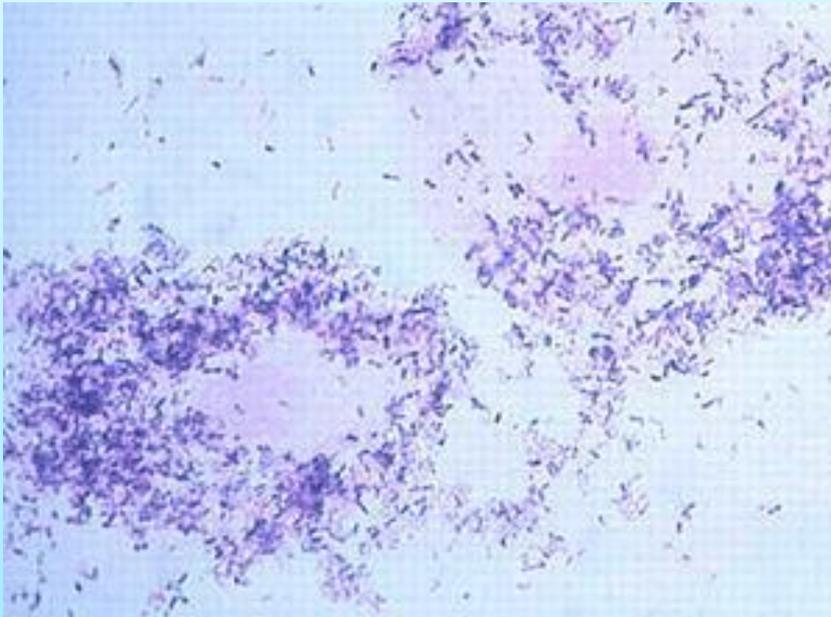


Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
Гродненский Государственный Медицинский Университет



