

# ПРОБИОТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ



Проблема кишечного дисбиоза, существующая в клинической медицине уже около 100 лет, не утратила своей актуальности и в третьем тысячелетии, хотя стала еще более дискуссионной. Несмотря на огромные успехи, достигнутые в изучении аутофлоры человека и доказывающие значимость "дружественных" микробиоценозов в поддержании здоровья как каждого индивидуума, так и человеческой популяции в целом, многие вопросы, особенно клинического характера остаются спорными. В частности отсутствует единое мнение в отношении причинно-следственных связей между микробиологическими нарушениями в различных биотопах и развитием других заболеваний, не разработаны корректные и доступные для клинических лабораторий экспресс-методы оценки степени дисбиотических расстройств, существуют серьезные разногласия в плане средств, методов и схем эффективной коррекции дисбиоза, сочетающегося с различными заболеваниями. Это значительно затрудняет клиническую оценку количественных и качественных изменений в аутофлоре и их нормализацию.

Вместе с тем, уже невозможно отрицать, что практически любое патологическое изменение в организме сопровождается дисбиотическими нарушениями, которые, в свою очередь, всегда ассоциированы с развитием или углублением иммунодефицита. Очевидно, что основное заболевание и протекаемые на его фоне микробиологические и иммунные нарушения необходимо рассматривать как элементы единой патологии, требующей комплексной этиопатогенетической терапии.

В сложившейся дискуссионной ситуации следует с равной осторожностью подходить как к безапелляционным выводам многих клиницистов об исключительной вторичности дисбиоза и способности его самокупироваться при лечении основной патологии, сопряженной с изменениями в эндомикробиологии, так и с неопределенным использованием отдельными практикующими врачами, особенно педиатрами, термина "дисбактериоз кишечника" в качестве основного диагноза при любых невыясненных причинах дисфункций пищеварительного канала.

Остается недостаточно изученным, хотя представляется чрезвычайно интересным и важным, процесс первичного формирования микробиологической системы у новорожденных, его взаимосвязь со здоровьем матери, перинатальными инфекциями, приемом лекарственных средств, характером вскармливания и др. Данная проблема заслуживает особого внимания, поскольку неонатальный период имеет огромное значение в формировании микробиологического здоровья ребенка и его поддержания в дальнейшей жизни.

Следует также отметить, что широко обсуждаемую в последние годы концепцию микробной экологии человека нельзя ограничивать вопросами симбиоза человеческого организма с кишечной аутофлорой. Несмотря на то что кишечник является основным резервуаром эндогенных микробных сообществ, невозможно недооценивать значимость популяции, заселяющих другие нестерильные полости и кожные покровы человека. В количественном отношении эти микроорганизмы составляют до 40% общей концентрации аутофлоры и выполняют широкий спектр важных локальных и системных функций, играющих значительную роль в поддержании здоровья хозяина.

Учитывая все более возрастающий интерес к проблеме дисбиоза, противоречивость взглядов на данную проблему как среди практических врачей, так и среди ученых, а также принимая во внимание тесную взаимосвязь микробиологического состояния организма женщины с ее репродуктивным здоровьем редакция журнала совместно с компанией "Пролисок" - разработчиком и производителем бакпрепаратов предлагает читателям журнала принять участие в дискуссии на тему "Пробиотики в современной медицине".

# Микроэкологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию

**Б.М.Венцовский, В.А.Товстановская, Д.С.Янковский, Г.С.Дымент**  
 Национальный медицинский университет, кафедра гинекологии №1  
 Компания "О.Д. Пролисок"

**И**нфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов в течение многих лет представляют серьезную проблему. Несмотря на постоянное пополнение арсенала эффективных противомикробных лекарственных средств, частота данной группы заболеваний не имеет тенденции к снижению. Одной из причин сложившейся ситуации является недостаточное внимание к эндоэкологическим факторам, которые могут играть ключевую роль в возникновении, поддержании или купировании патологического процесса.

Сформировавшийся в процессе эволюции специфический симбиоз человеческого организма с определенными группами микроорганизмов, заселившими нестерильные полости и кожные покровы тела человека, преобразовался в ходе филогенеза в единую микроэкологическую систему, гармонично функционирующую в пользу обеих составляющих симбиоза.

Нормальная аутофлора человека, представляющая собой специфический жизненно важный орган, выполняет чрезвычайно широкий спектр защитных, метаболических, регуляторных и других функций [1, 2, 14, 15, 19, 20].

