

ОРЖИН

АКУШЕРСТВО • ГИНЕКОЛОГИЯ • РЕПРОДУКЦИЯ

№2(2)

2008

Урогенитальные расстройства
климактерического периода.
Часть 1: этиология, патогенез,
диагностика

Гормональный статус
и микробиоценоз влагалища

Гормональный статус и микробиоценоз влагалища

Ю.Э. Доброхотова, Н.Г. Затибян

На состояние микрофлоры влагалища женщин, в сочетании с многими другими факторами, также имеет большое влияние гормональный статус организма в целом (оптимальное соотношение эстрогенов и прогестерона). Установлено, что гормональные нарушения в организме женщины создают благоприятный фон для развития воспалительного процесса нижнего отдела гениталий.

Слизистая оболочка влагалища реагирует на различные гормоны, но к эстрогенам она более чувствительна. Резистентность влагалища к инфекции во многом определяется насыщенностью организма эстрогенами. Эстрогены стимулируют пролиферацию многослойного плоского эпителия и повышают продукцию гликогена в поверхностных клетках. Непрерывно слущивающиеся эпителиальные клетки подвергаются цитолизу, с освобождением гликогена, который является идеальным субстратом для жизнедеятельности и роста лактобактерий. При снижении уровня эстрогенов, нарушается процесс образования гликогена, ухудшаются условия для жизнедеятельности лактобактерий и количество их уменьшается. Это приводит к снижению колонизационной резистентности слизистой влагалища и шейки матки, увеличению количества факультативной микрофлоры, что создает благоприятные условия для развития и хронизации воспалительного процесса.

Второй путь влияния гормонов на защитные механизмы влагалища обеспечивается способностью прогестагенов снижать содержание сиаловой кислоты в слизи цервикального канала, что ведет к изменению её биохимических свойств. Слизь становится более вязкой и резистентной для пенетрации как для сперматозоидов, так и для микроорганизмов.

Резюме: в заключительной части обзора, посвященного современным представлениям о микробиоценозе влагалища, рассмотрены аспекты влияния на него гормонального статуса женщины. Установлено, что выраженность дисбиотических явлений мало зависит от этиологии воспалительного процесса, а больше связана с характером гормональных нарушений. Резистентность влагалища к инфекции во многом определяется эстрогенами: при снижении уровня эстрогенов нарушается процесс образования гликогена, уменьшается количество лактобактерий. Это приводит к увеличению количества факультативной микрофлоры, что создает благоприятные условия для развития и хронизации воспалительного процесса. Прогестагены изменяют биохимические свойства слизи цервикального канала. Под их влиянием слизь становится более вязкой, и проникновение микроорганизмов к тканям существенно затрудняется. Исходя из этого, содержащиеся перечисленные выше гормоны микродозированные гормональные контрацептивы могут использоваться как с противозачаточной, так и с терапевтической целью. При изучении влияния НоваРинга на микробиоценоз влагалища были получены следующие результаты: увеличение на 11% количества лактобацилл; улучшение показателей степени чистоты влагалищного содержимого; снижение pH содержимого влагалища. Таким образом, рилизинг-система НоваРинг, оказывает благоприятное действие на микробиоценоз влагалища и может применяться в качестве одного из направлений в профилактике воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: микробиоценоз; лактобактерии; эстрогены; прогестагены; контрацептивы.

Первичность гормональных нарушений при развитии воспалительного процесса подтверждается тем, что выраженность дисбиотических явлений в шейке матки и во влагалище мало зависит от этиологии воспалительного процесса, а больше связана с характером гормональных нарушений. Наиболее значимое угнетение резидентной флоры наблюдается при дисфункции яичников, менее существенное – при гиперпролактинемии и изменении уровня гормонов гипофиза. При гормональных нарушениях обсемененность влагалища и цервикального канала условно патогенными микроорганизмами обратно пропорциональна содержанию в них лактобактерий и бифидобактерий. Улучшение состояния микрофлоры цервикального канала и влагалища происходит при проведении противовоспалительной терапии и восстановления резидентной микрофлоры до физиологической нормы, что можно достичь только при сочетании противовоспалительных препаратов и препаратов, корригирующих гормональные нарушения. При этом восстановление лактобактерий происходит легче, чем бифидобактерий.

