

МОЖЛИВОСТІ НОРМАЛІЗАЦІЇ МІКРОФЛОРИ ПІХВИ при різних патологічних станах (частина 1)

В організмі жінки одним з важливих чинників, що грають значну роль в підтримці фізіологічної норми репродуктивного здоров'я і всього організму в цілому, є вагінальна мікрофлора. Вагінальна мікрофлора строго індивідуальна і змінюється в різні періоди розвитку жіночого організму. Поняття норми розрізняється не тільки у жінок різних вікових груп, але і різних етнічних груп.

Особливістю нормальної мікрофлори статевих шляхів здорових жінок репродуктивного віку є різноманіття видового складу, представленого широким спектром мікроаерофілів, факультативних і облигатних анаеробних мікроорганізмів (співвідношення анаероби / аероби в репродуктивному періоді становить 10: 1). Нормальна мікрофлора піхви забезпечує його кисле середовище - до рН <4,5, продукує перекис водню (H₂O₂), виділяє антибіотики, вступає в конкурентний антагонізм з чужорідними бактеріями за місця зв'язування з епітелієм. Як наслідок, забезпечується захист піхви від розвитку інфекцій. Провідне місце в вагінальному мікробіоценозі - 95-98% (10⁷-10⁹ КУО / мл) займають лактобацили (палички Додерлейна).

З моменту першого опису в 1892 р А. Doderlein лактобактерій як переважаючих мікроорганізмів нормального вагінального біоценозу і до теперішнього часу їх значимість в підтримці нормальної мікрофлори жіночого урогенітального тракту залишається незаперечною. Відомо, що першою ознакою вагінальних дисбіотичних розладів є зниження концентрації анаеробної молочнокислої флори або втрата нею біологічних властивостей.

Основне місце серед лактобактерій піхви займає рід *Lactobacillus*. У піхві здорової жінки зазвичай одночасно присутні кілька видів лактобацил, що сприяє розширенню спектра захисних та інших фізіологічних властивостей біоценозу. Так, наприклад, встановлено, що у більшості жінок в США в мікрофлорі піхви переважає *Lactobacillus crispatus* (32%), на другому місці - *Lactobacillus jensenii* (23%), далі йде раніше не описаний вид, позначений як *Lactobacillus 1086V* (15%), *Lactobacillus gasseri* (5%), *Lactobacillus fermentum* (0,3%), *Lactobacillus oris* (0,3%), *Lactobacillus reuteri*

(0,3%), *Lactobacillus ruminis* (0,3%), і *Lactobacillus vaginalis* (0,3%) (Antonio et al., 1999). У японських жі-

нок переважає *Lactobacillus crispatus* і *Lactobacillus gasseri* (Song et al., 1999).

Колонізація *L. crispatus* або *L. jensenii* піхви жінки асоціюється з більш низькою частотою розвитку бактеріального вагінозу (БВ), тоді як *Lactobacillus iners*, *Gardnerella vaginalis*, *Clostridiales*, *Leptotrichia / Sneathia*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Leptotrichia / Sneathia*, *Prevotella* і *Papillibacter* найбільш часто виявляються у більшості пацієнток з БВ (Antonio і ін., 1999; Aroutcheva і ін., 2001; Fredricks, 2011 року; Fredricks і ін., 2005, 2007; Human і ін., 2005; Ling і ін. 2010; Oakley і ін., 2008; Ravel і ін., 2011 року; Srinivasan і ін., 2012; Verhelst і ін., 2004).

БВ характеризується кількісною і якісною зміною складу лактобацил (Fredricks, 2011 року; Fredricks et al., 2005; Verhelst et al., 2004). Залежно від переважання тих чи інших видів бактерій є різні асоціації з чотирма клінічними критеріями БВ по АМСЕЛІТ (Srinivasan et al., 2012). Так, переважання *Eggerthella* і *Lactobacillus amnionii* - єдина комбінація, коли є чітка кореляція між усіма 4 критеріями (рН > 4,5; рясні гомогенні, біло-сірі з неприємним запахом виділення; «рибний» запах, наявність ключових клітин у вагінальному мазку).

Переважання *L. crispatus* в значній мірі корелює з відсутністю БВ, а також даний вид *Lactobacillus* є єдиним, переважання якого асоціюється з низьким рівнем рН піхви, відсутністю «рибного» запаху і ключових клітин, нормальними виділеннями з піхви. Крім того, встановлено, що у здорових жінок лактобацили є домінуючою мікрофлорою не тільки піхви, але і уретри, що оберігає нижні відділи сечостатевого тракту від колонізації уропатогенів і їх висхідного інфікування.