Учитывая наиболее высокую плотность микробных популяций в толстой кишке (около 60 % аутофлоры человека), большинство исследований в области микроэкологии посвящено изучению микробиоценозов пищеварительного канала, установлению причин развития кишечного дисбиоза и его коррекции. Вместе с тем, признавая ключевую роль биотопа толстой кишки в поддержании или нарушении общего микроэкологического гомеостаза человеческого организма, нельзя не учитывать значимость микробных популяций, заселяющих другие биотопы, в первую очередь кожные покровы, ротовую часть, вагинальный отдел мочеполовой систем. Бесспорным является также существование тесной связи между функционированием локальных микроэкосистем как между собой, так и с организмом хозяина, неотъемлемой частью которого они являются. Сложные и разнообразные механизмы регуляции, которые лежат в основе этой связи, обеспечивают гармоничную деятельность общей микроэкологической системы и ее отдельных звеньев.

В женском организме одним из важных микроэкологических локусов, играющих значительную роль в поддержании в физиологической норме всего организма в частности репродуктивных путей является вагинальный биотоп, в котором проживает около 10 % женской аутофлоры. Состав и свойства влагалищного микробиоценоза (табл.1) находятся в динамическом равновесии с общебиологическими особенностями данного биотопа. Они в значительной степени взаимосвязаны с анатомическим строением влагалища, гистологической структурой его слизистой оболочки, спецификой локального кровообращения, лимфотока и иннервации, биологическими и химическими характеристиками влагалищного секрета, состоянием иммунной и эндокринной систем, общей микробиоты организма, а также экзогенными воздействиями на организм женщины [9].

Несмотря на многовидовой микробный состав влагалищной микрофлоры основное место в нем занимают молочнокислые бактерии (до 97 % общего количества микроорганизмов). Количество остальных многочисленных представителей влагалищного биоценоза в норме не превышает 3-4 %. Доминирующее положение лактофлоры в вагинальной полости здоровой женщины репродуктивного возраста обусловлено высокими, эволюционно сформировавшимися адаптационными механизмами этих бактерий, позволяющими им активно развиваться в вагинальной среде и адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические связи, успешно конкурируя при этом с факультативной и транзиторной микрофлорой.

С момента первого описания в 1892 г. А. Дедерлейном лактобактерий как преобладающего микроба нормального влагалищного биоценоза [1, 9], их значимость в поддержании колонизационной резистентности женского мочеполовых путей и до настоящего времени остается неоспоримой. Известно также, что первыми признаками вагинальных дисбиотических нарушений является снижение концентрации лактофлоры или потеря ею биологических свойств.

Таблица 1

Нормальный состав вагинального нормобиоценоза женщин репродуктивного возраста

Группа микроорганизмов	Количество клеток в 1 мл секрета
<b>Анаэробная</b>	<b>Микрофлора</b>
Lactobacillus	10 <sup>8-10<sup>9</sup></sup>
Bifidobacterium	10 <sup>5-10<sup>7</sup></sup>
Propionibacterium	10 <sup>4-10<sup>6</sup></sup>
Eubacterium	Не более 10 <sup>3</sup>
Clostridium	Не более 10 <sup>3</sup>
Bacteroides	Не более 10 <sup>3</sup>
Peptococcus	Не более 10 <sup>3</sup>
Peptostreptococcus	10 <sup>3-10<sup>4</sup></sup>
Veillonella	Не более 10 <sup>3</sup>
Аэробная и факультативно-анаэробная	<b>Микрофлора</b>
Corynebacterium	Не более 10 <sup>3</sup>
Staphylococcus	10 <sup>3-10<sup>4</sup></sup>
Streptococcus	10 <sup>4-10<sup>5</sup></sup>
Escherichia	10 <sup>3-10<sup>4</sup></sup>
Klebsiella	Не более 10 <sup>3</sup>

Основное место среди индигенных лактобактерий влагалища занимает род *Lactobacillus*. Из данного биотопа наиболее часто выделяют представители видов: *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. brevis* и *L. jensenii*. Во влагалище здоровой женщины обычно имеется одновременно несколько видов лактобацилл, что способствует расширению спектра защитных биологических свойств биоценоза. Кроме того, что у здоровых женщин лактобациллы являются доминирующей микрофлорой не только влагалища, но и уретры, что предохраняет нижние отделы мочеполовых путей от колонизации уропатогенами и их восходящей транслокации [ 9].

За счет способности активно размножаться в вагинальном секрете, адгезировать на поверхности эпителиоцитов, ферментировать гликоген с накоплением органических кислот, синтезировать водород пероксид, лизоцим бактериоцины, стимулировать местный иммунитет, данная группа молочнокислых бактерий в процессе эволюции оказалась наиболее приспособленной к колонизации влагалища и активного вытеснения из него других микроорганизмов. Об этом свидетельствует высокая концентрация лактобацилл в вагинальном секрете (до 10<sup>9</sup> КОЕ/мл ).

