

ФГБУ Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и
младенчества» МЗ РФ

**Инновационные методы
коррекции микробиоценоза
влагилицца**

Доцент, к.м.н., ст.н.с. Кононова И.Н.

Екатеринбург, 2017

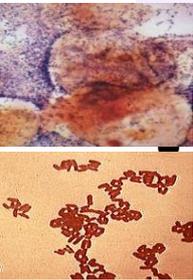
Микроэкология влагалища

непатогенные возбудители:

лактобактерии (150 видов) - Молочная кислота

Условно-патогенные микроорганизмы:

- *Генитальные микоплазмы* (*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*)
- *Анаэробные бактерии* (*Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium*, *Mobiluncas* spp., *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae* и другие)
- *Аэробные бактерии* (*Enterobacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*)
- Грибы рода *Candida*



Облигатно-патогенные возбудители:

- *Chlamydia trachomatis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Mycoplasma genitalium*
- *Trichomonas vaginalis*

Вирусы

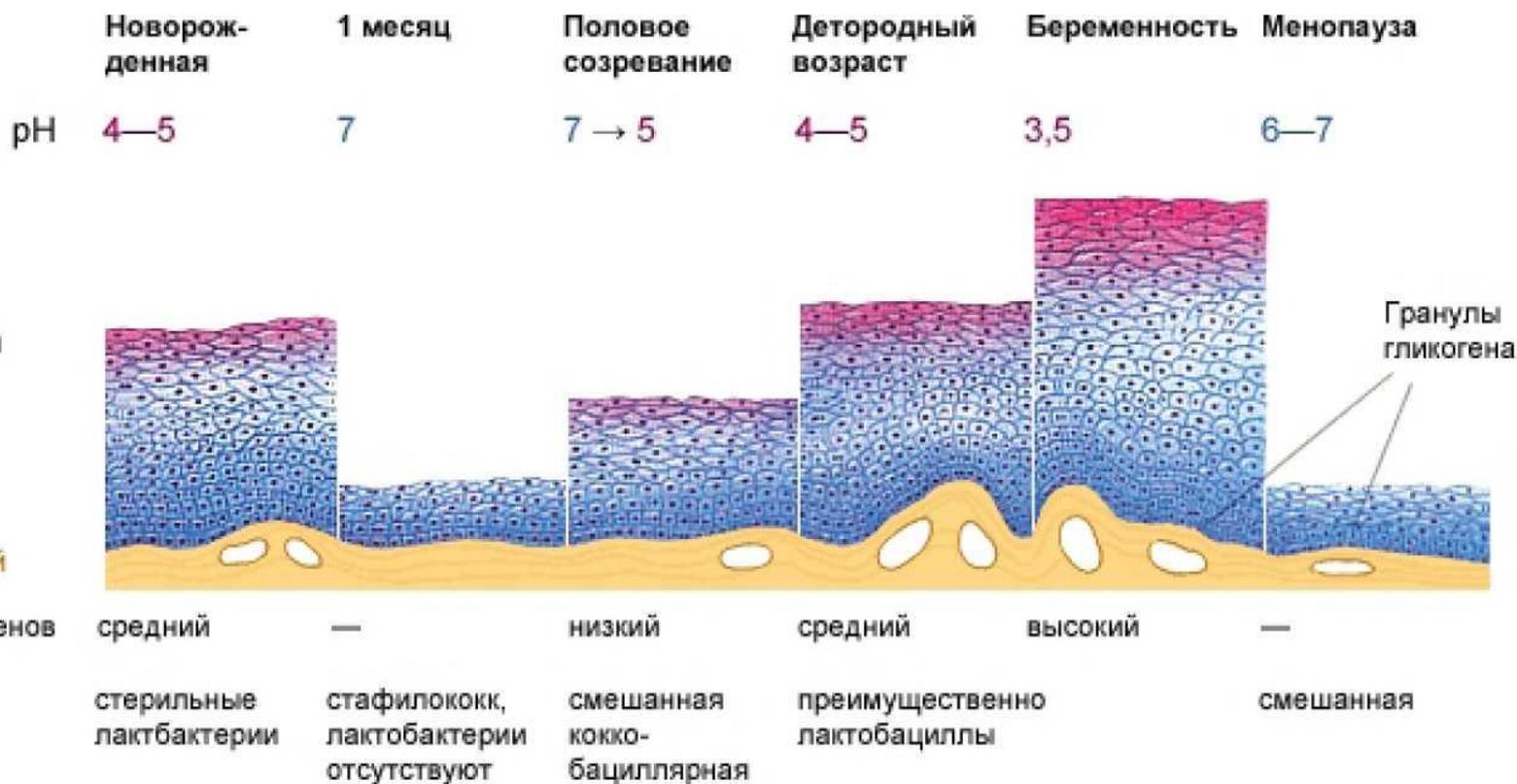
- Герпесвирусы (ВПГ 1 и 2 типов, ЦМВ)
- Вирус папилломы человека



Вагинальная экосистема



Циклические изменения в зависимости от возраста и физиологического состояния женщины



Ключевые научные открытия, изменившие представления о структуре и системе регуляции вагинального биотопа

Толл-подобные рецепторы (*Toll-like receptors*)

• Medzhitov R, Janeway C Jr. *Innate immune recognition: mechanisms and pathways. Immunol Rev. 2000;173:89-97*

Вагинальный микробиом (*vaginal microbiom*)

