



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 53886

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СПОСІБ СИСТЕМНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ ДИСБІОТИЧНИХ СТАНІВ У ВАГІТНИХ, РОДІЛЬ
ТА ГОДУЮЧИХ МАТЕРІВ

1

2

(21) 2002010405

(22) 15 01 2002

(24) 17 02 2003

(46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 р.

(72) Тутченко Людмила Іванівна, Марушко Тетяна
Лемарівна, Марушко Ростислав Володимирович(73) ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА
ГІНЕКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ(57) Спосіб системної профілактики та корекції
дисбіотичних станів у вагітних, роділь та матерів,

що годують, шляхом застосування лактобактерій інтравагінально, який відрізняється тим, що призначають одночасно пробіотичні препарати "Симбітер" перорально по 1 дозі на добу за 20-30 хвилин до їжі і "Симбітер-2" інтравагінально у розведенні 1-2 лікувальними курсами по 10 днів у другому триместрі та перед пологами та "Симбітер" шляхом нанесення на зони соска і ареоли молочної залози у розведенні 1:2 перед і після пологів протягом 7 днів

Винахід відноситься до області медицини і може бути використаний у гінекології, акушерстві та інших галузях клінічної медицини для профілактики і корекції порушень мікробіоценозу статевих шляхів у жінок.

В теперішній час доведено, що одним з патогенетичних механізмів розвитку цілої низки акушерських ускладнень (загроза переривання вагітності, передчасні пологи, передчасний вплив навколоплідних вод, інфекційно-запальні захворювання після пологів) є порушення колонізаційної резистентності піхви з формуванням дисбіотичних процесів.

До останнього часу при лікуванні жінок з порушеннями вагінальної мікрофлори не приділялося уваги стану мікробіоценозу кишечника. Між тим, дисбактеріоз кишечника є закономірним результатом процесів, які відбуваються в організмі вагітних жінок групи ризику на фоні фізіологічної імуносупресії. Крім того між кишечником і піхвою має місце взаємозв'язок через їхню анатомічну близькість, існує постійна можливість підселення із прямої кишки в піхву умовно патогенних фекальних мікробів, які спроможні активно приживлятися в різних екологічних нішах.

Саме тому доцільно корекцію вагінальних дисбактеріозів супроводжувати лікуванням порушень мікроекології кишечника у вагітних жінок. В супротивному випадку відновлення вагінальної мікрофлори може бути нестабільним і короточасним.

Поза увагою сьогодні лишається також мікроекологічний статус молочної залози (зона ареоли і соска). За традиційними уявленнями перед поло-

гами мікрофлора цього біотопу повинна складатися переважно з лактобацил і біфідобактерій в кількості не менше 10^7 КОЕ/мл та 10^8 КОЕ/мл відповідно. За нашими даними 73,3% вагітних мають дисбіотичні зміни цього біотопу, що значно підвищує ризик розвитку гнійно-запальних ускладнень з боку молочної залози після пологів.

Методи лікування вагінальних дисбіозів у вагітних жінок з метою попередження акушерських ускладнень і інфекційно-запальних захворювань у породіль та новонароджених, які існують сьогодні, не мають етапного і системного підходів, не враховують особливості мікробіоценозів різних біотопів вагітної і породіль, а також не завжди завершуються етапом реконструкції молочної вагінальної мікрофлори.

Відомі засоби профілактики та лікування дисбіозів статевих шляхів у жінок із застосуванням пробіотичних препаратів (Григоренко А.М., Жук С.І., Садпій В.В. Методи біотерапевтичної корекції мікрофлори при вагінальних дисбактеріозах // 36 Наук. праць Асоціації акуш-гінек. України, 2001; Воронова С.И. Бактериальный вагиноз у беременных // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов - 2000 - №1, Коршунов В.М. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. Учебное пособие М., 1999; Акопян Т.Е. Бактериальный вагиноз и беременность // Акушерство и гинекология - 1996 - №3; Кулаков В.И., Воропаева С.Д., Анкирская А.С. Obligatno-anaerobnye mikroorganizmy при акушерско-гинекологической патологии // Акушерство и гинекология - 1996 - №2).