Важным симбионтом лактобацилл является еще одна группа лактобактерий - рода *Bifidobacterium*. Принадлежность этих уникальных микроорганизмов к вагинальным лактобактериям (группа Дедерлейна) была установлена позднее, чем *Lactobacillus*. Возможно, это обусловлено сложностью лабораторного культивирования бифидофлоры в связи с ее строгой анаэробностью, а также меньшей ее концентрацией во влагалищном биотопе (до 10<sup>7</sup> КОЕ/мл ). Однако во время беременности и особенно в предродовом периоде популяционный уровень бифидобактерий во влагалищном биоценозе резко возрастает, что связано с эволюционно сформировавшейся функцией бифидофлоры матери, как наиболее важного фактора защиты организма новорожденного от колонизации его потенциальными патогенами. Наиболее часто в вагинальной экосистеме встречаются следующие виды: *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve* и *B. adolescentis* [10]. Бифидобактерии так же, как и лактобациллы способны сбраживать гликоген с образованием органических кислот, адгезировать на эпителии, синтезировать антимикробные метаболиты, стимулировать местный иммунитет. Установлено, что вагинальные бифидобактерии эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, грибов и других условно-патогенных микроорганизмов [9].

Помимо лактофлоры ценным защитным компонентом вагинального микробиоценоза являются пропионовокислые бактерии, которые также следует отнести к группе Дедерлейна. Эти грамположительные аспорогенные анаэробы активно сбраживают гликоген с образованием пропионовой и уксусной кислот, эффективно подавляющих рост потенциальных патогенов. Кроме того, пропионибактерии обладают антиоксидантными, антимуtagenными, антиканцерогенными, иммуностимулирующими и витаминсинтезирующими свойствами.

Таким образом, основу индигенной защитной микрофлоры вагинального биотопа составляют гликогенсбраживающие бактерии рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium*. Помимо формирования в вагинальном биотопе условий, неблагоприятных для размножения условно-патогенной флоры, эти микроорганизмы способны стимулировать иммунитет и синтезировать метаболиты, улучшающие трофику эпителия мочеполовых путей и активизирующие процессы обновления эпителиальной ткани. К числу биологически активных метаболитов индигенной флоры относят витамины, аминокислоты, органические кислоты, полисахариды и др. Индигенные бактерии способствуют оздоровлению женской половой сферы и за счет освобождения ее от мутагенов, канцерогенов, токсинов, оксидантов и вредных ферментов.

Предположительно нормальная флора влагалища принимает участие и в противовирусной защите данного биотопа. За счет механизма молекулярной мимикрии адгезированные на эпителии индигенные бактерии могут приобретать у эпителиальных клеток рецепторы, комплементарные вирусным лигандам, и в результате сорбировать на своей поверхности вирусные частицы и выводить их из половых путей.

Помимо индигенной (облигатной микрофлоры) во влагалище всегда присутствуют факультативные микроорганизмы, популяционный уровень которых в норме не превышает 3 - 4 %, хотя их видовой состав достаточно разнообразен (до 20 видов). Все эти микроорганизмы являются условно-патогенными и при снижении активности и популяционного уровня бактерий группы Дедерлейна, а также других факторов колонизационной резистентности женского организма могут вызывать различные заболевания (табл. 2).

Во влагалищном биотопе всегда присутствует в незначи-

Таблица 2

Заболевания, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами вагинальной микрофлоры

Микроорганизмы	Заболевания
<i>Peptostreptococcus</i> , <i>Clostridium</i>	Септический аборт, тубо-яичниковый абсцесс, эндометрит, послеоперационные инфекционные осложнения и др.
<i>Mobiluncus</i>	Бактериальный вагиноз, инфекционные процессы шейки матки, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды
<i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Veillonella</i>	Сепсис, послеоперационные и после родовые инфекционные осложнения, перитонит, оофорит, сальпингит, бактериальный вагиноз
<i>Gardnerella</i>	Бактериальный вагиноз
<i>Corynebacterium</i>	Бактериальный вагиноз, инфекционные процессы мочеполовой системы
<i>Mycoplasma</i>	Бактериальный вагиноз, пиелонефрит, сальпингит, хориоамнионит, послеродовая лихорадка, выкидыши, преждевременный разрыв плодных оболочек
<i>Staphylococcus</i>	Бактериальный вагиноз, сепсис, мочеполовые инфекционные процессы различной локализации, синдром токсического шока
<i>Streptococcus</i> ( <i>S. faecium</i> , <i>A. viridans</i> , <i>S. agalactiae</i> и др.)	Бактериальный вагиноз, сепсис, перитонит, пиелонефрит, цистит, уретрит, оофорит, сальпингит, послеоперационные инфекционные осложнения, хориоамнионит, преждевременные роды
<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp.и др.)	Инфекционные процессы мочеполовых путей различной локализации, послеоперационные инфекционные осложнения, сепсис, перитонит, пиелонефрит, хориоамнионит, преждевременные роды, бактериальный вагиноз
<i>Candida</i>	Микозный вагинит

тельной концентрации транзиторная (случайная) микрофлора, среди которой встречаются и патогенные виды. Однако эти микроорганизмы могут вызывать инфекционный процесс только при глубоком нарушении состава и функций вагинального микробиоценоза и значительном угнетении иммунной системы макроорганизма.