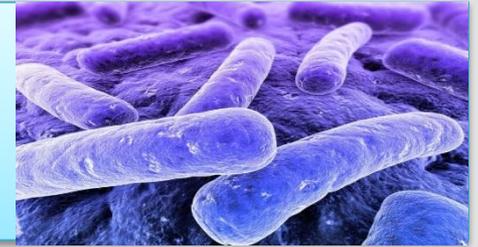
БИОПЛЕНКА ВО ВЛАГАЛИЩЕ



Подготовила студентка 5-го курса

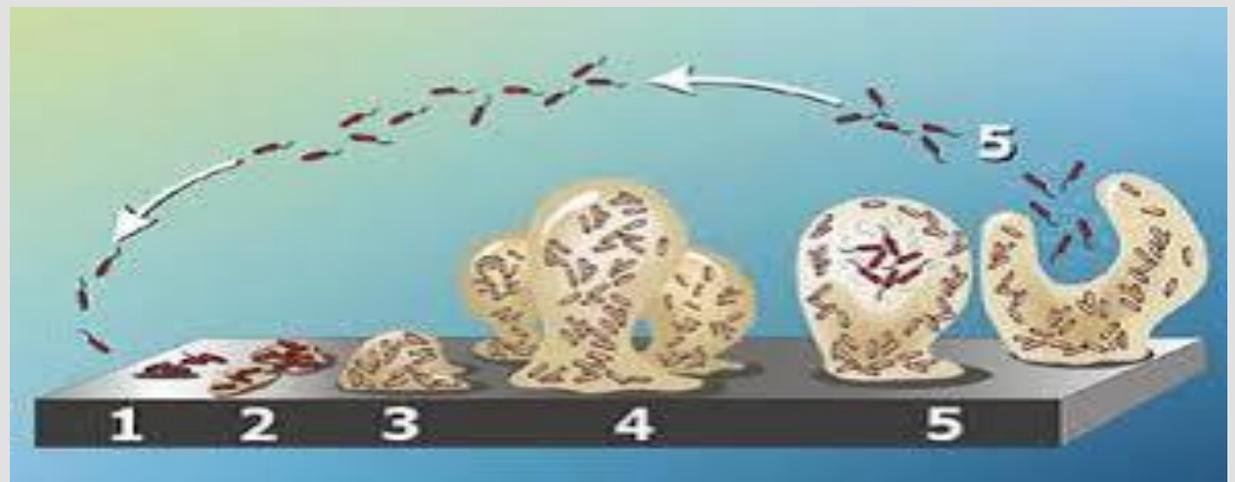
Керимова Гулшен Сердаровна

Биопленка



- **Микробные биопленки** – это сообщества микроорганизмов, прикрепленных к эпителиальным, погруженным в матрикс, клеткам, образованный внеклеточными полимерными субстанциями. Отличительным свойством биопленки является наличие гликокаликса биосинтетического полимерного конгломерата, окружающего бактерии и состоящего из внеклеточной ДНК, белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот и гликопротеидов . Биопленки в природе обычно состоят из смешанных видов бактерий и выполняют защитную и функциональную роль в различных нишах. Формирование биопленок рассматривается как способность микроорганизмов адаптироваться к особым условиям выживания .

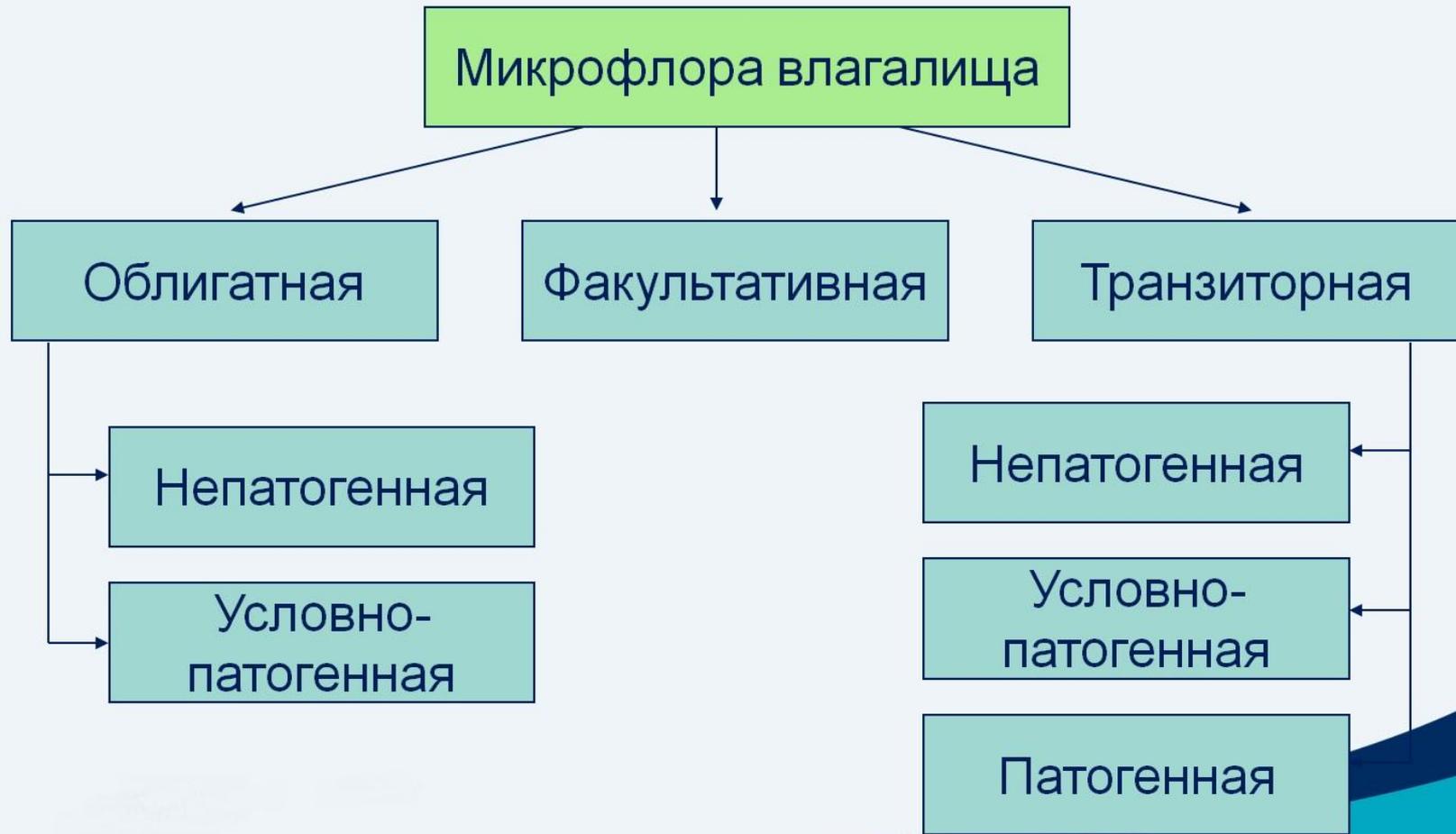
- В матрикс биопленки могут быть интегрированы компоненты макроорганизма, такие как фибрин, иммуноглобулины или тромбоциты. Часть бактерий непосредственно взаимодействует с поверхностью эпителиальных клеток, часть — располагается в слизистом слое.



