

Особливості клінічного застосування пробіотиків в акушерській практиці

Д.Г. Коньков

Національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця

Основна роль у підтримці сталості мікробиоти піхви належить лактобацилам, що виконують бар'єрну функцію, перешкоджаючи розмноженню умовно-патогенних та появи патогенних мікроорганізмів за рахунок продукування перекису водню, молочної кислоти, бактерицинів, ендобіотиків. Естрогензалежна здатність лактобацил до адгезії на епітеліальних клітинах піхви допомагає їм забезпечувати колонізаційну резистентність вагінального біотопа. Разом з труднощами лікування вагінальних інфекцій у жінок під час вагітності, що пов'язані із обмеженням застосування антибактеріальних препаратів, однією з причин рецидивів генітальних інфекцій можна розглядати відсутність або неадекватну корекцію мікробіоценозу піхви.

В огляді літератури представлені сучасні дані стосовно превенції та лікування дисбіотичних порушень в акушерській практиці. Приділено увагу особливостям клінічного використання пробіотиків під час вагітності. Розглянуто питання щодо здатності пробіотиків попереджати розвиток «великих акушерських синдромів» та профілакувати ранні неонатальні ускладнення.

Ключові слова: мікробиота піхви, невиношування вагітності, передчасні пологи, преєклампсія, пробіотики, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*.

The features of clinical applying of probiotics in obstetric practice

D.G. Konkov

The main role in maintaining the constancy of the vaginal microbiota belongs to lactobacilli, which perform a barrier function, prevent the spreading of opportunistic pathogens and appearance of pathogenic microorganisms due to the production of hydrogen peroxide, lactic acid, bacteriocins, and endobiotics. The estrogen-dependent ability of lactobacilli to adhere to vaginal epithelial cells helps them to provide colonization resistance to the vaginal microbiota. Along with the difficulties in treating vaginal infections in women during pregnancy, which are associated with the restriction of the use of antibacterial medications, one of the causes of relapse of genital infections can be considered the absence or inadequate correction of vaginal microbiocenosis.

The literature review presents current data on the prevention and treatment of dysbiotic disorders in obstetric practice. Attention is paid to the clinical features of the use of probiotics during pregnancy. Questions on the ability of probiotics to prevent the development of «great obstetrical syndromes» and to prevent early neonatal complications are considered to.

Key words: vaginal microbiota, miscarriage, preterm birth, preeclampsia, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*.

Особенности клинического применения пробиотиков в акушерской практике

Д.Г. Коньков

Основная роль в поддержании постоянства микробиоты влагалища принадлежит лактобациллам, которые выполняют барьерную функцию, препятствуя размножению условно-патогенных и появлению чужеродных микроорганизмов за счет продукции перекиси водорода, молочной кислоты, бактерицинов и эндобіотиков. Эстрогензависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища помогает им обеспечивать колонизационную резистентность микробиоты влагалища. Наряду с трудностями лечения вагинальных инфекций у женщин во время беременности, которые связаны с ограничением применения антибактериальных препаратов, одной из причин рецидивов генитальных инфекций можно рассматривать отсутствие или неадекватную коррекцию микробиоценоза влагалища.

В обзоре литературы представлены современные данные по превенции и лечению дисбиотических нарушений в акушерской практике. Уделено внимание особенностям клинического использования пробиотиков во время беременности. Рассмотрены вопросы о способности пробиотиков предупреждать развитие «больших акушерских синдромов» и профилактировать ранние неонатальные осложнения.

Ключевые слова: микробиота влагалища, невынашивание беременности, преждевременные роды, преэклампсия, пробиотики, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*.

Сьогодні велику увагу дослідники та практикуючі лікарі приділяють жіночому репродуктивному здоров'ю. Останнє визначається безліччю факторів, одним з яких є вагінальний мікробіом. Вагінальний мікробіом нараховує понад 300 видів мікроорганізмів й знаходиться у тісному зв'язку зі структурними компонентами піхви [1, 28, 30]. Піхва має багатошаровий плоский незроговілий епітелій, схильний до циклічних змін у відповідь на дію статевих гормонів. Естроген сприяє насиченню епітелію глікогеном, який мікроорганізми, здатні до його метаболізму, використовують у якості основного поживного субстрату [7, 13, 43]. Крім того, молочна кислота стимулює активацію Т-хелперів 17-го типу, що належать до підкласу ТН-лімфоцитів, а також дозрівання дендритних клітин та індукуює синтез γ -інтерферону.