Современный уровень знаний в области микрoэкологии и микробиологии позволяет заключить, что нормальное функционирование влагалищной микрoэкоcистемы является одним из наиболее мощных факторов, препятствующих развитию патологических изменений в женской мочеполовой сфере. Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что вагинальный микробиоценоз не является простой совокупностью микроорганизмов, случайно поселившихся во влагалище. Эта эволюционно сформировавшаяся сложная микробная популяция преобразовалась в процессе филогенеза в специфический многофункциональный микробный орган женского организма, находящийся не только в тесной симбиотической связи со структурными компонентами влагалища и другими биотопами микрoэкологической системы, но и с функциональной активностью мочеполовой системы, особенно ее иммунной и эндокринной функцией.

Одна из наиболее важных природных функций вагинальной экосистемы заключается в формировании микрoэкологического здоровья новорожденных и человеческой популяции в целом. Первыми микроорганизмами, контаминирующими плод после стерильного внутриутробного развития, является микрофлора родовых путей матери. Ранее состояние вагинального биоценоза рожениц в основном рассматривалось как основной фактор, воздействующий на процесс заселения физиологичной микрофлорой кишечника ребенка. Однако значимость вагинальной материнской микрофлоры для формирования здоровья ребенка намного шире. При естественном течении родов происходит гарантированная контаминация вагинальными микроорганизмами не только пищеварительного канала, но и ротовой полости, верхних дыхательных путей, кожных покровов, мочеполовых путей. Микрофлора здоровой роженицы рационально дополняет несовершенные защитные факторы новорожденного и предупреждает колонизацию агрессивной микрофлорой не только естественных биотопов, но и стерильных органов и систем.

Характерно, что формирование вагинального биоценоза начинается сразу же после рождения девочки. Уже к концу первых суток после рождения стерильное влагалище новорожденной заселяется материнской вагинальной микрофлорой. При этом наряду с индигенными бактериями из группы Дедерлейна обнаруживаются условно-патогенные микроорганизмы, концентрация которых зависит от микрoэкологии родовых путей матери. У здоровых новорожденных очень быстро во влагалищной экосистеме начинает преобладать лактофлора. Это во многом обусловлено интранатальной передачей активных индигенных бактерий от роженицы и наличием в организме ребенка эстрогенов, полученных через плацентарную и индуцирующих синтез вагинальным эпителием гликогена, который, в свою очередь стимулирует рост бактерий группы Дедерлейна. Пролиферация гликогенсбраживающих бактерий, сопровождающаяся накоплением органических кислот, приводит к снижению рН вагинального секрета до 4,4 - 4,6, что сдерживает размножение кислотоустойчивых условно-патогенных микроорганизмов [1, 4, 9]. То есть в неонатальном периоде развития ребенка его вагинальный биотоп по своим свойствам значительно приближен к влагалищной экосистеме здоровых взрослых женщин. Этот период продолжается в течение 3 - 4 недель и является есте-

ственно сформированным механизмом своеобразной защиты мочеполовых путей ребенка от колонизации его потенциальными патогенами в период наибольшей чувствительности к неблагоприятным экзoмикрoэкологическим факторам.

Несмотря на то что в дальнейшем микрофлора влагалища претерпевает закономерные изменения на разных этапах жизни, микрoэкологические основы репродуктивного здоровья, заложенные в период новорожденности, играют существенную роль в его поддержании на протяжении всей дальнейшей жизни женщины.

Через 3 - 4 недели после рождения материнские эстрогены почти полностью исчезают из организма девочки, концентрация гликогена во влагалище также снижается, в результате чего рН влагалищного секрета повышается до нейтральной и слабощелочной реакции. Общее количество микроорганизмов во влагалище значительно снижается, и со второго месяца жизни до начала пубертатного периода микроорганизмы во влагалище здоровых девочек обнаруживаются лишь в незначительных концентрациях.

С момента активизации функции яичников в связи с накоплением в организме девушек собственных эстрогенов, наблюдается утолщение слоя вагинального эпителия и увеличение в нем концентрации гликогена. С этого времени бактерии группы Дедерлейна вновь приобретают доминирующее положение и сохраняют его во время всего репродуктивного возраста здоровой женщины. Эстрогензависимый механизм регуляции микрoэкологического состояния во влагалище приводит к изменению условий существования различных групп микроорганизмов в разные фазы менструального цикла. Особенно высокий риск дисбиотических нарушений наблюдается во время менструации, когда влагалищный секрет застывает, а концентрация гликогена снижается, что отрицательно сказывается на количестве и активности индигенной флоры [9].