Дослідники поки не знають точних причин, але в певний момент життя жінки під впливом зовнішніх і внутрішніх факторів може відбутися дисбаланс у складі піхвової мікробіоти: зменшення вмісту лактобактерій, що несе за собою збільшення рН > 4,5. У свою чергу, зниження кислотності призводить до розмноження анаеробних бактерій і, як наслідок, розвитку інфекційного захворювання, званого бактеріальним вагінозом. Бактеріальний вагіноз небезпечний тим, що на тлі даної патології збільшується ризик розвитку гінекологіч-

них (ендометрит, сальпінгіт, тубооваріальний абсцес) і акушерських (аборт, передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи, післяпологовий ендометрит) ускладнень, інфекцій сечовивідних шляхів. БВ є найбільш поширеним мікробіологічними порушенням вагінального середовища у дорослих жінок.

Незважаючи на те що антибіотикотерапія для лікування БВ має сильну доказову базу і достатню ефективність (Anonymous, 2012; Koumans et al., 2001; Mendling et al., 2013), спроби підвищити результативність терапії широко обговорюються. *Gardnerella* і інші бактерії, що прилипають до вагінального епітелію і пенетрують його, добре захищають себе від антибіотиків завдяки формуванню біоплівки, що знижує ефективність стандартної антибактеріальної терапії і визначає високу частоту рецидивів після проведеного лікування (Swidsinski et al., 2008). Наприклад, показник лікування через 3 місяці після проведеної терапії становить близько 60-70%, в той час як через 6 місяців він набагато менше (Larsson and Forsum, 2005; Verstraelen and Verhelst, 2009).

З метою вирішення даної проблеми в недавніх наукових дослідженнях особливу увагу приділили ад'ювантному застосуванню пробіотиків (лактобацили) в лікуванні БВ. Ця концепція базується на тому факті, що людський організм заселяється різними мікроорганізмами з моменту його народження і сформована мікробіота грає істотну роль в захисті макроорганізму від різних патогенів. Пробиотик - це препарати або продукти, що містять певні штами життєздатних мікроорганізмів в достатній кількості, які при їх прийомі змінюють мікробіоту в тілі господаря і тим самим роблять позитивний вплив на його здоров'я (Schrezenmeir and De Vrese, 2001). Різні дослідження і дані метааналізу показують, що прийом пробіотиків корисний для профілактики та лікування антибіотико-асоційованої діареї, при інфекціях дихальних шляхів, некротизуючому ентероколіті і атопічному дерматиті, а також для полегшення симптоматики при синдромі подразненого кишківника і виразковому коліті (Allen і ін. 2010; Elazab і ін., 2013; Goldenberg і ін., 2013; Hao і ін., 2015; Річі і Романюк, 2012; Szajewska і ін., 2016).

У 2017 році опубліковані результати подвійного сліпого рандомізованого контрольованого клінічного експериментального дослідження, в якому проводилась оцінка впливу йогуртового напою, що містить штами *Lactobacillus*, на результати лікування жінок з БВ (C. Laue, E. Papazova, A. Liesegang, A. Pannenbeckers, P. Arendarski, B. Linnerth, KJ Domig, W. Kneifel, L. Petricevi, J. Schrezenmeir).

Штами *Lactobacillus*, які використовуються в цьому дослідженні, раніше були виділені від здорових вагітних жінок в кінці першого триместру вагітності (Kiss et al., 2007), а також відібрані ті види *Lactobacillus*,