У піхві виявляють більше 10 видів лактобацил, але при цьому не вдається визначити жодного виду, який був би на-

явний у всіх жінок [5, 46]. Із вагінального вмісту виділяють *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. plantarum*, *L. cellobiosis* [5, 11, 12]. За даними більшості дослідників, переважним видом є *L. acidophilus* [11]. Установлено зміни кількості вагінальних молочнокислих бактерій залежно від рівня гормонів у різні фази менструального циклу, відзначено зниження їхнього вмісту під час менструації [5, 26, 40]. Зафіксовано, що під час вагітності під впливом гормонів жовтого тіла у слизовій оболонці створюються сприятливі умови для життєдіяльності лактобацил. У результаті зі збільшенням термінів вагітності їхня кількість збільшується. Крім того, вагінальна мікрофлора сприяє нормальному перебігу вагітності та забезпечує первинну колонізацію новонародженого у разі природних пологів [5, 8, 23, 43, 50].

Серед численних причин невиношування вагітності важливу роль відіграють інфекції, що передаються статевим

Субстанції, для яких притаманна пробіотична дія [11]

Вид пробіотичної дії	Вид субстанції
Пробіотики	Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus, Enterococcus, Saccharomyces
Пребіотики	Оліго- і полісахариди; поліспирти; амінокислоти та пептиди; ферменти; органічні вищі жирні кислоти; антиоксиданти; рослинні і мікробні екстракти
Синбіотики	Поєднання пробіотичних штамів та пребіотиків
Метабіотики	Бактеріоцини, інші антимікробні молекули; коротколанцюгові жирні кислоти, інші органічні кислоти; біогенні поверхнево-активні речовини; полісахариди; пептидоглікани; тейхоеві кислоти; ліпо- та глікопротеїни; вітаміни; антиоксиданти; нуклеїнові кислоти; білки та ін.

шляхом. Крім обстеження, для виявлення цієї групи захворювань, особливе місце у системі гінекологічної допомоги посідає мікробіологічне дослідження виділень жіночих статевих органів на аеробні та факультативно-анаеробні мікроорганізми. Найбільш доступним, а тому широко використовуваним у практиці лікаря, є дослідження матеріалу з піхви та каналу шийки матки. Е.Ф. Кира (2015) зазначає, що вивчення мікробного пейзажу піхви у вагітних з клінічними проявами вагінального дисбіозу проводять з метою визначення терапевтичної тактики, що є одним з головних напрямків профілактики репродуктивної та перинатальної патології [9].

Актуальність проблеми цервіковогінальних інфекцій під час вагітності визначається перш за все їхньою високою частотою – від 45,7% до 82,7% [8]. Крім цього, багато авторів підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між інфекційним процесом у слизових оболонках піхви і шийки матки і такими ускладненнями вагітності, як плацентарна дисфункція, внутрішньоутробні інфекції плода, прееклампсія та передчасні пологи тощо [3, 4, 10, 18, 21, 33, 38].

На особливу увагу заслуговують генітальні інфекції на ранніх термінах вагітності як тригер імунопатологічних порушень, що призводять до формування «великих акушерських синдромів». Найбільш драматичні наслідки для матері та плода пов'язують з інфекціями, які зумовлені грамнегативними бактеріями (носіями ендотоксинів або ліпополісахаридів – ЛПС). У якості найбільш ймовірних джерел ЛПС в організмі розглядають травний тракт та піхву в умовах інфікування або дисбіозу, що супроводжується підвищенням локальної концентрації грамнегативних бактерій та посиленням транслокації ЛПС [2, 4, 17, 27].

Незважаючи на сучасні діагностичні технології та прийняту у вітчизняній гінекології двоетапну тактику лікування цервіковогінальних інфекцій, зберігається висока частота їхніх рецидивів. Під час вагітності частота рецидивів бактеріальних вагінозів (БВ) становить від 3,6% до 30%, неспецифічних або аеробних вагінітів – 16,7–35,9%, кандидозних вагінітів – 22,5–45,9% [2, 13, 25, 31, 32, 45].