Виды биопленок

- Биопленки можно разделить на нормальные и патологические. Нормальные биопленки в организме человека представлены микробными сообществами, называемыми микрофлорой организма человека: микрофлора кожи, микрофлора ротовой полости, микрофлора влагалища, микрофлора кишечника и т. д.
- Патологические биопленки обычно вызывают хронические воспалительные процессы. Это могут быть хронические заболевания: отиты, синуситы, эндокардиты, хронические заболевания легких (муковисцидоз), возможна колонизация имплантированных устройств, микробные отложения на протезах и зубах, раневые инфекции. Биопленочные инфекции также выявлены при болезни Крона и бактериальном вагинозе .

Микробиоценоз влагалища



Видовой состав микрофлоры влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста

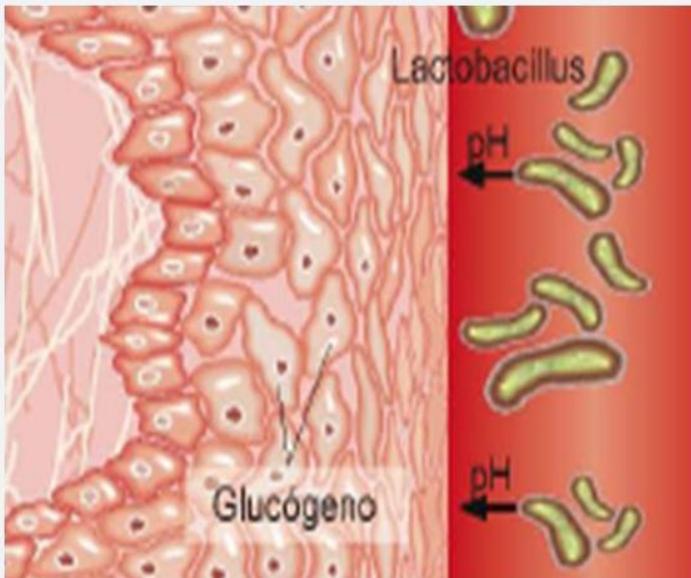
Облигатная	Микроаэрофильные бактерии	Lactobacillus spp. , G. vaginalis	N
	Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии	Lactobacillus spp. , Bifidobacterium spp., Clostridium spp., Propionobacterium spp., Mobilincus spp., Peptostreptococcus spp.	N
	Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии	Bacteroides spp., Prevotella spp., Parphyomonas spp., Fusobacterium spp., Veilonella spp.	N
Факультативно-анаэробные грамположительные		Corynebacterium spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., E. coli, Enterobacteriaceae, Enterobacter spp., Klebsiella spp., P. aeruginosa, Proteus spp., M. hominis, U. urealyticum, M. fermentans	N до 10 ³ КОЕ/мл
Дрожжеподобные грибы		рода Candida	N небольшие количества

Лактобактерии

95-98% от всего видового состава

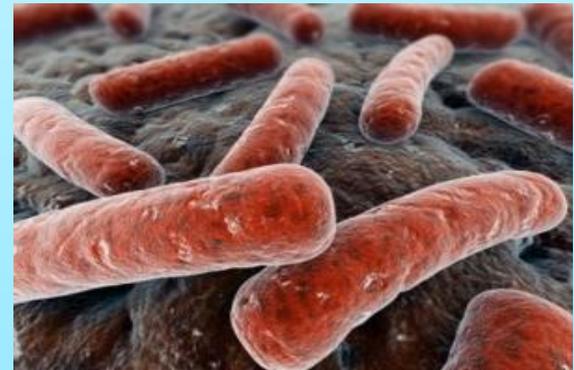
Защитные свойства:

- продуцируют молочную кислоту, H_2O_2 , лизоцим
- обладают адгезивными свойствами
- стимулируют нейтрофилы и макрофаги
- стимулируют образование интерферонов и секреторных Ig



Размножение и колонизация зависит от уровня эстрогенов

- Лактобактерии активируют TLR-рецепторы эпителиальных клеток, распознающие различные микроорганизмы, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов в количествах, достаточных для контроля над размножением нежелательной микрофлоры.