• K. Aagaard, J. Petrosino, W. Keitel, M. Watson, J. Katancik, N. Garcia, S. Patel, M. Cutting, T. Madden, H. Hamilton, E. Harris, D. Gevers, G. Simone, P. McInnes, J. Versalovic. *The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. The FASEB Journal, 2012.*

Микробные биопленки (*biofilms*)

• Davey, M. E., and O'Toole, A. G. (2000). *Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. Microbiol. Mol. Biol Rev. 64:847-867*

«Чувство кворума» бактерий (*quorum sensing*)

• Гинцбург А.Л., Ильина Т.С., Романова Ю.М. «Quorum sensing» или социальное поведение бактерий. *Журн. микробиол. 2003; 5: 86–93*

Новые бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом

• Zozaya-Hinchliffe M, Lillis R, Martin DH, Ferris MJ. 2010. *Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. J Clin Microbiol. 48(5):1812-9.*

Аутолактофлора

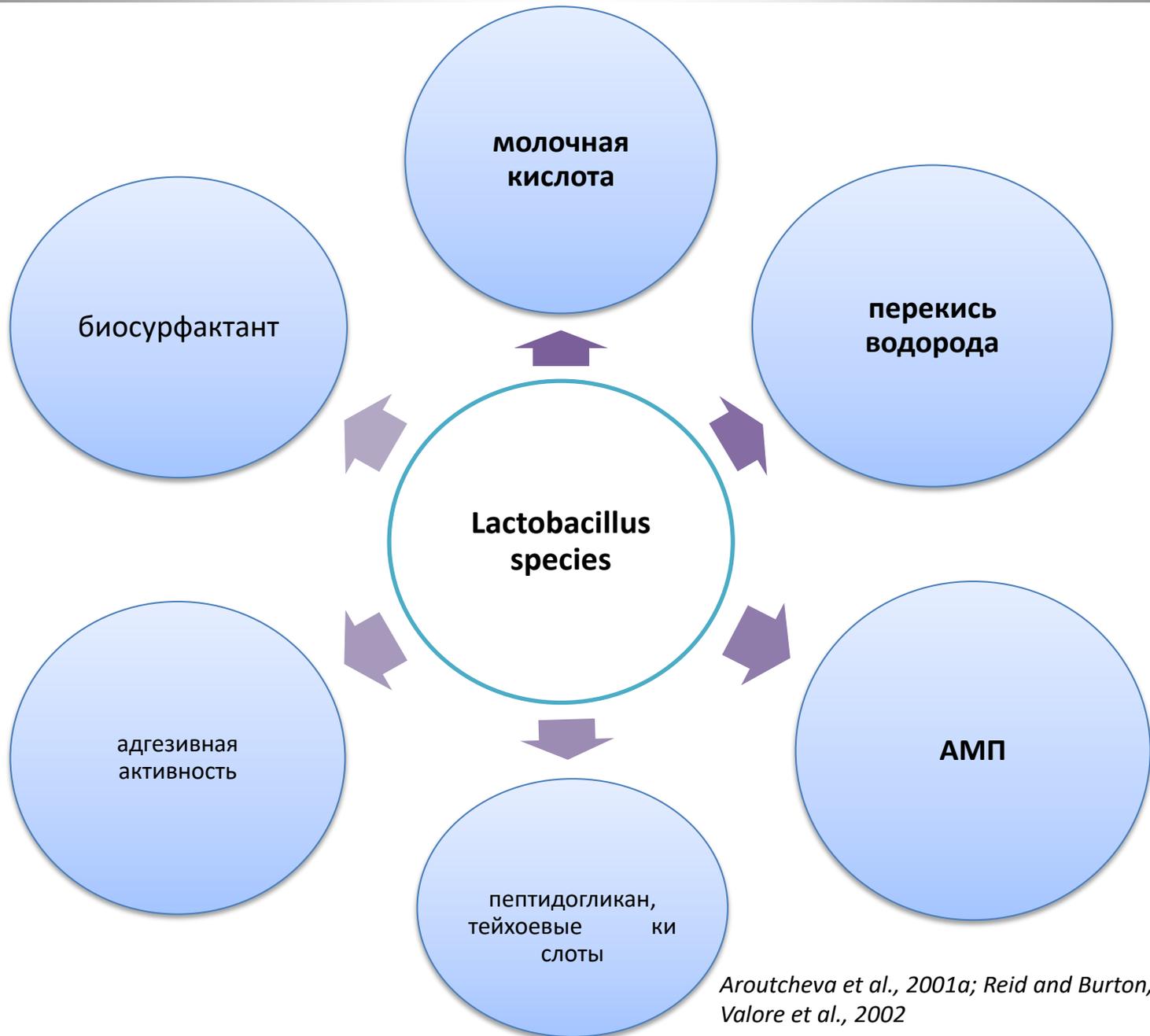
- детерминирована

- Генетически;
- Расовой принадлежностью
- Фенотипически (зависит от фазы цикла, состояния макроорганизма, инвазии микроорганизмов, гигиенических аспектов, гормонального статуса)