які домінують в вагінальній мікробіоті у здорових жінок. З пулу в 168 передбачуваних корисних ізолятів лактобацил культивовані з подальшим фенотипічним та генотипічним тестуванням (включаючи фарбування по Граму) ті лактобактерії, які демонструють такі властивості: наявність каталазної і оксидазної активності, можливість росту в аеробних і анаеробних умовах, здатність підкислення, продукування перекису водню (H_2O_2) і розщеплення глікогену, стійкість до жовчних кислот і пригнічення росту патогенів (*Escherichia coli*, *G.vaginalis*, *Candida krusei*, *Candida albicans* і *Candida glabrata*). Згодом проведена оцінка безпеки, включаючи стійкість до антибіотиків, можливість деградації муцини, відсутність β -гемолізу, глікозидазної і ариламідазної активності). У підсумку обрані 4 штами *Lactobacillus*, а саме: *L.crispatus* LbV 88 (DSM 22566), *L.gasseri* LbV 150N (DSM 22583), *L.jensenii* LbV 116 (DSM 22567) і *L.rhamnosus* LbV96 (DSM 22560) (Domig et al., 2014 року). На підставі аналізу раніше проведених досліджень, в яких вивчався вплив перорального застосування пробіотиків на зміну вагінальної мікробіоти і швидкості лікування БВ (Аношина, 2016 року; Anukam et al., 2006; Kaufmann et al., 2014; Martinez et al., 2009 року; Petricevic і Бітт, 2008; Reid and Bocking, 2003), а також в результаті експериментального вивчення специфічних властивостей штамів *L.crispatus* LbV 88, *L.gasseri* LbV 150N, *L.jensenii* LbV 116 і *L.Rhamnosus* LbV96 (Domig et al., 2014 року) авторами було висунуто припущення, що вживання йогуртового напою, що містить ці 4 штами лактобактерій, може прискорити регресію симптомів БВ. Основна мета планованого дослідження полягала в тому, щоб порівняти ефективність прийому перорального йогуртового напою, що містить відповідні 4 пробіотичних штами лактобактерій, з плацебо за швидкістю одужання при БВ.

Дизайн припускав одноцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване (1: 1) клінічне дослідження. Одна група пацієнтів (основна) отримувала йогурт, що містить живі штами *L.crispatus*, *L.gasseri*, *L.rhamnosus* і *L.jensenii*, друга група отримувала хімічно підкислене молоко без бактеріальних штамів - плацебо (контрольна група). Тривалість дослідження склала 4 тижні. Протягом цього часу випробовуваним було запропоновано утриматися від прийому інших ферментованих молочних продуктів (крім досліджуваного йогурту), що містять пробіотики або ферментативні добавки, заборонялося використовувати лікарські засоби (за винятком метронідазолу по протоколу), також даним дослідженням не передбачений прийом вітамінів і мінеральних добавок. Таке харчове обмеження було актуально до кінця дослідження.

У дослідження включалися жінки репродуктивного віку (≥ 18 років) зі стабільними менструальним циклом

або жінки в постменопаузі з недавно діагностованим БВ. Діагностика БВ була заснована на критеріях АМСЕЛЯ (Amsel et al., 1983), тобто щонайменше 3 з 4 критеріїв повинні бути позитивними:

1. рН піхви вище 4,5;
2. рясні гомогенні, біло-сірі з неприємним запахом виділення;
3. «рибний» запах (тест КОН (whiff test - додавання до виділень з піхви в пробірці 10% КОН);
4. ключові клітини у вагінальному мазку (при фазово-контрастній мікроскопії).

Для лікування БВ жінкам призначався пероральний антибіотик - метронідазол (Agilin®) протягом 7 днів по 500 мг двічі на день, а також йогуртовий напій протягом 4 тижнів, два рази на добу, щодня з дотриманням дієтичних обмежень.

В основній групі йогуртовий напій був зроблений на основі пастеризованого незбираного молока і містив живі штами *L.crispatus* LbV 88 (DSM 22566), *L.gasseri* LbV 150N (DSM 22583), *L.jensenii* LbV 116 (DSM 22567) і *L.rhamnosus* LbV96 (DSM 22560). Концентрація кожного штаму становила не менше $1 \cdot 10^7$ КУО / мл. У контрольній групі йогуртовий напій складався з хімічно підкисленого молока без бактеріальних штамів. Випробовувані йогуртові продукти (як в основній групі, так і в контрольній) були ідентичні за ароматом, кольором, текстурою, зовнішнім виглядом і упаковці (білі пляшки з пластмасовою гвинтовою кришкою).

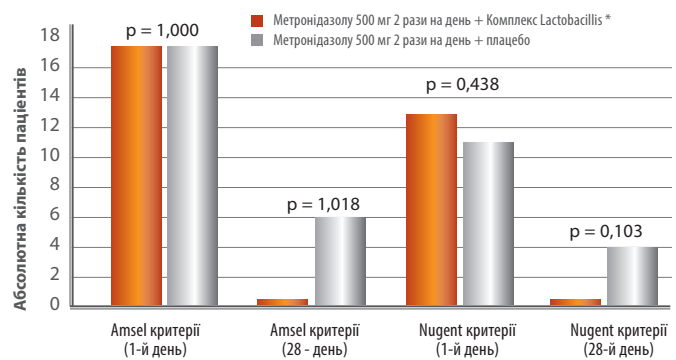
Результати дослідження

У дослідження були включені 34 пацієнтки. 17 з них були рандомізовані в основну групу і 17 - в контрольну.