Відновлення вагінального біотопа після антибактеріальної терапії цервіковогінальних інфекцій у I триместрі важливо для збереження протинфекційного захисту нижнього відділу статевого тракту жінки протягом всієї вагітності. У клінічній практиці для корекції мікробіоценозу піхви використовують в основному дві групи лікарських засобів: пробіотичні препарати та засоби, що підкислюють вагінальний вміст [9, 16, 22, 43].

Пробіотичні препарати містять штами лактобактерій, що адгезуються до клітин епітелію, блокують епітеліальні рецептори для патогенних мікробів, а також виробляють молочну кислоту. Тим самим вони знижують кислотність вагінального вмісту, пригнічуючи ріст умовно-патогенної мікрофлори. При використанні кислотомістких препаратів (молочна кислота, аскорбінова кислота) індуковане кисле середовище у піхві пригнічує ріст анаеробних бактерій і дозволяє відновити колонізацію власними видами лактобактерій [1, 4, 9, 11, 19, 29].

Проте на сьогоднішній день корекції дисбіотичних станів та лікуванні генітальних інфекцій у вагітних відсутні чіткі критерії вибору препарату для відновлення мікробіоценозу піхви. Виявлення таких критеріїв може стати основою ефективного відновлення колонізаційної резистентності нижнього відділу статевих органів й сприятиме профілактиці рецидивів цервіковогінальних інфекцій, мінімізації їхнього негативного впливу на перебіг вагітності та перинатальні наслідки. Саме це й стало метою аналізу даного огляду літературних джерел.

Якщо аналізувати рівні пробіотичної дії, хотілося б відзначити, що ця дія характерна для суто пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків та метабіотиків (табл. 1).

Пробіотики – це живі мікроорганізми, для яких притаманний оздоровчий ефект щодо організму людини. Пребіотики – речовини або комплекси речовин, що забезпечують сприятливий вплив на організм людини у результаті виборчої стимуляції росту та/або підвищення біологічної активності нормальної мікрофлори кишечника [37, 44].

Синбіотики – препарати, що були отримані шляхом раціональної комбінації пробіотиків з пребіотиками. Метабіотики – структурні компоненти пробіотичних мікроорганізмів, та/або їхніх метаболітів, та/або сигнальних молекул з відомою хімічною структурою, яка може оптимізувати специфічні фізіологічні функції, метаболічні реакції або реакції поведінки, що пов'язані із діяльністю макроорганізму та його мікрофлори [11].

Для пробіотиків характерна імуномодульовальна активність, здатність стимулювати секрецію муцину та підвищувати щільність міжклітинних сполучень, що сприяє посиленню бар'єрної функції слизових оболонок. Своєю опосередковану антимікробну дію вони здійснюють шляхом продукування антимікробних молекул та конкурентного гальмування патогенів [3, 5, 15, 34, 36, 42, 47].

Клінічна класифікація пробіотичних штамів представлена у табл. 2.

У жінок репродуктивного віку у піхві частіше домінують серед нормофлори види *Lactobacillus crispatus* та *Lactobacillus iners*, рідше – *Lactobacillus gasseri* і *Lactobacillus jensenii*. Домінування *Lactobacillus crispatus* асоційоване з високою частотою лактофлори та малою кількістю умовно-патогенних мікроорганізмів у мікробіоценозі. Це дозволяє розглядати переважання даного виду як сприятливий фон для підтримання нормоценозу. У пацієнток з вираженими дисбіотичними порушеннями, як правило, єдиним детектувальним видом лактобацил був *Lactobacillus iners* [12].

