет

Жалобы на дискомфорт в области половых органов, грязноватые (сероватые) выделения на ежедневной прокладке, неприятный запах, жжение. В настоящее время – смена места жительства в связи с поступлением в ВУЗ.

Из анамнеза: менструации с 12 лет, установились сразу, умеренные, регулярные, безболезненные, через 28 дней, 5 дней. Половой жизнью не живет. Гинекологические заболевания и операции: «около 6 мес. назад с подобными жалобами обращалась в ЖК по месту жительства. Диагноз не помнит. Назначен неомицин + нистатин + полимиксин В, который пациентка побоялась использовать. Со временем интенсивность запаха и выделения уменьшились, но усиливались после менструации. Начала использовать ароматические ежедневные прокладки».

Экстрагенитальных заболеваний и аллергий нет. Но в последний месяц отмечает периодическое появление запоров.

С вышеописанными жалобами обратилась на прием.

По результатам клинического, рН-метрии, лабораторного исследования (через естественное отверстие девственной плевы (мазок-соскоб, ПЦР (фемофлор)) обнаружена *Candida albicans* 10³, *Gardnerella vag.* 10⁴, *Enteroc.faec.* 10³, лактобактерии 10².

Диагностика БВ по критериям ВОЗ:

1. Наличие только лактобацилл (норма).
2. Наличие смешанной микрофлоры (в основном лактобацилл) и небольшого количества коккобациллярной микрофлоры (норма).
3. Наличие «ключевых» клеток, смешанной микрофлоры (в основном *Gardnerella* и анаэробных бактерий), а также незначительного количества лактобацилл (БВ, необходимо лечение).
4. Наличие «ключевых» клеток, смешанной микрофлоры в виде грамположительных, грамотрицательных и грамвариабельных кокков и коккобацилл, отсутствие лактобацилл (БВ, необходимо лечение).

Диагноз «Бактериальный вагиноз (на основании 3 критериев Амсея)».

Данное состояние, по-видимому, усугубилось из-за изменения иммунитета на фоне стресса (экзамены), смены климатической зоны, нехарактерного питания, использования ежедневных прокладок, отсутствия гигиенических правил после акта дефекации.

Лечение. Данной пациентке до получения результатов исследований назначен прием Вагилака по 1 капсуле 2 раза в день, 14 дней.

По результатам лабораторных показателей выбор терапии в сторону пробиотика изменен не был.

За это время пациенткой скорректирован режим питания, что привело к регулярной работе ЖКТ, прекращено использование ежедневных прокладок.

Отмечен положительный терапевтический эффект через 5 дней после начала лечения. Проведен контроль лечения через 21 день после окончания терапии. Отмечен рост лактобацилл до 10⁶. У данной пациентки отмечен высокий комплаенс к проведенной терапии,

поскольку ей важна была стоимость, удобство применения, отсутствие побочных эффектов. Терапия бактериального вагиноза у девушек, девочек-подростков требует комплексного подхода, предполагающего не только при необходимости стандартную антибактериальную терапию, но и последующую как пробиотическую, так и гигиеническую коррекцию.

Пациентка Ф., 34 года

Жалобы на густоватые выделения из половых путей, периодически возникающий легкий зуд половых органов, неприятный запах, усиливающийся после полового контакта.

Из анамнеза: менструации с 13 лет, установились сразу, умеренные, регулярные, безболезненные, через 30 дней, 5–6 дней.

Половая жизнь с 17 лет, вне брака, количество половых партнеров более 10, в настоящее время половой партнер 1 в течение 7 лет.

Б-1: Р-0. А-1 – 2005 г., без осложнений, Контрацепция – ранее презерватив.

В настоящее время не использует. В беременности заинтересована.

Экстрагенитальные заболевания: аутоиммунный тиреоидит. Хронический колит.

Гинекологические заболевания: в период с 1999 по 2008 г. (трихомоноз, хламидиоз, герпес-вирусные инфекции, ВПЧ (16-й и 33-й тип), бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит). 2007 г. СИН I. ВПЧ (в.к.р.) 2007 г. Лазеркоагуляция. С 2010 г. кандидозный вульвовагинит с обострением 3–4 раза в год. Лечение. Последнее обострение 4 мес. назад. 2012 г. – РЛДВ слизистой полости матки по поводу патологии эндометрия (железисто-фиброзные полипы эндометрия).

Бактериальный вагиноз 2 раза в год. Последнее обострение 3 недели назад. Лечение – метронидазол (перорально 500 мг 2 раза в день, 7 дней). Ранее использовала вагинально клиндамицин.

При осмотре: выделения из половых путей гомогенные, серо-белые, умеренного количества с неприятным запахом. Проведена рН-метрия влагалища. По результатам бактериоскопического/бактериологического, ПЦР-исследования обнаружены *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vag.*, *Candida glabrata* 10⁴; лактобактерии отсутствуют.

Диагноз «Бактериальный вагиноз (рецидив)». Диагноз поставлен на основании критериев Амсея, результатов лабораторных показателей.