Відомі способи дозволяють нормалізувати мі-

(13) A

(11) 53886

(19) UA

крофлору статевих шляхів за рахунок специфічних біологічних властивостей лакто- і біфідобактерій в активному чи плісфілізованому стані

Недоліком біотерапевтичних препаратів, що використовуються в даний час в акушерстві і гінекології для корекції мікрофлори статевих шляхів є те, що вони містять штами біфідобактерій чи лактобактерій, які виділені у людей з кишечника. Тому при влученні в нехарактерну для їх існування нішу (піхва) ці мікроорганізми, що володіють недостатньою адгезивною активністю по відношенню до вагінальних епітеліоцитів, не в змозі прижитися там на досить тривалий час

Найбільш близьким до об'єкта, що заявляється, є спосіб корекції дисбіозу статевих шляхів у жінок, що передбачає застосування лактобактерій вагінального походження, виділених з піхви у здорових жінок, інтравагінально протягом 15 діб у вигляді вагінальних свіч або на тампонах (Коршунов В.М., Володин Н.Н., Кафарская Л.И., Иванова Н.П. Штамм бактерий *Lactobacillus acidophilus*, используемый для приготовления бакпрепаратов для нормализации микрофлоры при нарушении микробиоценоза влагалища // Авторское свидетельство на изобретение №1491884 М 8 03 1989)

Основний недолік вищевказаного способу - те, що лактобактерії є головною, але не єдиною складовою індигенної "протективної" мікрофлори урогенітального тракту, що може пояснити не завжди достатній клінічний ефект від застосування монобіотерапевтичних препаратів на основі визначених штамів лактобактерій

В основу винаходу поставлено задачу створення способу системної профілактики та корекції дисбіотичних станів у вагітних, роділь та годуючих матерів, у якому шляхом інтравагінального, перорального введення та нанесення на молочну залозу пробіотичних мікроорганізмів у вигляді мультикомпонентних багатофункціональних пробіотичних асоціацій "Симбітер" та "Симбітер-2", що дасть змогу забезпечити відновлення нормоценозу вищевказаних біотопів та попередити виникнення ускладнень вагітності і пологів, інфікування новонародженої дитини

Поставлена задача способу системної профілактики та корекції дисбіотичних станів у вагітних, роділь та годуючих матерів, вирішується шляхом застосування лактобактерій, згідно винаходу додатково призначаються пробіотики "Симбітер" перорально та нанесенням на зону ареоли і соска молочної залози і "Симбітер-2" інтравагінально, причому, в залежності від характеру та ступеня порушення вагінального мікроценозу біопрепарат "Симбітер-2" застосовується як основне лікування (при проміжному типі дисбіозу) або як другий етап лікування з метою реконструкції вагінальної лактофлори (після етапу санації піхви відповідними антибактеріальними засобами при бактеріальному вагінозі і неспецифічних вагінітах). Перорально "Симбітер" застосовують по 1 дозі на добу за 20 - 30 хвилин до їжі. Інтравагінальне введення біотерапевтичного препарату "Симбітер-2" проводиться інтрапіхвово у вигляді інстиляцій або введенням ватно-марльового тампону на 8 годин на ніч. Пробиотик перед введенням попередньо розводиться охолодженою кип'яченою водою ($t = 35 - 37^{\circ}\text{C}$) у

відношенні 1 : 2. Курс лікування по 10 діб у другому триместрі вагітності та напередодні пологів. Пробиотично-терапевтична санація молочних залоз у вагітних проводиться біопрепаратом "Симбітер" шляхом нанесення його на зони соска і ареоли перед пологами, під час та після пологів. Препарат попередньо розводиться теплою кип'яченою водою ($t = 35 - 37^{\circ}\text{C}$) у відношенні 1 : 2. Отриману суспензію насичується ватний тампон, який розміщується на поверхні соска і ареоли протягом 30 - 60 хвилин.

"Симбітер" представляє собою консорціум симбіотичних культур (бактерії родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* та *Propionibacterium*) з сумарною концентрацією життєздатних мікроорганізмів не менше $10^8 - 10^{10}$, в тому числі не менше 45,0% біфідобактерій, виділених з кишечника здорових людей. Відомо, що ці мікроорганізми є найбільш цінними компонентами індигенної мікрофлори, що заселяє слизову оболонку товстого кишечника.