- поддерживается

-гликогеном из эпителиоцитов

РЕАЛИЗАЦИЯ ЗАЩИТНОЙ ФУНКЦИИ ЛАКТОФЛОРЫ



Aroutcheva et al., 2001a; Reid and Burton, 2002 and Valore et al., 2002

Медико-социальные детерминанты дисбиозов влагалища

- операции на органах малого таза и брюшной полости;
- Внутриматочные вмешательства (инструментальном прерывании беременности и выскабливании полости матки, введении ВМС, гистеросальпингографии и др.);
- Роды и выкидыши;
- Менструация;
- Иммунодефицитное состояние;
- Экстрагенитальная патология;
- Осложнения беременности, родов и послеродового периода



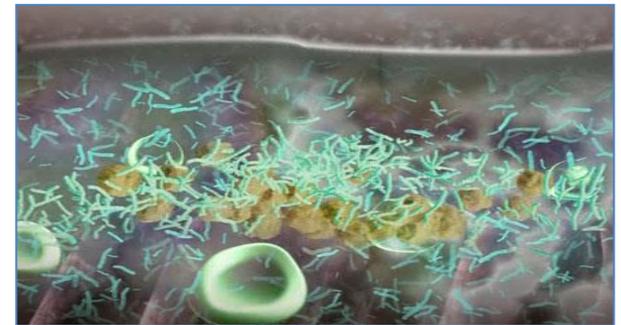
Медико-социальные детерминанты дисбиозов влагалища



- Отсутствие профилактики в группе риска
- Нарушения половой гигиены
- Хронические запоры
- Неадекватная реабилитация гинекологических больных
- Пренебрежение восстановлением анатомии тазового дна у рожавших женщин
- Самолечение
- Отсутствие дифференцированного подхода к терапии инфекционных заболеваний и коррекции дисбиотических состояний

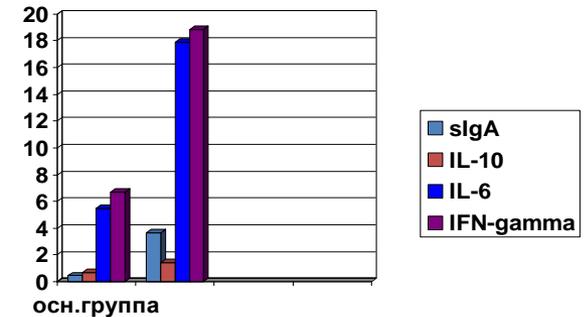
Патогенетические детерминанты дефицита МК

- Иммунные дисфункции на местном уровне;
- Активация персистирующих вирусных инфекций;
- Образование синдрома «пустого места» после антибактериальной терапии;
- Образование биопленок;
- **Гормонально-зависимые заболевания**



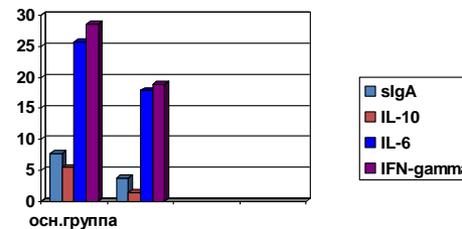
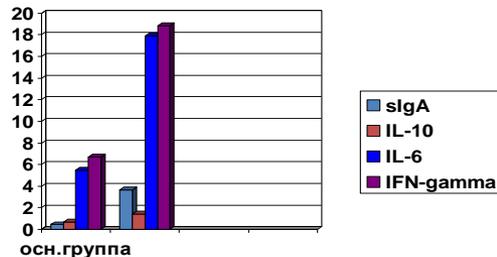
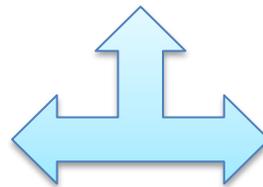
Цитокиновый профиль цервиковагинального содержимого

Иммунодефицит
различной степени



Образование
аутоиммунных
антител

Гипериммунный
ответ



Принципы восстановления цервиковагинальной экосистемы

При активации генитальных вирусных инфекций – противовирусная терапия

Уничтожение облигатных патогенных микроорганизмов

Подавление увеличенной когорты условно-патогенной флоры (зависит от состава, в 75% случаев - анаэробной)

Восстановление иммунного гомеостаза

Восстановление аутолактофлоры

Рекомендации CDC по лечению дисбиозов влагалища

- При **бактериальном вагинозе**: метронидазол, клиндамицин. Независимо от способа применения (*per os* или интравагинально) они обладают сходной эффективностью, однако **местные формы характеризуются меньшим числом побочных явлений**.
- При **кандидозном вульвовагините**: препараты азольного ряда как системного (флуконазол, итраконазол), так и местного действия (клотримазол, миконазол, эконазол).
- При **трихомонадном вульвовагините**: препараты группы нитроимидазолов (метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол и некоторые др.).
- При **трихомонадном вульвовагините в сочетании с бактериальным вагинозом**: метронидазол, тинидазол.