- У здоровых небеременных женщин ранговая последовательность бактериальных видов следующая: лактобациллы, бифидобактерии, пептококки, бактероиды, эпидермальные стафилококки, коринебактерии, гарднереллы, мобилунгус, микоплазмы. Соотношение анаэробной флоры к аэробной составляет 10:1.

Лактобактерии обеспечивают естественный механизм защиты вагинальной микрофлоры



Подавляют рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры

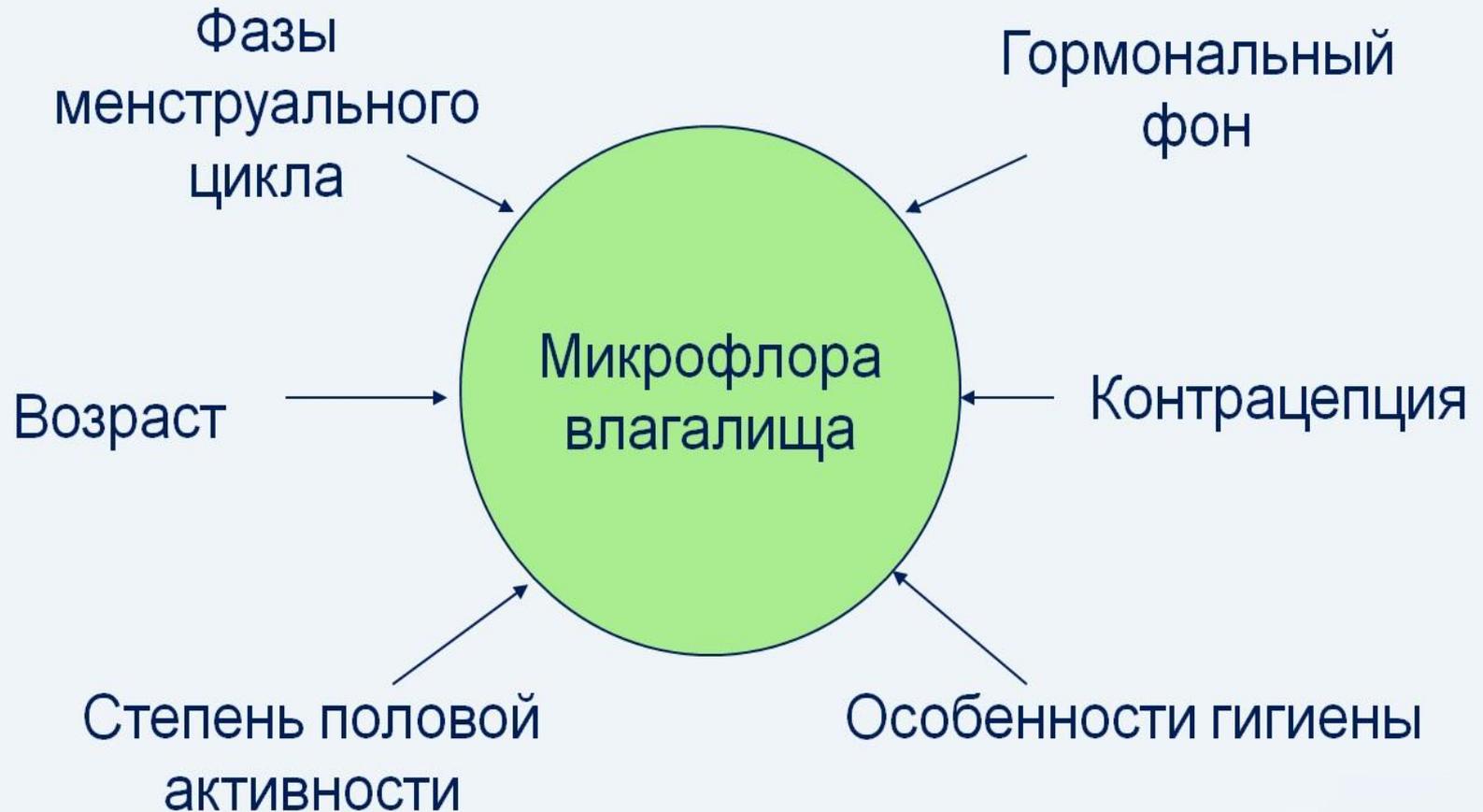


Способствуют созданию кислой pH



Стимулируют местный иммунитет, обеспечивают защитный барьер на пути инфекции

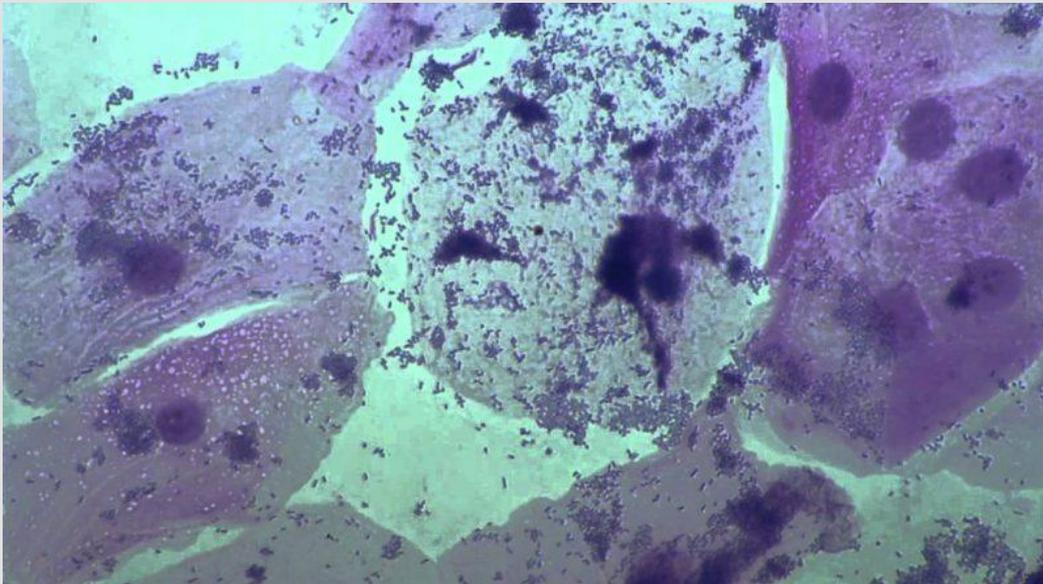
Факторы, влияющие на микрофлору влагалища



- Роль различных микроорганизмов в поддержании нормоценоза влажной поверхности постоянно дискутируется в мировой литературе. Последние достижения в области клинической микробиологии заставляют по-новому взглянуть на значение нормальной микрофлоры для организма человека. В 2012 г. завершился 5-летний проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), целью которого было охарактеризовать все микробы человеческого организма.

- Около 60% микробных инфекций человека сопровождается образованием биопленок. К особенностям биопленочных инфекций относятся:
 1. Затяжное течение процесса и склонность к его хронизации.
 2. Повышенная вероятность диссеминации возбудителя, приводящая к генерализации инфекционного процесса. Биопленки, образованные грамотрицательными бактериями, могут продуцировать эндотоксин, что может приводить к развитию инфекционно-токсического шока.
 3. Неэффективность методов традиционной антимикробной терапии. Бактерии в биопленках могут обмениваться плазмидами резистентности (передача резистентности от вида к виду).
 4. Бактерии в биопленке не поддаются воздействию иммунной системы хозяина.

- Суммарная доля облигатно-анаэробных микроорганизмов у клинически здоровых женщин не превышает долю нормофлоры, которая представлена *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., а также *Atopobium vaginae*, который рассматривают как маркер бактериального вагиноза (БВ), наравне с *Gardnerella vaginalis*, но выявляют во влагалище здоровых женщин гораздо реже.