Наиболее благоприятные условия для поддержания высокого уровня активной индигенной флоры влагалища наблюдается во время беременности. Значительное увеличение в эпителии концентрации гликогена способствует интенсивному развитию бактерий группы Дедерлейна. По имеющимся данным, особо благоприятная микрoэкологическая ситуация у здоровых беременных женщин наблюдается с третьего триместра беременности. При этом заметно снижается количество потенциальных патогенов и возрастает концентрация лактобацилл и бифидобактерий. Характерно, что уровень бифидофлоры повышается не только в вагинальном биотопе, но и в других микрoэкоcистемах (пищеварительном канале, в частности в ротовой полости, кожных покровах, особенно в области молочных желез). Микрoэкологические изменения, происходящие у здоровых женщин во время беременности, являются одним из важнейших естественно сформировавшихся факторов защиты плода от перинатальной инфекции.

В послеродовом периоде, особенно первые 4 - 5 недель после родов, защитные свойства вагинальной микрoэкоcистемы минимальны. Это связано с травмированием родового канала, снижением уровня эстрогенов, уменьшением концентрации гликогена и др. Обычно в этот период на фоне снижения концентрации клеток бактерий Дедерлейна увеличивается уровень бактериоидов, эшерихий, энтерококков и других потенциальных патогенов. Такие нарушения представляют высокий риск развития послеродовых инфекционных осложнений. У здоровых женщин послеродовые микрoэкологические нарушения в половых путях имеют преходящий характер и обычно восстанавливаются к шестой неделе послеродового периода.

Стабильные изменения во влагалищном биотопе наступа-

ют в постменопаузном периоде. Происходящие в этом периоде возрастные гормональные и метаболические перестройки приводят к значительным морфологическим, функциональным и биохимическим изменениям в половых путях. Влагалищная среда становится нейтральной или слабощелочной, снижается концентрация гликогена, создаются неблагоприятные условия для развития индигенной микрофлоры. На фоне снижения общего уровня микроорганизмов начинает доминировать условно-патогенная флора, количество которой контролируется собственными защитными механизмами организма женщины.

Таким образом существует целый ряд эндогенных факторов, прямо или косвенно влияющих на состав влагалищной микрофлоры в женском организме. В норме эти факторы компенсируются естественными защитными механизмами и состав влагалищного биоценоза является относительно постоянным во время всего репродуктивного периода жизни. Однако при пониженной резистентности организма в различные, зависящие от гормональных или метаболических изменений, периоды жизни женщины возможно развитие глубоких микробиологических расстройств половых путей, которые могут послужить причиной вторичных серьезных патологических изменений.

Большое влияние на состав и функции вагинальной микроэкологии оказывают и многие экзогенные факторы, наиболее опасными из которых является неадекватное применение лекарственных средств, в частности антибактериальных, гормональных, иммунодепрессивных препаратов, цитостатиков, лучевой терапии, противозачаточных средств.

Проблема рациональной антибиотикотерапии гинекологических больных остается одной из самых сложных в клинической медицине. В современных условиях этиология практически всех инфекционных заболеваний половых органов характеризуется наличием смешанной флоры. Даже в случае экзогенной мочеполовой инфекции, обусловленной конкретным патогенным микробом, к нему очень быстро присоединяется эндогенная условно-патогенная флора нижних отделов половых путей, отличающаяся большой разнообразностью.

Это вызывает необходимость использования комбинации антибактериальных препаратов, активных в отношении широкого спектра возбудителей анаэробных и аэробных бактериальных инфекций, а также противомикозные и противовирусные средства. Массивная антимикробная терапия не только вызывает глубокие микробиологические нарушения во всем организме, в том числе и в вагинальном биотопе, лишая мочеполовую систему естественной колонизационной резистентности, но и способствует формированию мультирезистентных популяций условно-патогенных микроорганизмов, а также искусственной селекции новых патогенов, которые все чаще вовлекаются в развитие инфекционно-воспалительных процессов.

Особенностью антибактериальной терапии гинекологических больных является ее антианаэробная направленность, поскольку именно анаэробы имеют наибольшее этиологическое значение в развитии большинства гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе послеоперационных инфекционных осложнений. Однако следует учитывать, что любое гинекологическое заболевание протекает в ассоциации с вагинальным дисбиозом, а интенсивная антибактериальная терапия с прессингом на анаэробную флору значительно усложняет дисбиотические расстройства не только во влагалище, но и в других биотопах организма. Таким образом в организме происходит искусственное формирование резервуаров условно-патогенной флоры с множественной антибиотикорезистентностью. Особую опасность представляет пролиферация мультирезистентных *E. coli* и *S. faecium*. Эти микроорганизмы являются постоянными обитателями различных экосистем организма, в том числе вагинального биотопа и, кроме того, обладают способностью быстро приобретать устойчивость ко многим антибактериальным препаратам и передавать ее другим бактериям. Как эшерихии, так и энтерококки являются одним из наиболее распространенных участников развития анаэробно-аэробных микст-инфекций. Являясь факультативными аэробами, они способны эффективно стимулировать рост облигатно-анаэробных патогенов, усиливая их вирулентный потенциал. Значительную опасность в гинекологии в связи с быстрым