Важливу роль у механізмах антимікробної та віруліцидної активності лактобацил відіграє їхня здатність до продукування перекису водню. Так, виявлено вірусцидну дію

Клінічна класифікація пробіотичних штамів [11]

Вид пробіотичних штамів	Штам	Клінічний ефект
Кисломолочні	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. bulgaricum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>Str. thermophilus</i> , <i>Enterococci</i> L-3, <i>B. lactis</i>	Продукують молочну кислоту і впливають на мікробіоценоз (інгібують ріст патогенної і стимулюють ріст нормальної флори). Посилюють секреторну функцію, перистальтику кишечника, імунну систему, поліпшують усмоктування кальцію, фосфору, магнію і заліза. Показані при лактазній недостатності
Донорські	<i>Bifidobacteriae bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. adolescents</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. gasseri</i> , <i>Enterococci faecium</i> , <i>salivarius</i>	Антагоністи щодо патогенної та умовно-патогенної флори. Оптимізація показників муцинового шару. Імуномодулювальні ефекти
Антагоністи	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>	У нормі не є компонентами нормальної мікрофлори людини. Антагоністи щодо патогенних мікроорганізмів

ацидофільних лактобацил щодо вірусу імунодефіциту людини (HIV типу 1) [13, 14, 34, 39].

Молочнокислі бактерії, здатні до продукування перекису водню, проявляють антибактеріальну активність щодо патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (ешерихій, псевдомонад) [39]. Прояв бактерицидної дії перекису водню стосовно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів зумовлює виражений окиснювальний ефект на структуру білкових молекул мікроорганізмів [13]. Здатність лактобацил до продукування перекису водню розцінюється як провідний чинник у механізмі прояву антагоністичної активності порівняно з дією органічних кислот [3, 6, 13, 24]. Бактерії роду *Lactobacillus* володіють стійкістю до дії лізоциму, а деякі штами *L. fermentum* навіть продукують лізоцим, що сприяє стійкості до дії патогенної мікрофлори [12, 13, 29, 45].

Окремі види лактобацил продукують діацетил, який при низькому значенні рН середовища затримує швидкість росту кишкових паличок, мікобактерій туберкульозу, деяких грампозитивних бактерій [2]. Молочнокислі палички проявляють нітритредуктазну активність, а гомоферментативні штами стійкі до концентрації нітритів за наявності їхнього вмісту до 200 мкг/мл [6]. Лактобацили мають здатність зв'язувати гетероциклічні аміни [8, 39].

Увагу дослідників приваблює протипухлинна активність лактобацил, яку пов'язують зі здатністю пригнічувати утворення канцерогенів та інактивувати фекальні бактеріальні ен-

зими, що конвертують проканцерогени, β-гiалуронiдази, азоредуктази, нітроредуктази, β-глюкозидази, β-глюкуронiдази [39].

Механізм протипухлинної активності пробіотичних штамів *Lactobacillus* певною мірою пов'язують з їхньою здатністю продукувати глікопептиди, ферменти, бактеріоцини, які підвищують функціональну активність фагоцитів, стимулюють імунну систему макроорганізму (табл. 3).

За результатами дослідження Е.В. Графовой (2019), у I триместрі гестації у піхві вагітних з цервіковагінальними інфекціями знижується частота виділення та кількість культивованих штамів лактобактерій. При цьому ДНК *Lactobacillus spp.* при запальних процесах й дисбіоценозі піхви реєструють у 100% випадків, а при БВ – у 81,8%. При нормоценозі піхви переважає вид *Lactobacillus jensenii*, при запальних процесах – *Lactobacillus acidophilus*, при дисбіотичних процесах – *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus delbrueckii*. Проте домінування *Lactobacillus iners* асоційоване із низькою концентрацією молочної кислоти, що пов'язано із нездатністю до її синтезу, та сприяє заселенню вагінального біотопа умовно-патогенними бактеріями.

За даними тієї самої авторки, цервіковагінальні інфекції у I триместрі вагітності характеризуються переважно суб'єктивно безсимптомним перебігом інфекційного процесу та підвищенням частоти виявлення *Corynebacterium spp.*, *Candida spp.*, *Gardnerella vaginalis* та інших анаеробних мікро-