"Симбітер" має виражену антагоністичну активність у відношенні до широкого спектру патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, адгезивну та вітаміносинтезуючу здатність, синтезує широкий спектр травних ферментів, має імуномодельючі та дезінтоксикаційні властивості.

"Симбітер - 2" - багатостамова асоціація, основу якої складають пробіотичні бактерії родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* та *Propionibacterium*. Бактерії пробіотика виділені з піхви у здорових жінок, завдяки чому їм властива висока адгезивна активність по відношенню до вагінальних епітеліоцитів, і поряд з високою концентрацією лактобактерій та біфідобактерій препарат забезпечує високий сумарний терапевтичний ефект.

Ця "жива" форма пробіотика, яка не потребує тривалого часу для відновлення активної життєдіяльності бактеріальних клітин. Бактерії препарату починають діяти одразу ж після їх введення в організм людини.

"Симбітер-2" також має виражену антагоністичну активність у відношенні до широкого спектру патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, поряд з прямим впливом на мікрофлору включає стимуляцію репаративних процесів в слизовій оболонці піхви, підвищення імунологічної реактивності та загальної неспецифічної резистентності організму вагітної жінки.

Комплексне (в різних біотопах), поетапне (другий триместр, напередодні та після пологів), диференційоване (в залежності від ступеня і характеру дисбіозу) застосування біотерапевтичних препаратів "Симбітер-2" та "Симбітер" позитивно впливає на стан мікроекології піхви, кишечника, молочної залози, сприяє відновленню молочної мікрофлори, що врешті зумовлює зменшення частоти ускладнень перебігу вагітності та інфекційно-запальних захворювань у породіль.

Суть способу підтверджується наступними прикладами

Приклад 1. Вологовська В.О. 24 років, жителька м. Коростень Житомирської області знаходилась на стаціонарному лікуванні у відділенні серцево-судинної патології вагітних ШАГ АМН України.

Клінічний діагноз: основний - Вагітність 1, 26 - 27 тижнів, гіпертонічна хвороба І ст., помірна, суп-

равентрикулярна пароксизмальна тахікардія, пре-еклампсія Іст

Супутний - Бактеріальний вагіноз, кишковий дисбактеріоз III - IV ст

При мікробіологічному дослідженні калових мас виявлено значне зниження (на 3 - 4 порядки) концентрації клітин облигатної захисної мікрофлори - біфідобактерій, лактобацил та інших. На цьому фоні відмічено вегетування умовно-патогенних мікроорганізмів *Klebsiella* - $2,0 \times 10^8$ КОЕ/г, *Staphylococcus aureus* - $5,0 \times 10^6$ КОЕ/г, гриби роду *Candida* - $1,0 \times 10^5$ КОЕ/г

При мікробіологічному дослідженні виділень з піхви виявлені відсутність лакто- та біфідобактерій, полінуклеарних нейтрофілів, наявність "ключових клітин", великої кількості грамнегативних паличок та кокобацил (*G vaginalis*, *Bacteroides* spp). Діагноз бактеріального вагінозу підтверджено також встановленням підвищення значення pH вагінального секрету (5, 1)

З приводу кишкового дисбактеріозу вагітній була призначена пробіотикотерапія із застосуванням "Симбітера", який вона отримувала перорально по 1 дозі на добу за 20 хвилин до їжі протягом 10 діб. Лікування бактеріального вагінозу на першому етапі здійснювалося місцевим застосуванням антианаеробного антибіотика кліндаміцину протягом 7 днів. На другому етапі проводилася реконструкція вагінальної ендогенної лактофлори за допомогою препарату "Симбітер-2" інтрапіхвово у вигляді введення ватно-марльового тампону на 8 годин на ніч. Пробіотик перед застосуванням попередньо розводили охолодженою кип'яченою водою ($t = 35^\circ\text{C}$) у відношенні 1 : 2. Курс лікування 10 діб.