- Количество *Gardnerella vaginalis* в норме составляет до 10^6 КОЕ/мл, а *Atopobium vaginae* – до 10^4 КОЕ/мл. Грибы рода *Candida* могут присутствовать во влагалище здоровых женщин в концентрации до 10^4 КОЕ/мл. Наиболее благоприятным условием для существования гриба рода *Candida* является слабощелочная или нейтральная среда (оптимально $pH=6,0-5,0$). При этом необходимо отметить, что даже незначительное смещение среды в кислую сторону значительно подавляет развитие и размножение бактериальных возбудителей, тогда как рост *Candida* в этом случае может усиливаться.



Необходимо понимать, что микробиом влагалища является не только нестабильной, но и неоднородной средой. В то время как одни микробные сообщества, входящие в его состав, меняются быстро, другие характеризуются относительным постоянством. Формирование микробиоты влагалища у девочек начинается с момента рождения. Накануне родов при нормально протекающей беременности уровень эстрогенов в организме женщины достигает пика. Это стимулирует накопление гликогена в клетках влагалищного эпителия, повышая численность колонии лактобактерий, и обеспечивает максимальную контаминацию новорожденного необходимой микрофлорой.

- Если сразу после рождения у девочки создается кислая среда во влагалище (рН 4,4–4,6), то уже к концу первого месяца жизни эпителий влагалища становится тонким, содержание гликогена снижается, а рН повышается до 7,0. Именно поэтому так необходимо, чтобы с раннего возраста девочка строго соблюдала правила личной гигиены.

•

Хотя динамические изменения влагалищного микробиома вполне естественны, в норме они не должны оказывать кардинального влияния на жизнедеятельность лактобактерий. Достижение этой задачи осложняется тем, что лактобактерии достаточно уязвимы по сравнению с условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Для оценки интенсивности изменений, происходящих в микробиоме, был разработан специальный индекс дивергенции. Он пока не используется в клинической практике, но представляет большой интерес с научной точки зрения. Измерение с помощью этого индекса происходящих в микробиоме процессов, позволило сделать вывод, что динамические изменения характерны даже для здоровых женщин, не говоря уже о тех, у кого присутствуют клинические и лабораторные проявления нарушений состояния биоценоза. Повышение индекса дивергенции создает предпосылки к развитию бактериального вагиноза или аэробного вагинита.

- Таким образом, здоровая экосистема влагалища характеризуется неповрежденным эпителием, наличием достаточного количества лактобациллярной микрофлоры и адекватным состоянием локального иммунитета. Нарушения состояния влагалищного микробиома ассоциированы с развитием одного из 4 типов инфекций: бактериальный вагиноз (преобладает анаэробная микрофлора), аэробный/неспецифический вагинит (преобладает аэробная микрофлора), вульвовагинальный кандидоз, трихомониаз.

- Доказано, что у каждой второй пациентки БВ может протекать бессимптомно. Вместе с тем БВ часто имеет хроническое или рецидивирующее течение, однако причина возникновения рецидивов недостаточно изучена. В последние годы большое внимание исследователей привлечено к изучению совокупностей микроорганизмов, объединенных в биопленки, в которых бактерии взаимодействуют друг с другом и приобретают повышенную устойчивость к факторам внешней среды.

- У пациенток с БВ биопленки выявляются в 90% случаев. Наиболее распространенными микроорганизмами, входящими в состав биопленок при БВ, являются *G. Vaginalis* (от 60 до 90% массы биопленки), *Porphyromonas assaccharolytica*, *Megasphaera spp.*, *A. vaginae* (от 1 до 40% массы биопленки), а также вагиноз-ассоциированные бактерии, родственные *Clostridium phylum*, *Megasphaera* и/или *Leptotrichia* и др.