Таблиця 3

Основні властивості пробіотичних штамів *Lactobacillus*

Штам	Властивості
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Є компонентом мікробіоценозу людини. Попереджає ріст патогенної мікрофлори. Продукує молочну кислоту і речовини, які чинять бактерицидну дію. Стимулює продукцію антитіл і процеси фагоцитозу. Володіє протипухлинною активністю (стимуляція НК-клітин), модуляцією алергійних реакцій
<i>Lactobacillus casei</i>	Обмежує ріст умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Продукує молочну кислоту. Ефективний при лактазній недостатності. Чинить протизапальну дію. Притаманні імуномодулювальні властивості
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Антагоніст щодо умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, грибів <i>Candida albicans</i> . Виробляє високоактивний перекис водню і чинить вірусцидну дію, а також стимулювальну дію на систему мононуклеарних фагоцитів. Володіє протипухлинною активністю
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Стійкий до спектра антибактеріальних засобів, недетермінованих плазмідами. Здатний продукувати амінокислоту лізин. Справляє протизапальний ефект
<i>Lactobacillus lactis</i>	Синтезує бактеріоцин нізин, що володіє антагоністичною активністю стосовно більшості грампозитивних бактерій (стафілококів, мікрококів, бацил та ін.)
<i>L. gasseri</i>	Синтезує лактоцилін та gassericin A – бактеріоцин. Справляє протизапальний ефект. Посилює імунну функцію

організмів у нижньому відділі репродуктивного тракту. У жінок із цервіковагінальними інфекціями загроза переривання вагітності у I триместрі гестації спостерігалася у 2,5 рази частіше, ніж у жінок без генітальної інфекції. При БВ протягом I триместра вагітність частіше ускладнюється інфекціями сечовивідних шляхів [6].

У дослідженнях щодо вивчення ефективності пробіотиків для лікування порушень мікрофлори піхви зареєстровано значне збільшення кількості випадків вилікування як у разі монотерапії, так й у поєднанні із антибактеріальними препаратами [25].

Вимоги до клінічного використання пробіотичних бактерій:

- специфічні ізоляти (ізольовані від флори піхви);
- види, які зазвичай виявляють у флорі піхви;
- випробування *in vitro* бажаних характеристик штаму (тропність до вагінального епітелію, регулятора рН, виробництва перекису водню та бактеріоцинів);
- обов'язкова сертифікація (оцінювання безпеки, клінічні випробування фази 1 (пілотні), клінічні випробування фази 2 (DBPC));
- стабільність.

У дослідженнях *in vitro* [44] було встановлено, що *L. rhamnosus* GR-1 здатний руйнувати біоплівки урогенітальних збудників патогенних препаратів, а також субстанція, що продукується *Lactobacillus reuteri* RC-14, забезпечує її ріст та адгезивні властивості. Yang et al. (2014) продемонстрували багатообіцяючі результати, коли супернатант (бактеріоцин) *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 зменшував спричинене LPS запалення та припиняв передчасні пологи в моделі миші. Одночасно супернатант збільшував експресію 15-гідроксипростагландиндегідрогенази – ферменту-каталізатора окиснення 15-гідроксигруп до відповідного кетону, що є основним шляхом інактивації простагландинів [49].

Для пробіотиків притаманна можливість колонізувати піхву та нормалізувати бактеріальну флору в нижніх статевих шляхах. Пробіотики можуть чинити протизапальну дію на запальну реакцію ЛПС у клітинах трофобласта плаценти людини. Два попередні дослідження у норвезькому когортному дослідженні матері та дитини (MoVa) встановили зв'язки між вживанням пробіотиків, що містять лактобактерії, протягом першої половини вагітності та зменшенням ризику прееклампсії (ПЕ) і спонтанних передчасних пологів [35].

Серед 37 050 породіль, що були включені до аналізу на виявлення ПЕ, у 1851 пацієнтки було діагностовано ПЕ (5,0%), у тому числі 550 випадків тяжкої ПЕ. Вживання пробіотиків під час вагітності значуще було пов'язане з меншим ризиком виникнення ПЕ (ВШ 0,80; 95% ДІ: 0,64–0,94). При цьому не спостерігалось сутової асоціації із споживанням та вживанням пробіотиків до вагітності та на ранніх термінах гестації. У 34 458 жінок, що брали участь у дослідженні, передчасні пологи відбулися у 2858 пацієнток, з яких у 1795 відбулися спонтанні передчасні пологи, а у 1063 – індуковані передчасні пологи. Існував значний зв'язок між споживанням пробіотиків під час ранньої вагітності та зменшенням ризиком передчасних пологів (ВШ 0,79; 95% ДІ: 0,64–0,97), тоді як не спостерігалось суттєвої асоціації зі споживанням пробіотиків перед настанням вагітності та споживанням на пізньому терміні вагітності [35].