Контрольне мікробіологічне дослідження калу на дисбактеріоз та виділень з піхви було проведено через 14 днів після закінчення курсу пробіотикотерапії "Симбітером" та "Симбітером-2". Відмічений нормалізуючий ефект на рівень колонізації у кишечнику та піхви захисної мікрофлори, зокрема концентрація біфідобактерій, лактобацил та кишкової палички з нормальними властивостями підвищилася та досягла нормальних показників у кишечнику, відповідно $20,0 \times 10^{11}$ КОЕ/г, 115×10^8 КОЕ/г, 250×10^6 КОЕ/г, у піхві - біфідобактерій та лактобактерій, відповідно 40×10^5 КОЕ/г та 67×10^6 КОЕ/г. Це супроводжувалось повною елімінацією з біотопу клебсієли та вірогідним зменшенням окремих видів умовно-патогенної флори стафілококів, грибів роду *Candida*.

При повторному поступленні у відділення і обстеженні вагітної в 37 - 38 тижнів отриманий мікробіологічний ефект був стійкий. Однак при бактеріологічному обстеженні зони ареоли виявлено зниження показників висіву лакто- і біфидофлори та підвищення концентрації епідермального стафілококу та гемолітичного стафілококу, з приводу чого проводилася пробіотично-терапевтична санація молочних залоз шляхом нанесення "Симбітера" на зони соска і ареоли перед пологами, під час та після пологів. Препарат попередньо розводився теплою кип'яченою водою ($t = 35 - 37^\circ\text{C}$) у

відношенні 1 : 2. Отриманою суспензією насичували ватний тампон, який розміщували на поверхні соска і ареоли протягом 30 - 60 хвилин.

Відбулися термінові пологи шляхом операції кесаревого розтину (у зв'язку з високим прямим стоянням стріловидного шва голівки плода), народилася дитина чоловічої статі з оцінкою за шкалою Апгар 7 - 8 балів, вагою 3700,0. Післяопераційний період - без ускладнень. Бактеріологічне обстеження жінки після пологів свідчило про стійкий ефект проведеного лікування. На 7 добу після пологів жінка з дитиною виписана із стаціонару.

Приклад 2. Малькова-Квачан Н.П. 22 років, киянка знаходилася на стаціонарному лікуванні у відділенні серцево-судинної патології вагітних ІПАГ АМН України.

Клінічний діагноз основний - Вагітність I, 26 - 27 тижнів, анемія II ступеня, міокардіодістрофія.

Супутний - Кишковий дисбактеріоз I ступеня, проміжна форма вагінального дисбіозу (за класифікацією Кіра Е.Ф.)

При мікробіологічному дослідженні калових мас виявлено зниження на 2 порядки концентрації клітин біфідобактерій, при повній відсутності росту лактобацил. На цьому фоні відмічено вегетування умовно-патогенних мікроорганізмів *Enterobacteriaceae* - $3,0 \times 10^5$ КОЕ/г, *Staphylococcus aureus* - $3,5 \times 10^5$ КОЕ/г. Функціональні кишкові порушення були у вигляді стійких закрипів.

З приводу кишкового дисбактеріозу вагітній була призначена пробіотикотерапія із застосуванням "Симбітера", який вона отримувала перорально по 1 дозі на добу за 20 хвилин до їжі. Лікування вагінального дисбіозу проводилося застосуванням "Симбітера-2" інтрапіхвово у вигляді щоденних інстиляцій. Пробіотик перед застосуванням попередньо розводили охолодженою кип'яченою водою ($t = 35^\circ\text{C}$) у відношенні 1 : 2. Курс лікування 10 діб. Після закінчення курсу лікування відмічена нормалізація функцій кишечника (щоденний стілець), відновлення нормального вагінального та кишкового мікробіоценозу. При повторному обстеженні вагітної при поступленні у відділення перед пологами в 38 - 39 тижнів, отриманий ефект зберігався, бактеріологічне обстеження кишечника піхви та молочних залоз (зона ареоли) свідчило про наявність нормальних показників мікробіоценозу, притаманним цим біотопам. Терміново відбулися фізіологічні пологи. Післяпологовий період та лактація протікали без ускладнень. Виписана на 6 добу з дитиною. Спостереження протягом 1 місяця свідчили про відсутність запальних ускладнень у породіллі та її дитини.

Проведене контрольне обстеження жінки через три місяці після лікування підтвердило стійкий ефект способу.

Як видно з наведених прикладів, спосіб лікування дисбіотичних порушень, що пропонується, у вагітних жінок сприяє отриманню швидкого та стійкого лікувального ефекту, який виражається у відновленні складу та властивостей нормоценозу різних біотопів при високій стабільності отриманих результатів.