<http://www.cdc.gov/std/stats12/surv2012.pdf>; http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2011/Euro_Guidelines_Vaginal_Discharge_2011.Intl_Jrev.pdf

Международные рекомендации в лечении бактериального вагиноза (анаэробного дисбиоза)

CDC, 2010

1. Метронидазол, 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней

2. Метронидазол (0,75% гель), 5 г (1 полный аппликатор) интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней

3. Клиндамицин (2% крем), 5 г (1 полный аппликатор) интравагинально на ночь в течение 7 дней

Российские рекомендации в лечении бактериального вагиноза

Федеральные рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов, 2013г

1. Метронидазол, 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут

2. Метронидазол (0,75% гель), 5 г (1 полный аппликатор) интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 сут

3. Клиндамицин (2% крем), 5 г (1 полный аппликатор) интравагинально на ночь в течение 7 сут

Применение комбинированных препаратов:

Метронидазол 750 мг + миконазола нитрат 200 мг, по 1 супп.ваг. 1 р/сут, 7 дней

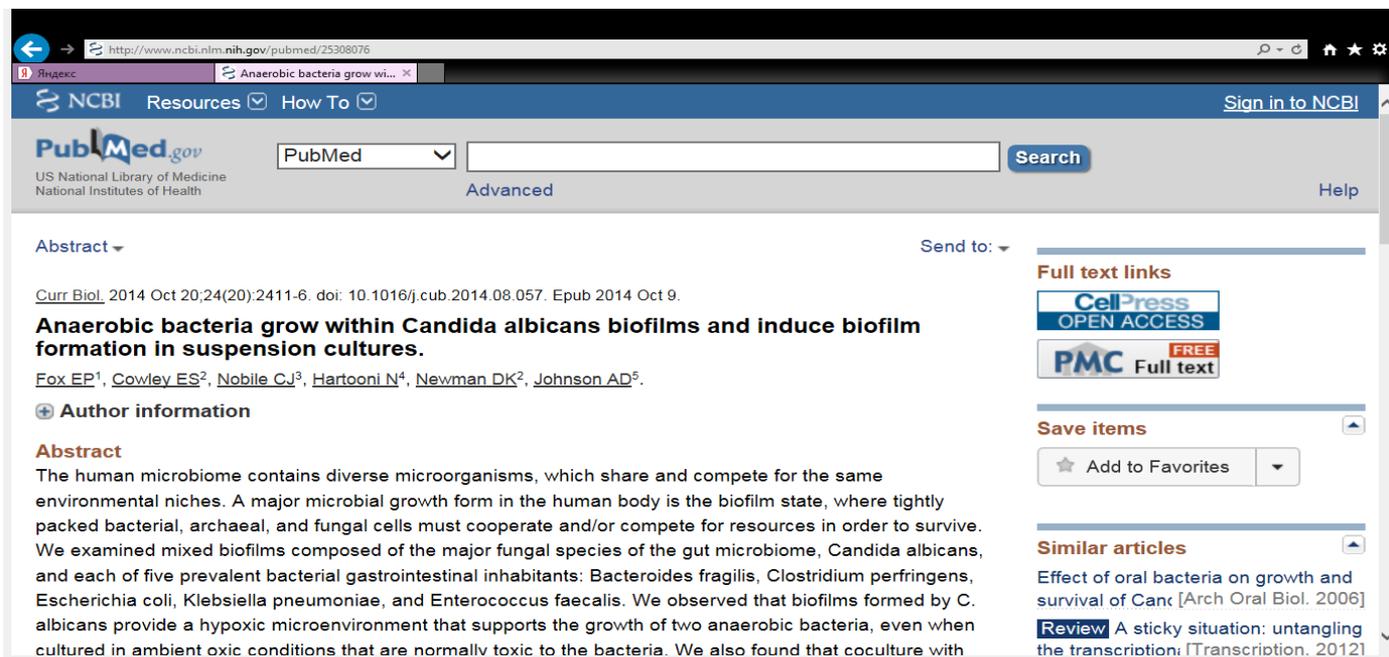
Местная терапия.

Почему комбинированная терапия предпочтительнее?

В 2014 г. В США установлена структура кандидной биопленки и доказаны грибково-анаэробные ассоциации.

C. albicans создает идеальную бескислородную среду для анаэробов, защищая их от действия антибиотиков.

Совместное проживание грибов и бактерий способствует также увеличению экспрессии патологических генов у кандид.



The screenshot shows a web browser displaying a PubMed article. The address bar shows the URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25308076>. The page header includes the NCBI logo and navigation links for Resources and How To. The PubMed logo is prominently displayed, along with the text "US National Library of Medicine National Institutes of Health". A search bar is visible with the text "PubMed" and a "Search" button. The article title is "Anaerobic bacteria grow within *Candida albicans* biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures." The authors listed are Fox EP¹, Cowley ES², Nobile CJ³, Hartooni N⁴, Newman DK², and Johnson AD⁵. The abstract text begins with "The human microbiome contains diverse microorganisms, which share and compete for the same environmental niches. A major microbial growth form in the human body is the biofilm state, where tightly packed bacterial, archaeal, and fungal cells must cooperate and/or compete for resources in order to survive. We examined mixed biofilms composed of the major fungal species of the gut microbiome, *Candida albicans*, and each of five prevalent bacterial gastrointestinal inhabitants: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterococcus faecalis*. We observed that biofilms formed by *C. albicans* provide a hypoxic microenvironment that supports the growth of two anaerobic bacteria, even when cultured in ambient oxic conditions that are normally toxic to the bacteria. We also found that coculture with". On the right side of the page, there are sections for "Full text links" (CellPress OPEN ACCESS, PMC Full text), "Save items" (Add to Favorites), and "Similar articles" (Effect of oral bacteria on growth and survival of Canc [Arch Oral Biol. 2006], Review A sticky situation: untangling the transcription: [Transcription. 2012]).