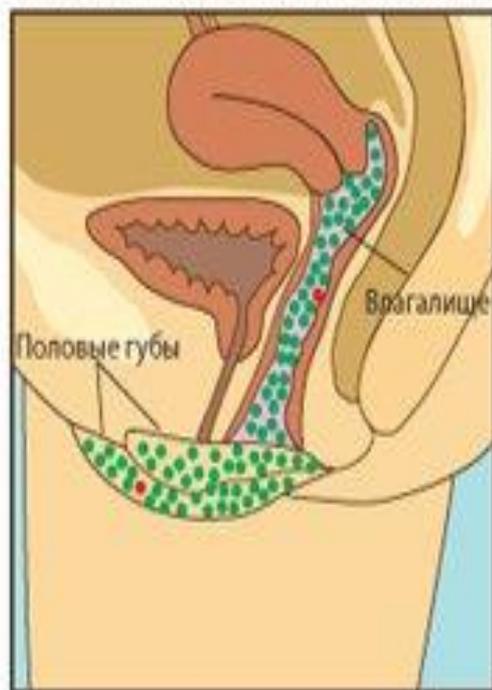
- Биопленка повышает степень адгезии бактерий к поверхности эпителия, что позволяет им достигать более высоких концентраций и препятствовать проникновению лекарственных препаратов к бактериям, находящимся в пленке в неактивном состоянии. Подтверждено наличие постоянной и адгезивной бактериальной биопленки *A. Vaginae* совместно с *G. vaginalis*, что может являться причиной отсутствия эффекта от лечения БВ при использовании метронидазола .

- В среднем рецидив БВ развивается примерно у 30% женщин в течение первых трех месяцев после завершения лечения и у 80% пациенток в течение 9 месяцев после лечения.
Нерациональная антибактериальная терапия приводит к образованию биопленок, содержащих патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, резистентные к ряду антибиотиков. Биопленки на слизистых оболочках могут блокировать воспалительный ответ, снижая активность иммуноцитов, они сохраняют жизнеспособность микроорганизмов при концентрациях перекиси водорода и молочной кислоты в 4-8 раз более высоких, чем требуется для подавления отдельных бактерий вне пленок.

- Предполагается, что при воздействии антибиотика в пределах биопленки число резистентных микроорганизмов может быть изначально незначительным, но при повторном применении препаратов той же группы благодаря кворумной сигнализации число резистентных бактерий увеличивается, что в результате приводит к быстрому заселению биопленки резистентными формами.
- Установлено, что в основе повышенной выживаемости лежат свойства клеток и внеклеточного матрикса. Матрикс биопленки может связывать и не пропускать и/или инактивировать антибиотики.

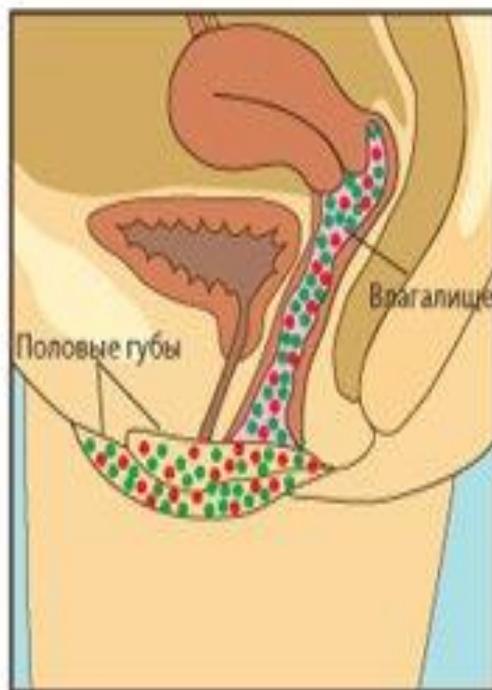
- В качестве диагностических критериев БВ учитывался характер выделений, оценка уровня рН влагалищного содержимого, аминотест с 10% раствором КОН и микроскопия нативного и окрашенного по Граму мазка влагалищного содержимого. В соответствии с современными представлениями о клинической диагностике БВ ведущее значение имела микроскопия влагалищного отделяемого, остальные тесты рассматривались как ориентировочные.

ЗДОРОВАЯ
ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА



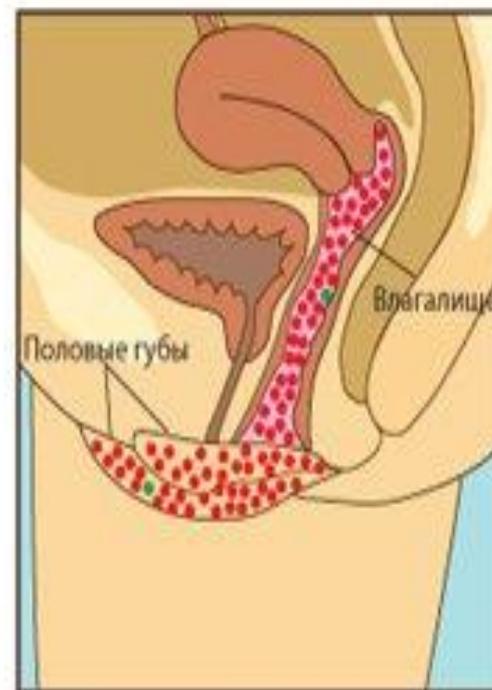
преобладают дружественные
микроорганизмы