Вышеперечисленные факты подтверждаются данными, полученными в многочисленных исследованиях, которые указывают на положительное лечебное влияние эстроген-гестагенных препаратов, не связан-

ных с их контрацептивным действием. Так, использование оральных контрацептивов в 2-3 раза снижает риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза. Это в первую очередь связано с влиянием гормонов на защитные механизмы влагалища и реализуется посредством эстрогенного компонента, так и способностью прогестагенов повышать вязкость слизи цервикального канала. Это говорит о необходимости включения в программу обследования женщин с хроническими воспалительными заболеваниями нижнего полового тракта оценку состояния нормальной микрофлоры влагалища, шейки матки и уровня гормонов гипофиза и яичников, а в комплекс лечебных мероприятий – средств, корректирующих гормональные нарушения. В качестве таких препаратов, современная фармакология предлагает микродозированные гормональные контрацептивы, которые могут использоваться как с противозачаточной, так и с терапевтической целью.

С целью изучения влияния микродозированных контрацептивов на микробиоценоз влагалища и местный иммунитет было проведено клиническое исследование на базе ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова. В исследовании приняли участие 94 женщины в возрасте 17-40 лет (средний возраст $29,4 \pm 0,2$ года), которые обратились к врачу с жалобами на обильные (пенистые, творожистые, часто с неприятным запахом), выделения из влагалища и/или отмечали дискомфорт во влагалище (зуд, жжение), усиливающиеся после полового контакта.

Исследование выполнялось с использованием

гормональной трансвагинальной рилизинг-системы НоваРинг. НоваРинг – гибкое, прозрачное кольцо, которое состоит из неабсорбирующего гипоаллергенного материала этиленвинилацетата (EVA). Каждое кольцо содержит 2,7 мг этинилэстрадиола и 11,7 мг этоногестрела, и рассчитано на один цикл. Уникальное строение мембран позволяет ежедневно выделяться строго дозированному количеству гормонов – 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела в сутки. Этинилэстрадиол является полусинтетическим эстрогеном и входит в состав всех современных комбинированных контрацептивов. Этоногестрел – высокоселективный гестаген последнего поколения, является биологически активным метаболитом дезогестрела, имеет высокое сродство к рецепторам прогестерона и низкое к андрогеновым рецепторам. В связи с этим, вероятность развития андрогензависимых побочных реакций при использовании кольца ниже, чем при применении комбинированных оральных контрацептивов.

ПРЕИМУЩЕСТВА ВЛАГАЛИЩНОГО МЕТОДА ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ:

1. Компоненты лекарственных препаратов непосредственно проникают в кровяное русло, обходя желудочно-кишечный тракт. Благодаря этому контрацептивный эффект кольца достигается при использовании микродоз гормонов.
2. Стенки влагалища покрыты неороговевающим эпителием, транспортная функция которого более активна по сравнению с ороговевающим эпителием кожных покровов. За счет этого создаются условия для быстрого и равномерного проникновения компонентов в кровоток путем диффузии по биологическому градиенту.
3. Ввиду автономной иннервации верхней $1/3$ влагалища, тактильная чувствительность здесь снижена, и при нахождении кольца во влагалище, не возникают отрицательные объективные и субъективные ощущения. При этом положение кольца во влагалище не влияет на контрацептивный эффект.
4. В отличие от трансдермального метода, при трансвагинальном применении препарат остается незаметным.
5. Вагинальный метод является неинвазивным, и введение препарата осуществляется без участия мед персонала.

Все женщины были разделены на 2 группы в зависимости от их желания использовать в качестве контрацептива влагалищное кольцо: в 1 группу были включены 56 женщин, которые использовали НоваРинг в течение 6 месяцев, во 2 группу вошли 38 женщин, которые использовали негормональные методы контрацепции.

По результатам исследования было выявлено увеличение обсеменения влагалищного содержимого H_2O_2 продуцирующими лактобактериями на 11% и 3% у женщин 1-й и 2-й групп соответственно. В результате изменения в составе микробиоце-

ноза влагалища под воздействием жизнедеятельности бактерий улучшились показатели степени чистоты влагалищного содержимого. Также у женщин, использующих НоваРинг, был отмечен более длительный эффект от проведенной санлирующей терапии, что, возможно, связано с благоприятным воздействием гормонов и оптимизацией условий микроэкологии влагалищной среды.