Таблица 3

Наиболее распространенные побочные действия антибактериальной  
Терапии Характер побочного действия

Микроорганизмы	Заболевания	Заболевания
Аллергические реакции	Анафилактический шок, ангионевротический отек гортани	Кожный зуд, крапивница, астматический приступ, ринит, глоссит, конъюнктивит, эозинофилия
Токсические реакции	Токсическое действие на кроветворную систему (агранулоцитоз, апластическая анемия), канцерогенное действие, тератогенное действие на плод	Поражение вестибулярного и слухового аппарата, почек, периферической нервной системы, нарушение функций органов пищеварения, угнетение иммунной системы
Реакции, связанные с непосредственным воздействием на нормофлору	Генерализованный кандидоз, сепсис и септикопиемия различной этиологии, вторичная пневмония и менингит, псевдомембранозный колит, гемолитико-уремический синдром	Дисбиоз в различных биотопах

приобретением антибиотикорезистентности и повышением патогенного потенциала представляют и другие аэробные представители факультативной и транзитной флоры вагинального биоценоза, в частности бактерии родов *Staphylococcus*, *Streptococcus* (группа В), *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* и др. Следует отметить, что нерациональное применение антибактериальной терапии помимо угнетения индигенной микрофлоры, вызывает целый ряд других побочных воздействий на организм женщины, некоторые из которых представляют опасность для ее жизни (табл. 3).

Таким образом, традиционная этиотропная терапия к сожалению еще не всегда учитывает тесную связь между развитием инфекционно-воспалительных заболеваний в женской репродуктивной системе и вагинальными микробиологическими нарушениями, значительно снижающими колонизационную резистентность мочеполовых путей и способствующими формированию эндогенного источника высоковирулентных инфекционных агентов. В лечении гинекологических больных требуется комплексный подход, нацеленный не только на снижение популяционного уровня возбудителя заболевания, но и на восстановление нарушенной микробиологической системы, причем не только в вагинальном биотопе, но и во всех других микробиосистемах женского организма, особенно в пищеварительном канале, микрофлора которого наиболее тесно связана с влагалищным биоценозом. Анатомическая особенность расположения влагалища и заднего прохода обеспечивает высокую частоту обмена микроорганизмами между кишками и мочеполовыми путями. Так при дисбиозах в вагинальном биотопе в нем всегда резко возрастает концентрация кишечных микроорганизмов, чаще всего рода *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella*, *Escherichia*, *Enterococcus* и др. Причем одновременно и в кишечном и в вагинальном биотопах заметно снижается популяционный уровень индигенных сахаролитических бактерий рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Propionibacterium*. Даже такие микроорганизмы, как *Mobiluncus*, *Gardnerella* и *Mycoplasma hominis*, которые ранее считались исключительно вагинально-дисбиотической флорой, достаточно часто выделяются из кишок не только у женщин, но также у мужчин и детей. Это еще раз подтверждает взаимосвязь дисбиотических процессов в различных биотопах и необходимость разработки и внедрения в клиническую практику комплексных методов лечения гинекологических больных с обязательной коррекцией микробиологических нарушений в различных биотопах.

В последние годы в гинекологической практике все чаще начали использовать пробиотики, особенно при бактериальном вагинозе. Это препараты, содержащие живые клетки физиологичной для человека микрофлоры, способной оздоравливать индигенные микробиоценозы. Пробиотики (эубиотики), появившиеся в отечественной клинической медицине еще в 70-х годах прошлого столетия (Бифидумбактерин, Колибактерин, Лактобактерин, Бификол), предназначались для коррекции состава и свойств кишечной микрофлоры, особенно у детей. В последние годы перечень пробиотиков значительно возрос и многие из них рекомендуются без должного обоснования для применения не только при кишечных заболеваниях, но и акушерско-гинекологических. Однако, несмотря на тесную взаимосвязь в женском организме между биоценозами кишечного и влагалищного биотопов, условия для жизнедеятельности микрофлоры в них значительно различаются. Поэтому далеко не каждый индигенный микроорганизм кишечной экосистемы, сможет сохранить свою жизнеспособность во влагалище, а тем более в нем функционировать, оказывая положительный эффект.