Наличие частых обострений у данной пациентки связано с резистентностью к проводимой ранее терапии и отсутствием второго этапа с применением пробиотиков.

Лечение. Решено провести двухэтапную терапию тинидазолом с последующим назначением пробиотика Вагилак 2 раза в день, 4 недели. Пробиотик Вагилак выбран неслучайно, поскольку имеются данные о его фунгицидной эффективности в отношении *Candida glabrata*. Длительность терапии обусловлена частыми дисбиотическими состояниями и рецидивами КВВ в анамнезе.

Пациентке рекомендовано воздержаться от половых контактов и обследовать полового партнера.

Проведен контроль лечения через 2, 4 недели после окончания терапии. Полное клиническое излечение подтверждено лабораторными данными. В настоящее время прошло 6 мес. после окончания терапии. Рецидивов бактериального вагиноза и КВВ не наблюдается.

Учитывая данные анамнеза и обследования полового партнера, уролог счел необходимым провести подобное лечение пациенту, в настоящее время половые контакты возобновлены, партнеры планируют беременность.

Пациентка М.Д., 38 лет

Жалобы на легкий зуд и сухость во влагалище, желтоватые скудные выделения, дискомфорт во время полового контакта.

Из анамнеза: менструации с 10 лет, установились сразу, умеренные, регулярные, периодически болезненные, через 28 дней, 4 дня. Половая жизнь с 17 лет, вне брака. Половых партнеров 2 (на протяжении 2 лет).

Контрацепция: КОК, презерватив (последние 4 мес.).

Б-2. Р-1 2001 г., без осложнений. А-1 2018 г. с осложнением ВЗОМТ.

Экстрагенитальные заболевания – отрицает.

Аллергический анамнез: амоксициллин + клавулановая кислота – крапивница.

Гинекологические заболевания: 2004 г. – ВЗОМТ (правосторонний сальпингоофорит). Лечение в стационаре. 2018 г. – медикаментозный аборт с последующим выскабливанием слизистой полости.

Назначенные антибиотики после ЛДВ не принимала, т.к. появилась аллергическая реакция на фоне приема препарата. Лечащему врачу об аллергической реакции не сообщила. Через 2 дня поступила в ГКБ с ВЗОМТ (эндометрит). Проведена адекватная антибактериальная, антимикотическая, дезинтоксикационная терапия. С положительным терапевтическим эффектом пациентка выписана под наблюдение врача-гинеколога по месту жительства. Пациентке подобрана КОК, но с учетом двух половых партнеров дополнительно предохраняется презервативом.

При осмотре слизистая вульвы и влагалища несколько суховата, в области аногенитальной зоны микротрещины. Выделения скудные, желтоватые (микротрещины).

На руках результаты бактериоскопического, бактериологического, цитологического, ПЦР-исследований. Цитология NILM. ПЦР – ИППП, ВПЧ – не обнаружены. Бактериологическое исследование: нет роста нормальной флоры.

Данное дисбиотическое состояние пациентки связано с проведенной ранее массивной антимикотической и антибиотикотерапией, приемом КОК, которые усугубляют сухость влагалища, а презерватив дополнительно травмирует слизистую влагалища. При сборе анамнеза выяснено также, что пациентка использует частые влажные души, что также способствует и усугубляет дисбиоз.

Данной пациентке объяснены правила адекватной личной гигиены, рекомендован курс пробиотика Вагиллак

Вагиллак®
ИСТОЧНИК ПРОБИОТИЧЕСКИХ
ЛАКТОБАКТЕРИЙ ДЛЯ ЖЕНЩИН¹

Вагиллак®
Капсулы для восстановления
микробиоты у женщин

15 капсул

EGIS

1. Инструкция по применению Вагиллак® капсулы
Свидетельство о государственной регистрации:
№ КЗ.16.01.78.003.Е.000979.11.18 от 29.11.2018

www.vagilac.ru

Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «ЭГИС-РУС», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8.
Тел.: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31,
e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

EGIS

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

2 раза в день в течение 2–4 нед. по результатам динамического наблюдения. Также рекомендовано заменить КОК с 20 мкг этинилэстрадиола на 30 мкг ЭЭ под контролем гемостаза.

На фоне приема пробиотика оценен промежуточный результат бактериологического исследования через 3 недели приема препарата, после данных которого решено продлить терапию Вагилаком до 4 недель.

На фоне проводимой терапии пациентка проявила высокую приверженность к терапии, поскольку улучшилось состояние слизистой влагалища, исчезли сухость, дискомфорт при половых контактах.

Последнее бактериологическое исследование в данном наблюдении проведено через 1 мес. после окончания приема Вагилака. Отмечен рост лактобацилл до 10^7 .