На фоне использования НоваРинга наблюдался сдвиг показателей кислотно-основного равновесия в сторону снижения рН влагалищной среды (закисление содержимого влагалища). Кроме того, под влиянием гормональных компонентов препарата происходит стимуляция локальной иммунной системы. Об этом свидетельствует рост количества как провоспалительных, так и противовоспалительных интерлейкинов. Но при этом увеличение количества последних носит более интенсивный характер – в 3 раза больше по сравнению с исходными значениями (с 149,9 до 455,8 пг/мл), в то время как количество провоспалительных интерлейкинов увеличивалось в 2 раза (с 1653 до 3306 пг/мл).

Гормональные компоненты НоваРинга имеют «защитную» функцию, которую реализуют следующим образом:

1) при применении НоваРинга, увеличивается эстрогенная насыщенность эпителиальных клеток как за счет нарастания количества эстрогенов в крови, так и за счет простой диффузии, путем прямого обогащения клеток этим гормоном. Вследствие этого, происходит усиленный синтез гликогена и молочной кислоты. Благодаря прогестагенному

компоненту НоваРинга (этоногестрел), происходит стимуляция десквамации и цитолиза уже богатых гликогеном эпителиальных клеток. Наблюдается сдвиг рН влагалищной среды в сторону увеличения кислотности, т.е. происходит оптимизация условий для жизнедеятельности H_2O_2 продуцирующих лактобацилл (палочек Додерлейна), которые, взаимодействуя с пероксидазой из цервикальной слизи, подавляют размножение патогенных микроорганизмов. Напомним, что функция и количество этих микроаэрофильных бактерий, строго зависит от условий микросреды влагалища.

2) прогестагены, входящие в состав препарата, снижая содержание сиаловой кислоты, повышают вязкость цервикальной слизи (один из механизмов контрацептивного действия НоваРинга), ограничивая тем самым прохождение патогенных микроорганизмов через цервикальный канал.

3) активируется местная иммунная система за счет увеличения количества противовоспалительных интерлейкинов, которые, в свою очередь, усиливают пролиферацию и дифференцировку В-клеток гуморального иммунитета. Последними синтезируются Ig A, G и E классов. Благодаря этим антителам инактивируется патогенный агент.

Вышеперечисленные патогенетические механизмы объясняют уменьшение количества патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (факультативно-анаэробная грамположительная, факультативно-микроаэрофильная и грибковая флора) во влагалище и в цервикальном канале, оптимизацию условий жизнедеятельности нормальной облигатно-анаэробной грамположительной микрофлоры и, в последствии, снижение рецидивов хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в клинической практике. Этим же можно объяснить выявленный рядом авторов факт эпителизации участков неосложненных эктопий шейки матки небольших размеров у нерожавших женщин, через 6 месяцев использования НоваРинга.

Таким образом, современная гормональная трансвагинальная рилизинг-система НоваРинг, при дифференцированном применении, оказывает благоприятное действие на микробиоценоз влагалища и может применяться в качестве одного из направлений в профилактике воспалительных заболеваний органов малого таза женского населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абрамченко В.В., Башмакова М.А., Корхов В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии. Руководство. – С.Петербург, 2001
- Вальшев А.В., Елагина Н.Н., Бухарин О.В. Анаэробная микрофлора женского репродуктивного тракта. - Микробиол., 2001, №4, С. 78-84
- Долгушин И.И., Телешева Л.Ф., Савочкина А.Ю., Маркина О.В. Провоспалительные цитокины цервикального секрета и сыворотки крови у женщин с генитальной инфекцией. – журн. микробиол., 2004, №4, С. 43-46
- Кафарская Л. И., Ефимов Б.А., Покровская М.С. Микроэкология влагалища. Микробиоценоз в норме, при патологических состояниях и способы его коррекции. Лекция. – М., 2005, С. 1-5
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Гнойная гинекология. – М., 2001
- Прилепская В.Н. НоваРинг – контрацепция, анатомия, сексология. – журн. Гинекология., 2005, №6, С. 306-308
- Радзинский В.Е., Бондаренко К.В., Союнов М.А., Запертова Е.Ю. Провоспалительные цитокины и их роль в генезе привычного невынашивания беременности. – Гинекология, 2004, т. 6, №6, С. 43-46
- Тихомиров А. Л., Олейник Ч.Г., Сарсания С.И. Бактериальный вагиноз – современные представления, комплексное лечение. Методические рекомендации. –М., 2005, С. 5-7, 11-18
- Novak A, de la Loge C, Abetz L, van der Meulen EA The combined contraceptive vaginal ring NuvaRing: an international study of user acceptability. Contraception 2003; 67:187-94