Метронидазол: сберегает лактобактерии и уничтожает патогенную микрофлору¹⁻³

Микробиота	АМП	АНТИБИОТИКИ			Патология
	Метронидазол	Клиндамицин	Неомицин	Полимиксин В	
Анаэробная инфекция	+ бактерицидный	+ бактериостатический	-	-	Бактериальный вагиноз
Гарднереллы	+ бактерицидный	+ бактериостатический	-	-	
<i>L. crispatis</i> *	-	+	-	-	
<i>L. Gasseri</i> *	-	+	-	-	
<i>L. Jensenii</i> *	-	+	-	-	
Аэробная инфекция	-	+	+	+	Аэробный вагинит**

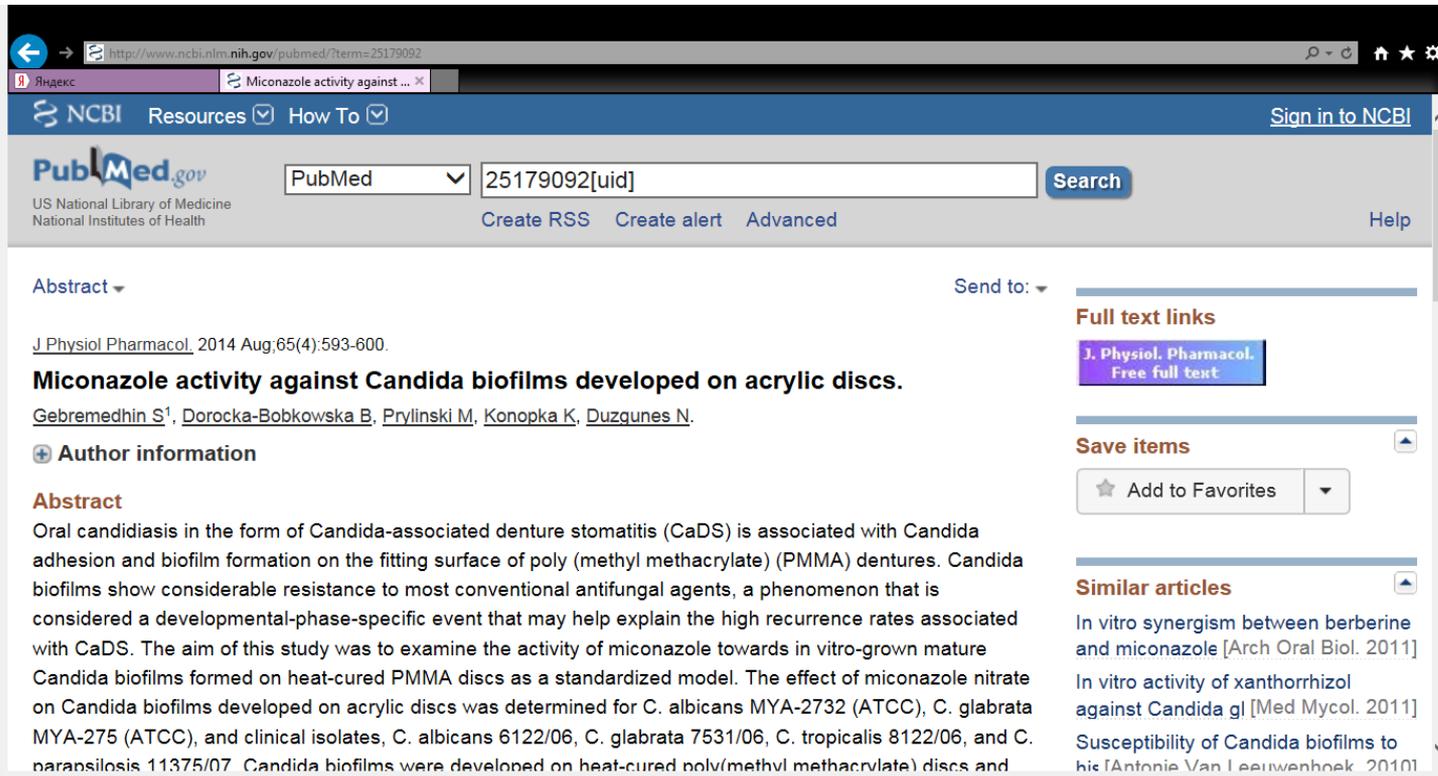
*Перекись-продуцирующие штаммы лактобактерий, которые в первую очередь обеспечивают низкий уровень pH влагалищного секрета (< 4,5) — одного из главных факторов колонизационной резистентности влагалища [Africa C. et al. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2014. Vol. 11. N 7. P. 6979-7000]

** Распространенность у женщин репродуктивного возраста среди вагинальных инфекций составляет 2-8% [Кира Е.Ф., Гинекология. 2010; 1: 12-15].

1. Neut C. et al. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 5, 173-180. 2. Lofmark S. et al. Clinical Infectious Diseases 2010;50:S16–23. 3. Krauss-Silva L. et al. BMC Pregnancy Childbirth. 2014. № 14. P. 107.

Суперзадача – разрушить кандидную биопленку!