Особые опасения вызывает применение препаратов, содержащих микроорганизмы, не относящиеся к симбиотной микрофлоре человека или являющиеся условно-патогенными. Введение таких микроорганизмов в половые пути может вызывать усложнение дисбиоза за счет дополнительных нарушений в естественном равновесном соотношении между компонентами нормальной флоры и развитие микробиологических осложнений в организме, что особенно опасно для беременных женщин. Поэтому наиболее важным требованием к составу вагинальных пробиотиков является использование только тех видов микроорганизмов, которые относятся к бактериям группы Дедерлейна, являются наиболее физиологичными для организма женщины и не способны вызывать отрицательных побочных реакций.

Исходя из современных данных, касающихся особенностей мочеполовых путей, несложно понять причины недостаточной эффективности большинства пробиотиков, используемых в гинекологии. Ограничение состава препарата одним или несколькими штаммами пробиотической флоры не позволяет сконцентрировать в нем весь биологический потенциал, свойственный для многокомпонентного вагинального нормобиоценоза. Кроме того, большая часть известных пробиотиков предназначена для коррекции кишечного дисбиоза и не обладает свойствами, которые являются наиболее значимыми для вагинальной нормальной флоры, в частности для ее пролиферации во влагалищном биотопе. Это, в первую очередь способность активно сбраживать гликоген, продуцировать водорода пероксид и лизоцим, адгезировать на эпителии влагалища, угнетать рост широкого спектра потенциальных патогенов мочеполовых путей. Следует отметить, что большинство лактосодержащих пробиотиков, рекомендуемых для акушерско-гинекологических целей, при их местном применении активизируют рост дрожжеподобных грибов и вызывают риск развития или усложнения вульвовагинального микоза, получившего в последние годы широкое распространение. Это требует особой осторожности при выборе препарата для пробиотикотерапии гинекологических больных, особенно в период беременности. Вызывает сомнения и эффективность лиофилизированной формы пробиотиков, особенно при местном применении. Известно, что лиофилизированная микрофлора достаточно длительно восстанавливает свою активность (8 ч и более в зависимости от условий реактивации). Очевидно, что введение суспензии лиофилизированного пробиотика во влагалище, насыщенное большим количеством активных клеток вагинальной микрофлоры и ее антимикробных метаболитов, будет сопровождаться интенсивной гибелью вводимых бактерий и резким снижением их концентрации еще до начала восстановления жизнеспособности.

К сожалению при лечении женщин вагинальным дисбиозом очень редко учитывается тот факт, что нарушение в любом биотопе не протекает изолированно от других микробиосистем и, в первую очередь, сочетается с дисбиозом пищеварительного канала, являющегося основным резервуаром микрофлоры человеческого организма. Поэтому интравагинальная пробиотикотерапия никогда не приводит к стойкому клиническому эффекту без параллельной коррекции состава кишечного биоценоза.

В настоящее время в пробиотикотерапии гинекологических больных зарекомендовал себя мультипробиотик СИМБИТЕР-2, специально созданный для коррекции вагинальной микрофлоры с учетом наиболее важных биологических активностей нормобиоценоза. Препарат содержит 25 штаммов лечебных бактерий, выделенных из различных биотопов здоровых женщин репродуктивного возраста. Основу пробиотика составляют представители

родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium*, то есть наиболее физиологичные компоненты человеческой нормофлоры. СИМБИТЕР-2 активно ферментирует гликоген с накоплением органических кислот, поддерживающих реакцию среды pH вагинального секрета на физиологическом уровне; угнетает рост широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов; подавляет активность вредных, в том числе канцерогенных ферментов; разрушает токсичные субстанции; предупреждает транслокацию живых клеток потенциальных патогенов и их метаболитов во внутреннюю среду организма; синтезирует водород пероксид, лизоцим, бактериоцины; продуцирует витамины группы В, в том числе витамин В12; адгезирует на поверхности эпителиоцитов мочеполовых путей, защищая его от колонизации вредными микроорганизмами; синтезирует полисахариды, способствующие уплотнению защитной биопленки нормальной флоры и стимуляции иммунной системы.

СИМБИТЕР-2 - это "живая" форма пробиотика, которая не требует длительного времени для реактивации. В одной дозе препарата содержится  $(1-5) \times 10^{12}$  активных клеток пробиотических бактерий. Высококонцентрированная форма препарата способствует более эффективному процессу колонизации влагалищного биотопа активными бактериями группы Дедерлейна и элиминации из него условно-патогенной флоры. СИМБИТЕР-2 содержит пробиотические микроорганизмы, способные восстанавливать индигенную флору во всех биотопах эндомикроэкологической системы женщины. Поэтому пробиотик рационально использовать комплексно: перорально, интравагинально и ректально. Такой метод биотерапии, учитывающий тесную взаимосвязь между различными локальными экосистемами, позволяет достичь стойкого восстановления микроэкологического благополучия в организме и ликвидации всех очагов агрессивной микрофлоры.