Швидкість одужання: з 17 пацієток основної групи після 4 тижнів лікування у всіх (100%) було діагностовано одужання з регресією всіх симптомів БВ, а в контрольній групі одужання зафіксовано тільки у 11 з 17 пацієток (64,7%). При оцінці результатів лікування за шкалою Nugent (величину балів в діапазоні 0-3 розцінювали як нормальну вагінальну флору, 4-6 - як проміжний стан, 7-10 - що вказує на бактеріальний вагіноз) встановлено, що величина цього показника була незначно нижче в основній групі ($2,44 \pm 1,71$) в порівнянні з групою плацебо ($3,82 \pm 3,57$) (мал. 1).

При оцінці динаміки регресії симптомів БВ встановлено, що такі симптоми, як патологічні виділення і «рибний» запах, з більшою швидкістю регресували в основній групі. Це відповідало відмінності в зміні загального бала за критеріями АМСЕЛЯ і було пов'язано з більш вираженим скороченням числа ключових клітин в мазку піхви у пацієток основної групи. рН піхви знизився з вихідних $5,32 \pm 0,62$ до $4,57 \pm 0,74$ в групі плацебо, тоді як в групі контролю вихідні значення відповідали $5,31 \pm 0,64$, а через 4 тижні терапії - $4,19 \pm 0,50$ ($P = 0,091$).

У 11 жінок в основній групі відзначалися побічні ефекти у порівнянні з 12 жінками в групі прийому



Малюнок 1. Порівняння ефективності проведеної терапії у жінок з БВ, визначаються на підставі критеріїв Amsel і Nugent.

* Примітка: * - *L.crispatus* LbV 88 (DSM 22566), *L.gasseri* LbV 150N (DSM 22583), *L.jensenii* LbV 116 (DSM 22567) і *L.rhamnosus* LbV96 (DSM 22560). Концентрація кожного штаму становила не менше $1 \cdot 10^7$ КУО / мл.

плацебо ($P = 0,71$). Загальна кількість небажаних дій склало 0 в основній групі (3 - антибіотик-асоційована діарея, 7 - гастроентерит, 6 - біль, 4 - інші), тоді як в групі плацебо відзначено 27 випадків (3 - інфекції дихальних шляхів, 6 - гастроентерит, 11 - біль, 7 - інші).

Обговорення результатів

Прискорення відновлення мікрофлори піхви у пацієток основної групи в даному дослідженні та більш швидке зменшення симптомів захворювання можуть вказувати на те, що комбінація лактобацил (*L.crispatus*, *L.gasseri*, *L.rhamnosus* і *L.jensenii*), що застосовується в дослідженні, є ефективним доповненням до базової терапії БВ. Ймовірно, такий позитивний ефект пов'язаний з тим, що дані 4 штами лактобактерій належать до переважної вагінальної мікрофлори в нормі і володіють такими властивостями, як стійкість до дії жовчних кислот, здатність розмножуватися в аеробних і анаеробних умовах, здатність до колонізації, підкислення середовища піхви, продукування перекису водню і інгібування росту збудників, що беруть участь в патогенезі БВ (De Seta, 2014; Domig et al., 2014 року).

Висновки

Результати показують, що приймання йогурту, що містить *L.crispatus* LbV 88 (DSM 22566), *L.gasseri* LbV 150N (DSM 22583), *L.jensenii* LbV 116 (DSM 22567) і *L.rhamnosus* LbV96 (DSM 22560) на додаток до антибіотика при лікуванні БВ може поліпшити результати лікування.

За матеріалами: С. Laue, E. Papazova et al., Effect of a yoghurt drink containing Lactobacillus strains on bacterial vaginosis in women - a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. Beneficial Microbes, 2016 року; online.

(далі буде...)

ФЛОРИУМ

капсули №14

Єство

унікальне

L.crispatus L.jensenii
L.gasseri L.rhamnosus



UA FLO 18.02.02

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом.
Висновок державної санітарно-епідеміологічної
експертизи МОЗ України № 05.02-03/51471

За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ «Евітас»,
вул. Іскринська, 37, м. Харків, Україна, 61001,
тел.: +38 (057) 766-07-44, www.anantamedicare.com


ANANTA
MEDICARE