Для миконазола доказана способность снижать активность кандидной биопленки на слизистой оболочке на 50%!
(Польша, 2014 год)



The image shows a screenshot of a web browser displaying a PubMed search result. The browser's address bar shows the URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25179092>. The page header includes the NCBI logo, navigation links for 'Resources' and 'How To', and a 'Sign in to NCBI' button. The main search area features the 'PubMed.gov' logo, a search box containing the ID '25179092[uid]', and a 'Search' button. Below the search bar are links for 'Create RSS', 'Create alert', and 'Advanced'. The article title is 'Miconazole activity against Candida biofilms developed on acrylic discs.' by Gebremedhin S¹, Dorocka-Bobkowska B, Prylinski M, Konopka K, Duzqunes N. The abstract text is partially visible, discussing oral candidiasis and the study's aim to examine miconazole's activity against Candida biofilms on acrylic discs. On the right side, there are sections for 'Full text links' (with a 'Free full text' button), 'Save items' (with an 'Add to Favorites' button), and 'Similar articles' (listing related research).

Алгоритм персонализированного подхода к коррекции УПМ на местном уровне



Для профилактики анаэробного дисбиоза и рецидивирования БВ

Метрогил вагинальный гель

- **Состав:** 1 грамм геля содержит Метронидазол 10мг
1. Метрогил вагинальный гель (метронидазол 1%) – единственный на Российском рынке препарат метронидазола в виде геля повышенной концентрации действующего вещества
 2. Кислая среда вагинального геля способствует скорейшей нормализации экосистемы влагалища (рН 4,7) и оказывает противорецидивное действие в отношении баквагиноза

Для профилактики анаэробного дисбиоза и рецидивирования БВ

Метрогил® Плюс

Состав:

Один грамм геля содержит:

- Метронидазол..... 10 мг
- Клотримазол 20 мг

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробное комбинированное средство (противомикробное и противопротозойное средство + противогрибковое средство).



Метрогил® Плюс – препарат идеальный для лечения инфекций урогенитальных!

Для профилактики анаэробного дисбиоза и рецидивирования БВ

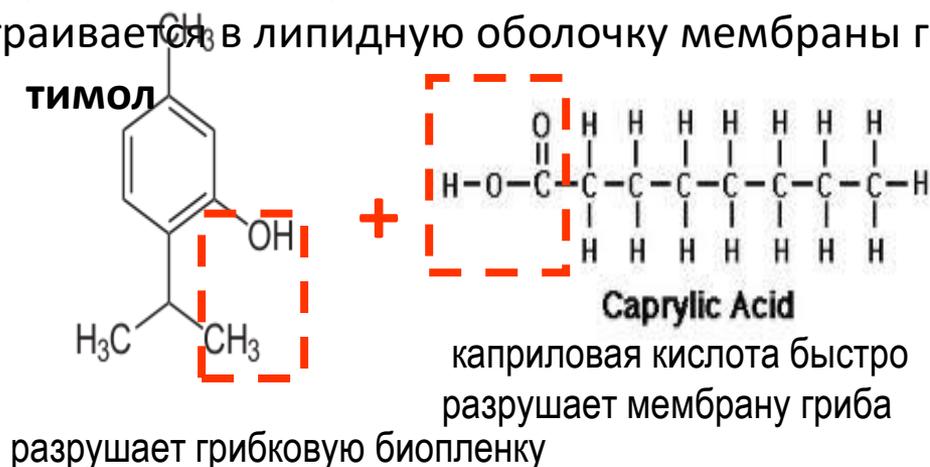
Метрогил® Плюс

1. Тройное воздействие комбинации: антимикробный, антипротозойный, противогрибковый эффект
2. Метрогил® Плюс в виде геля в 2 раза эффективней, в сравнении с вагинальными таблетками. Гель в аппликаторе обеспечивает наибольшую доставку действующего вещества
3. Клотримазол обладает высокой эффективностью в отношении 5 наиболее патогенных штаммов грибов Candida: C.Albicans , C.Glabrata, C.Tropicalis, C.Parapsilosis, C. Krusei
4. Метронидазол, входящий в состав Метрогил® Плюс, способствует сохранению колонии лактобактерий
5. Метрогил® Плюс имеет наиболее адекватную стоимость

Для профилактики рецидивирования кандидозов

Кандинорм состоит из **ДВУХ** разных антигрибковых компонентов для разрушения как биопленки, так и дрожжевых грибов всех видов:

- Тимол (L-изомер)
 - имеет органическую (природную) структуру эфира, поэтому обладает высочайшей растворимостью в органических соединениях и в течение 4-6 часов растворяет даже зрелую кандидозную биопленку.
- Каприловая кислота
 - короткоцепочечная жирная кислота проходит вслед за тимолом через биопленку и быстро встраивается в липидную оболочку мембраны гриба, разрушая ее.



Вирусное поражение гениталий

принципы терапии

Герпесвирусные инфекции с клиническими проявлениями

синтетические нуклеозиды:
-ацикловир,
-валацикловир,
-пенцикловир)

Иммунокорригирующая терапия в зависимости от иммунного статуса и наличия беременности

ВПЧ с клиническими проявлениями

Высокий титр ВПЧ
п/вирусные иммун. преп.
системно + местно
УЗ + имунофан № 5

Средний титр ВПЧ
П/вирусные иммун. преп. местно или
УЗ + имунофан 3-5

Низкий титр ВПЧ
П/вирусные иммун. преп. местно
или
УЗ + имунофан № 3

Персонализированная коррекция иммунных нарушений вагинального микробиоценоза при CIN

CIN I - III

```
graph TD; A[CIN I - III] --> B[CIN I  
УЗ + гексапептид № 5]; A --> C[CIN II  
Системные иммуномодуляторы]; A --> D[CIN III  
системные и местные иммуномодуляторы];
```

CIN I

УЗ + гексапептид № 5

CIN II

Системные
иммуномодуляторы

CIN III

системные и местные
иммуномодуляторы

Антиоксидантный и иммуномодулирующий эффект регуляторных пептидов (ИМУНОФАНА)

- ✓ в течение быстрой фазы (первые 2 - 3 сут.) усиливается антиоксидантная защита организма и проявляется детоксикационный эффект;
- ✓ в течение средней фазы (начиная со 2 - 3 до 7 - 10 суток) происходит усиление реакций фагоцитоза;
- ✓ в течение медленной фазы (**начиная с 7 - 10 суток до 4 месяцев**) проявляется иммуностимулирующее действие – восстановление нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета, увеличение продукции специфических антител.