НЕЗДОРОВАЯ
ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА



дружественные и патогенные
микроорганизмы
в одинаковом количестве

ВОСПАЛЕНИЕ ВЛАГАЛИЩА



преобладают
патогенные микроорганизмы

•• Лактобактерии •• Патогенные микроорганизмы

Лечение

- Тактика антимикробного лечения выбирается в зависимости от клинической формы нарушения состава микробиома и подразумевает меры, направленные на повышение количества лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, снижение рН и коррекцию размножения анаэробов.
- В частности, для элиминации инфекции успешно используется антисептик деквалиния хлорид (Флуомизин). Благодаря множественному механизму антимикробного воздействия вероятность развития резистентности относительно невелика. Одним из достоинств препарата является возможность его применения в любом сроке беременности.

- В разрушении биопленки большую роль играет хлоргексидин. Большинство антисептиков не в состоянии действовать внутри сложной структуры биопленки. Хлоргексидин выбился из стройного ряда бессильных сородичей и в который доказал свои исключительные способности. Препарат может предотвращать адгезию (прилипание) микроорганизмов к твердой поверхности, вследствие чего останавливается рост и развитие биопленки.

- В клинических испытаниях деквалиния хлорид показал активность, сопоставимую с клиндамицином. В группе, получавшей терапию Флуомизином, реже наблюдалась кандидозная реинфекция. Чрезвычайно важно также то, что деквалиния хлорид доказательно активен в отношении *Atorobium vaginae*, резистентного к метронидазолу. В исследовании *in vitro* деквалиния хлорид эффективно подавлял рост *Atorobium vaginae* в концентрации, сопоставимой с концентрацией клиндамицина, и в гораздо меньшей по сравнению с метронидазолом. Эффективность Флуомизина неоднократно подтверждена в международных многоцентровых исследованиях, поэтому во многих странах, например в Португалии, этот препарат включен в клинические рекомендации по лечению бактериального вагиноза как альтернатива клиндамицину.

Еще одним общепризнанным подходом к лечению нарушений состава микробиома влагалища является назначение препаратов, содержащих лактобактерии. В популяции лактобактерий доминирующая роль отводится *Lactobacillus acidophilus*, продуцирующим перекись водорода. Однако организмы, ранее объединяемые общим названием *Lactobacillus acidophilus*, – это целый спектр отдельных видов внутри группы *Lactobacillus acidophilus complex*. При этом не все из них обладают равными способностями к адгезии, колонизации, обеспечению антибактериальной активности и ингибированию патогенов. Именно поэтому для восстановления микробиома влагалища важны не все разновидности лактобактерий, а лишь способные к самостоятельной адгезии с последующей активацией местного иммунитета.

- Успешно применяется свечи **«Ацилакт»**
- Главный компонент «Ацилакта» — штаммы живых ацидофильных лактобактерий, которые в норме населяют флору влагалища. При развитии патогенного процесса их количество резко уменьшается.
- Это может вызвать снижение местного иммунитета и присоединение инфекционного процесса. Лактобациллы, входящие в состав «Ацилакта» способствуют созданию оптимального баланса микрофлоры и уничтожению патогенных микроорганизмов (включая стафилококк и кишечную палочку), являющихся возбудителями заболеваний.



- Наряду с пероральным применением пробиотиков, наиболее быстрым и эффективным способом нормализации биоценоза является интравагинальное введение лактобактерий, причем эффективность лечения зависит от штамма лактобацилл, входящего в состав препарата.
- ***Мульти-Гин АктиГель***
- Мульти-Гин АктиГель укрепляет естественную восстановительную способность тканей и улучшает состояние слизистой оболочки. Он быстро восстанавливает оптимальную кислотность влагалища (показатель pH). Мульти-Гель АктиГель способствует росту численности полезных лактобактерий (молочнокислых бактерий), в результате чего создает оптимальную и естественную микрофлору, препятствующую появлению дискомфорта.



Спасибо за внимание