Дослідження *in vitro* засвідчили, що пробіотики (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1 та LGG) можуть чинити протизапальну дію на запальну реакцію ЛПС у клітинах трофобласта плаценти людини. Установлено, що щоденне профілактичне вживання пробіотиків ($0,5 \times 10^8$ *Bifidobacterium longum*, $0,5 \times 10^7$ *Lactobacillus bulgaricus* та $0,5 \times 10^7$ *Streptococcus thermophilus*) може зменшити Th1/Th2-відповідь, що призводить до зниження частоти нозокоміальних інфекцій [47].

Ці результати є дуже цікавими, оскільки відомо, що під час вагітності імунна система матері змінюється від клітинного імунітету з домінантою Th1 до гуморального імунітету з домінантою Th2, щоб прийняти плодовий «напівалотрансплант» [42].

Також була продемонстрована ефективність тривалого (протягом 12 тиж) використання вагінальних лактобаціл *Lactobacillus rhamnosus* VMX-54 у II триместрі вагітності для профілактики порушень мікробіоценозу піхви та обмеження впливу порушеної мікрофлори піхви на довжину й дилатацію шийки матки, а також розташування плаценти [31].

Так, у жінок, які не отримували пробіотик, з прогресуванням вагітності спостерігалася статистично значуща тенденція до збільшення числа випадків росту умовно-патогенної мікрофлори, підвищення рН піхви, позитивного амінного тесту та патологічних виділень з піхви. У цих жінок спостерігалися статистично значущі зміни у довжині (у бік зменшення) та розкриття (у бік збільшення) шийки матки, а також тенденція до більш низької локалізації плаценти. Навпаки, у жінок, які отримували пробіотик, зазначені зміни не реєстрували, за винятком довжини каналу шийки матки, яка так само, як і у жінок контрольної групи, зменшувалася до III триместра вагітності [31, 46].

Попередні клінічні дослідження щодо підтвердження робочої гіпотези стосовно профілактичного ефекту пробіотиків на розвиток ПЕ встановили зниження артеріального тиску у невагітних жінок, які вживали пробіотики (два штами *Streptococcus thermophilus* – CFU 10×10^7 та два штами *Lactobacillus acidophilus* – CFU 2×10^7 в одному з препаратів та один штама *Enterococcus faecium* (людський вид) – CFU 6×10^7 та два штами *Streptococcus thermophilus* – CFU 1×10^9 – в іншому продукті) [15, 16]. Це може пояснити виявлення достовірного зв'язку між споживанням пробіотиків та ПЕ.

У недавньому проспективному рандомізованому дослідженні у вагітних із передчасним розривом плідних оболонок G.J. Daskalakis et al. [2017] було встановлено, що вагінальні пробіотики (1×10^8 *Lactobacillus rhamnosus* та *L. gasseri*) як доповнення до антибіотикопрофілактики достовірно пролонгували термін до пологів та покращували перинатальний результат [20].

D. Parent et al. [1996] у 88% випадків спостерігали нормалізацію мікрофлори піхви в групі жінок, лікування БВ у яких проводили шляхом інтравагінального введення капсул, що містять *L. acidophilus*, протягом 4 тиж [40]. Пізніше було проведено два клінічних дослідження із використанням пробіотиків, що містять *L. rhamnosus* GR-1 та *L. reuteri* RC-14, порівняно із застосуванням метронідазолу та пробіотиків, що містять *L. brevis* CD2, *L. salivarius* FV2 і *L. plantarum* FV9, з групою плацебо. Зафіксовано дворазове зниження захворюваності на БВ у групі із вагінальним застосуванням пробіотиків порівняно із групою, у якій використовувалася метронідазол (65% та 33% випадків відповідно) [17]. Ефективність лікування визначали у 50% жінок після застосування пробіотиків, які містять *L. brevis*, *L. salivarius* та *L. plantarum*, порівняно з групою плацебо (6%) [32].