Антиоксидант, детоксикант

ИМУНОМОДУЛЯТОР

Лебедев В.В., Сулейманов А.К., Тутельян А.В., Шелепова Т.М., Иванушкин Е.Ф., Назаренко И.В., Степанов О.Г.

Биотехнологические и клиничко-иммунологические аспекты разработки и применения пептидных иммунокорректирующих препаратов четвертого поколения. // Сб. научных трудов к 30-летию ЦНИИЭ "Актуальные вопросы эпидемиологии и инфекционной патологии". Москва. - 1993.-с.65-69.

Физиотерапевтическая иммуномодуляция кавитированными растворами гексапептида при сочетании дисбиозов с СІN

Низкочастотный
ультразвук

+

Лекарственный
препарат

(Пептидные
регуляторы
иммунитета)

ФОТЕК АК 100-25



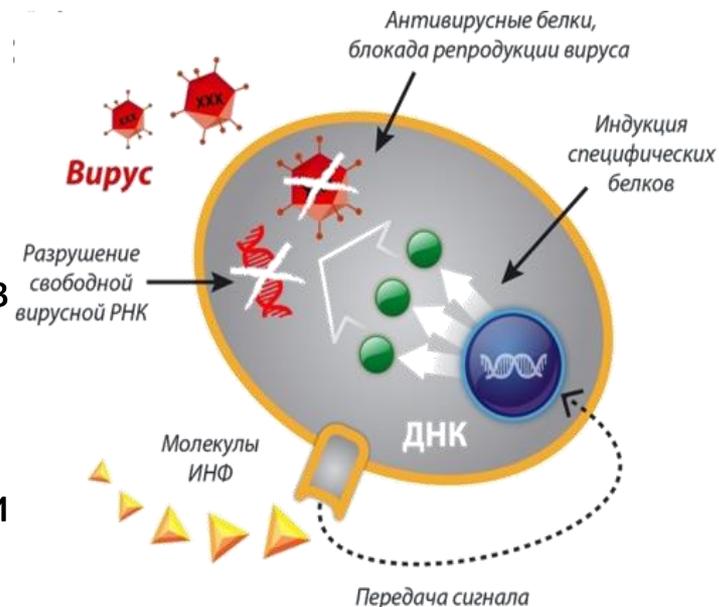
Имунофан

50мкг/мл в 50мл 0,9%
раствора хлорида натрия

Место интерферонотерапии при CIN

Противовирусное действие:

- Подавление репликации вирусной РНК
- Подавление транскрипции вирусного генома
- Подавление трансляции вирусных белков
- Подавление сборки вируса
- Связывание с рецепторами здоровых клеток, что делает их невосприимчивыми к вирусу
- способствует элиминации ВПЧ высокоонкогенных типов при LSIL в 70% случаев



Генферон –
непосредственно в очаге поражения

Механизм действия интерферона-альфа

Иммуномодулирующее действие

- Увеличение цитотоксической активности CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток
- Увеличение иммуносекретирующей активности В-лимфоцитов
- Увеличение экспрессии молекул HLA I и II классов
- Увеличение эффективности процессинга и презентации антигена
- Увеличение фагоцитарной активности
- Нормализация цитокинового баланса



Коррекция местного иммунитета

Механизм действия интерферона-альфа

Опосредованное антибактериальное действие:

- Эффект ИФНа при внутриклеточных инфекциях обусловлен снижением уровня метаболизма клеток
- Эффект ИФНа при других инфекциях обусловлен его иммуномодулирующим действием на фагоцитирующие клетки и NK-клетки
- Ряд авторов заявляют о непосредственном бактериостатическом действии ИФН и увеличении чувствительности к антибиотикам при его воздействии

Коррекция местного антибактериального
иммунитета

Механизм действия таурина

Интерферон α -2b + таурин

комбинированный препарат интерферонового ряда, оказывающий как местное, так и системное действие

Повышает устойчивость клеток к неблагоприятным условиям

Оказывает мембранопротекторное действие и антиоксидантный эффект

Нормализует метаболические процессы, проявляет регенерирующее и репаративное действие, стимулируя заживление слизистой

Снижает выраженность местного воспалительного процесса

**Генферон –
для ускорения репаративных процессов**

Природные препараты для реабилитации

Кольпоцид®

CycosylMatrix®FS

Механизм действия

Липотейхоевая кислота +
пептидогликаны

Синтез дефензинов

- Улучшение эпителизации
- Активация собственного противовирусного иммунитета человека
- Антибактериальное действие
- Уменьшение воспаления

Глицирризиновая кислота

- Синтез интерферона
- Синтез иммуноглобулинов

- Местное противовирусное действие (прерывает репликацию вируса)