Многокомпонентный состав, высококонцентрированная активная форма и широкий спектр биологических

свойств СИМБИТЕРА-2 позволяет его эффективно использовать в лечении акушерско-гинекологических заболеваний с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. В частности пробиотик успешно используют в соответствии с разработанными схемами в комплексной терапии больных с бактериальным вагинозом; микозным вульвовагинитом; инфекционными заболеваниями, передающимися половым путем; воспалительными заболеваниями органов малого таза (кольпитом, цервицитом, эндометритом, сальпингитом, оофоритом). Поскольку СИМБИТЕР-2 содержит только физиологичную микрофлору и полностью лишен способности оказывать отрицательные воздействия, целесообразно его широко применять в акушерстве. Высокая витаминосинтезирующая активность пробиотика, особенно в отношении витамина В12, позволяет рекомендовать применение препарата для лечения и профилактики анемии беременных. Его также используют при пиелонефрите беременных, хориамнионите при преждевременном излитии околоплодных вод, санации влагалища перед родами, предупреждения послеродовых гнойно-септических осложнений, санации молочных желез и профилактики микроэкологических нарушений у новорожденных. Использование СИМБИТЕРА-2 в лечении гинекологических больных снижает риск развития послеоперационных инфекционных осложнений и ускоряет процесс реконвалесценции [4, 13].

В заключение следует отметить, что в связи с наблюдающимся в последние годы значительным прогрессом в расшифровке механизмов взаимодействий микробиоценозов различных экосистем с организмом-хозяином и в понимании значимости симбионтной нормальной флоры в поддержании здоровья человека, современные пробиотики на основе физиологичной женской микрофлоры должны широко внедряться в акушерско-гинекологическую практику, поскольку данная область медицины наиболее тесно связана с сохранением здоровья нации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // Акушерство и гинекология. - 1995. - №6. с.13-16.
2. Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1998. - №5. - с. 107-112.
3. Бухарин О.В., Константинова О.Д., Кремлева Е.А., Черкасов С.В. Характеристика вагинальной микрофлоры при внутриматочной контрацепции // Журн. Микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1999. - №4. - с.63-65.
4. Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Гуцуляк Р.В. и др. Применение пробиотиков в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии: Метод.реком. - К., 2001. - 28 с.
5. Герасимович Г.И., Титов Л.П., Коршикова Р.Л., Сафина М.Р. Бактериальный вагиноз // Украинский медицинский часопис. - 1998. - №3(5). - с. 107-112.
6. Журило А.А., Барбова Н.И., Недлинская Н.Н. Перспективы использования биологических бактериальных препаратов для коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника // Украинский химиотерапевтический журнал. - 1999. - №2. - с.43-50.
7. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье // Журнал акушерства и женских болезней. - 1999. - вып.2. - т.ХУ11. - с.71-78.
8. Кира Е.Ф., Берлев И.В., Молчанов О.Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища // Журнал акушерства и женских болезней. 1999. - вып.2. - т. ХLVII. - с. 8-11.
9. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. - Учебное пособие. - М., 1999. - 79 с.
10. Коршунов В.М., Гудиева З.А., Ефимов Б.А. и др. Изучение бифидофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1999. - №4. - с.74-78.
11. Константинова О.Д., Кремлева Е.А., Черкасов С.В., Чертков К.Л. Микрофлора репродуктивного тракта женщин при внутриматочных вмешательствах // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 2000. - №2. - с. 98-100.
12. Семенова Т.Б., Воробьев А.А., Енг А. И др. Характеристика микробиоценоза больных с неспецифическими гнойно-воспалительными процессами // Тез. Докл. - М., 1998. - с.190.
13. Тутченко Л.И., Отт В.Д., Марушко Т.Л. и др. Особливості формування системи мікробіоценозу у новонароджених та немовлят та шляхи його оптимізації // Журн. практичного лікаря. - 2001. - №5. - с.24-30.
14. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. - М., 1998. - т.1-3.
15. Barsch H., Ohshima H., Pignatally B. // Mutat. Res. - 1988/ - Vol.202. - p.307-324.
16. Baerheim A, Larsen E., Digraanes A // Scand. J. Primary Health Care. - 1994. - V.12. - p.239-243.
17. Hentges D.J., Human intestinal microflora in health and disease. New York: Academic Press. - 1983.
18. Kreutz C. Adherence properties of *Bacteroides vulgatus*, the preponderant colonic organism of adult humans. // Internation J. Med. Microbiol., Virol., Parasitol. Infect. Dis. - 1994. - 2(281). - p.225-234.
19. Mehta A, Talwalkar J., Shetty C.V. et al. Microbial flora of the vagina // Microecology and Therapy. - 1995. - 23. - p.1-7.
20. McGregor J.A., French J.I., Seo R. Premature of membranes and bacterial vaginosis // Amer. J. Obstet. Gyn. - 1993. - Vol.169. - № 2. - Pt.2. - p.463-466.