В заключение хотелось бы отметить, что оральный пробиотик на основе штаммов *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 успешно используется для лечения вагинальных дисбиозов, в частности бактериального вагино-

за, как в качестве монотерапии, так и в комплексе с другими лекарственными средствами. Вагилак позволяет снять симптомы инфекции, подавить рост патогенной и условно-патогенной флоры, добиться улучшения общего самочувствия пациенток и значительно (почти на 80%) снизить количество рецидивов заболевания. Также препарат показан для лечения и профилактики дисбиозов влагалища, спровоцированных приемом антибактериальных и других лекарственных средств, дисбиозов, развившихся на фоне использования различных средств контрацепции и нерациональной интимной гигиены, в период перименопаузы, возможен прием по показаниям у беременных и кормящих женщин. Используется при подготовке к плановым гинекологическим операциям, родам с целью профилактики осложнений послеоперационного и послеродового периодов. Регулярный прием пробиотика позволяет быстро нормализовать микрофлору влагалища и снизить риск развития инфекций мочеполовой системы естественным и безопасным путем. 

Поступила/Received 1.07.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тихомиров А.Л., Манухин И.Б. и соавт. *Бактериальный вагиноз*: Учеб. пособие. М., 2017. 49 с. [Tikhomirov A.L., Manukhin I.B. et al. Bacterial vaginosis: a study guide. М., 2017. 49 p.] (In Russ).
2. Gordon J.I., Klaenhammer T.R. A rendezvous with our microbes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4513–4515.
3. Eckert L.O., Moore D.E., Patton D.L. et al. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2003;11:11–17.
4. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;369:1961–1971.
5. Austin M.N., Beigi R.H., Meyn L.A., Hillier S.L. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. *J. Clin. Microbiol*. 2005;43:4492–4497.
6. Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis*. 2006;193:1478–1486.
7. Sullivan A., Edlund C. & Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet infect. Dis*. 2001;1:101–114.
8. Beerepoot M., ter Riet G., Nys S., et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):704–712.
9. Ibnou-Zekri N., Blum S., Schiffrin E.J., von der Weid W.T. Divergent patterns of colonization and immune response elicited from two intestinal Lactobacillus strains that display similar properties in vitro. *Infect. Immun*. 2003;71:428–436.
10. Naidu A.S., Bidlack W.R., Clemens R.A. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 1999;39:13–26.
11. Silva M., Jacobus N.V., Deneke C., Gorbach S.L. Antimicrobial substance from a human Lactobacillus strain. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1987;31:1231–1233.
12. Strom K., Sjogren J., Broberg A., Schnurer J. Lactobacillus plantarum MiLAB 393 produces the antifungal cyclic dipeptides cyclo(L-Phe-L-Pro) and cyclo(L-Phe-trans-4-OH-L-Pro) and 3-phenyllactic acid. *Appl. Environ. Microbiol*. 2002;68:4322–4327.
13. Pothoulakis C., Kelly C.P., Joshi M.A., Gao N., O'Keane C.J., Castagliuolo I. et al. Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology*. 1993;104:1108–1015.
14. Wilson K.H., Perini F. Role of competition for nutrients in suppression of Clostridium difficile by the colonic microflora. *Infect. Immun*. 1988;56:2610–2614.
15. Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett. Appl. Microbiol*. 2007;45:454–460.
16. de Vrese M., Winkler P., Rautenberg P., Harder T., Noah C., Laue C. et al. Effect of Lactobacillus gasserii PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin. Nutr*. 2005;24:481–491.
17. Winkler P., de Vrese M., Laue C., Schrezenmeier J. Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2005;43:318–326.
18. Reid G., Jass J., Sebulsky M.T., McCormick J.K. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin. Microbiol. Rev*. 2003;16:658–672.
19. Matsuzaki T., Yamazaki R., Hashimoto S., Yokokura T. The effect of oral feeding of Lactobacillus casei strain Shirota on immunoglobulin E production in mice. *J. Dairy Sci*. 1998;81:48–53.
20. Matsuzaki T., Chin J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunol. Cell Biol*. 2000;78:67–73.
21. Madsen K., Cornish A., Soper P. et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001;121:580–591.
22. Chiang B.L., Sheih Y.H., Wang L.H., Liao C.K., Gill H.S. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (Bifidobacterium lactis HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2000;54:849–855.
23. Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L., Gopal P.K. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic Bifidobacterium lactis HN019. *Am. J. Clin. Nutr*. 2001;74:833–839.
24. Cross M.L., Mortensen R.R., Kudsk J., Gill H.S. Dietary intake of Lactobacillus rhamnosus HN001 enhances production of both Th1 and Th2 cytokines in antigen-primed mice. *Med. Microbiol. Immunol. (Berl)*. 2002;191:49–53.
25. Donders G.G. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(5):645–657. [PMID: 24579850].
26. Vujic G. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study Goran. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2013;168(1):75–79. [PMID: 23395559].
27. Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H.F., Sandai D. and Than L.T.L. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis – causing Candida glabrata isolates. *J. Appl. Microbiol*. 2015;118(5):1180–1190.
28. Mezzasalma V., Manfrini E., Ferri E., Boccardo M., Di Gennaro P., Schiano I., Michelotti A., Labra M. Orally administered multispecies probiotic formulations to prevent urogenital infections: a randomized placebo-controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(1):163–172.