Эхинацея

Синтез иммунокомпетентных клеток

- Стимуляция местного иммунитета, в том числе противовирусного

- Способствует восстановлению плоского эпителия при эрозиях шейки матки вирусной и бактериальной этиологии
- Способствует повышению местного противовирусного иммунитета при ВПЧ

1. Functional Analysis of D-Amylation of Lipoteichoic Acid in the Probiotic Strain, Appl. Environ. Microbiol. June 2007 vol. 73 no. 11 3695-3698. 2. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli, Microbial Cell Factories 2015, 14 (Suppl 1):S17. 3. Clinical response to glycyrrhizic acid in genital infection due to human papillomavirus and low-grade squamous intraepithelial lesion: Clinica and Practice 2015; 1:93. 4. Virus-inhibition by echinacea purpurea, Planta Med. 1978 Feb;33(2):99-102. 5. Echinacea in Infection, Am J Clin Nutr. 2008 Feb;87(2):488S-492S.

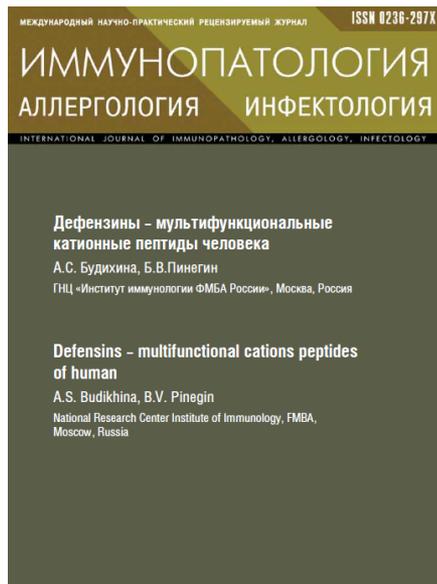
Состав Кольпоцида

- Пептидогликаны (*PTG*) и липотейховая кислота (*LTA*), полученные путем стерильной ферментации лактобактерий, служат индуктором выработки **дефензинов**, которые играют важную роль в активации собственного антибактериального и противовирусного иммунитета, уменьшают воспалительные реакции, а также стимулируют процессы регенерации и эпителизации.
- **Эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea (L.) Moench*)** стимулирует естественные защитные силы организма и действует в качестве стимулятора иммунитета. Кроме того, установлено противовирусное действие эхинацеи пурпурной и ее способность улучшать процессы регенерации и эпителизации.
- **Глицирризиновая кислота**, полученная из корня солодки, обладает выраженным противовирусным действием при различных типах вируса папилломы человека.



Оптимальный подход к лечению:

- Повысить местный противовирусный иммунитет
- Улучшить регенерацию эпителия

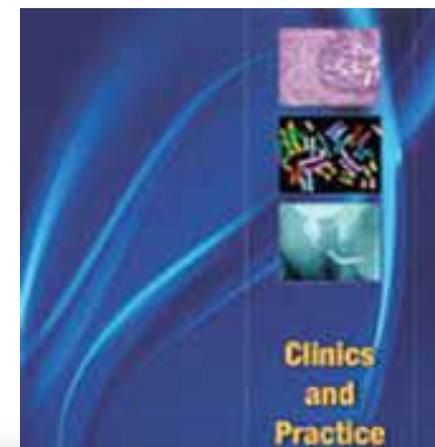


Противовирусная активность дефензинов

Дефензины обладают способностью ингибировать вирусную инфекцию. Они эффективны в отношении ДНК- и РНК-вирусов. Дефензины ингибируют репликацию вируса иммунодефицита человека, обладают высокой активностью в отношении вируса герпеса. Также эти пептиды ингибируют вирус везикулярного стоматита, цитомегаловирус человека, вирус гриппа, аденовирус, папилломавирус и др. [14].

Благоприятные эффекты глицирризиновой кислоты (GA):

- ✓ увеличением образования вирусного циклина, индуцирующего селективную гибель инфицированных вирусом клеток,
- ✓ стимулирует образование интерлейкина-12 в макрофагах, способствующего развитию Т-хелперов лимфоцитов в клеточном иммунном ответе,
- ✓ ингибирует фосфорилирование вирусных белков,
- ✓ стимулирует ингибирование простагландина E2 в пораженной ткани, вызывающего воспаление и усиливающего повреждение ткани,
- ✓ индуцирует образование интерферона, стимулирующего активацию макрофагов и, следовательно, усиливающего их фагоцитарные свойства и деструкцию микроорганизмов.



Клинический ответ на применение глицирризиновой кислоты при половой инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, и плоскоклеточном интраэпителиальном поражении низкой степени

Марселино Хернандз Валенсия, Адия Каррильо Пачеко, Томас Хернандез Квиджано, Антонио Варгас Гирин, Карлос Варгас Липез
Hospital General de Ecatepec Dr. Jose Ma. Rodriguez, ISEM y Unidad de Investigacion en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS, Mexico, D.F., Mexico

Выводы

- При нарушении вагинальной эко-системы для приверженности терапии необходим персонифицированного подхода к диагностике и лечению;
- Учитывая доминирование анаэробной флоры в составе вагинального микробиома как в норме, так и при патологии, препаратом 1-й линии более целесообразным является применение метронидазола в виде комплексных препаратов
- С целью иммунокоррекции возможно применение иммуномодуляторов, противовирусных препаратов и интерферонов