Пілотне дослідження за участю жінок, у яких застосовували *L. rhamnosus* GG у кінці вагітності, але вони припинили їх вживати після пологів, виявило хорошу колонізацію кишечника немовлят бактеріями *L. rhamnosus* GG, яка залишалася стабільною до 6 міс. Використання пробіотичних бактерій під час вагітності було запропоновано в якості засобу модуляції імунної системи плода, для зниження ризику імунних аберацій. У матерів, які вживали пробіотики, було виявлено значне збільшення кількості природних клітин-кілерів у периферійній крові та незначне підвищення рівня T- і B-лімфоцитів. У материнському молоці виявлено зниження рівня туморнекротичного фактора [18].

L. rhamnosus GG призначали вагітним, які мали принаймні одного родича першого ступеня споріднення з atopічним дерматитом, алергічним ринітом або астмою, протягом 4 тиж до передбачуваних пологів та протягом 6 міс у післяпологовий період. Під час вживання пробіотику вагітною та жінкою, яка годує груддю, збільшувалася кількість протизапального цитокину TGF-2 у молоці матері. Це покращувало її імунізаційний потенціал, що було пов'язано зі зменшенням ризику atopічної екземи протягом перших 2 років життя дитини (15% порівняно з 47%) [41].

L. Vande Vusse представив дані інтеграційного огляду про перинатальне застосування пробіотиків у 37 дослідженнях, опублікованих з 1990 до 2011 р. Пренатальне вживання пробіотиків значно знижувало частоту виникнення БВ, збільшувало колонізацію піхви *Lactobacillus* і кишечника *Lactobacillus rhamnosus*, змінювало рівень імунних маркерів у сироватці крові та грудному молоці, поліпшувало материнський метаболізм глюкози, знижувало частоту розвитку гестаційного діабету та преєклампсії. Також пренатальне вживання пробіотиків було пов'язано зі значним збільшенням кількості *Bifidobacterium* та *Lactococcus Lactis* (фізіологічна кишкова флора) у кишечнику матері та неонатальному калі дитини. Побічних ефектів пробіотиків у цих дослідженнях відзначено не було [48].

Мікробіота піхви, де домінують види, що не містять лактобактерій або *Lactobacillus iners*, були пов'язані з більшими шансами (у 3–5 разів) на поширення ВПЛ та у 2–3 рази вищими – для ВПЛ з високим рівнем ризику дисплазії/раку шийки матки порівняно з *Lactobacillus crispatus*. Ці дані дозволяють припустити зв'язок між певними типами бактеріальних спільнот мікробіоти піхви та інфекцією ВПЛ і захворюваннями, що асоційовані із ВПЛ [14, 34, 36]. Це може бути корисним для керування варіантами терапії або слугувати біомаркерами захворювання, пов'язаного з ВПЛ. Відновлення еубіозу є ключовим моментом для ефективного лікування ВПЛ-інфекції. Лактобактерії мають виражений протипухлинний ефект на епітелій шийки матки [34].

Вагінальні капсули Феміваг® містять два штами живих молочнокислих бактерій, що зазвичай домінують у вагінальній мікрофлорі здорових жінок: не менше 10⁸ КУО *Lactobacillus gasseri*, EB01™, та не менше 10⁸ КУО *Lactobacillus rhamnosus*, RB01™. Для препарату Феміваг® притаманний високий рівень продукції молочної кислоти, чудові адгезійні властивості до вагінально-епітеліальних клітин, у тому числі у готовому продукті, синтез перекису водню (EB01™) та бактеріоцинів (RB01™) [20, 22, 24, 29].

Бактеріоцини – білкові антибіотикоподібні речовини бактеріального походження, що пригнічують розмноження особин гомологічного і близьких видів. Механізм дії бак-

теріоцинів полягає в інгібуванні окремих етапів синтезу макромолекул. Бактеріоциногенія – це один з механізмів внутрішньо- та міжвидової конкуренції бактерій. Так, бактеріоциногенні штами нормальної мікрофлори беруть участь в елімінації патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів зі шкіри та слизових оболонок тварин та людини.

Інгібуюча дія щодо *Gardnerella Vaginalis*, зокрема RB01, свідчить про антагоністичний ефект. Внаслідок вже наведеного вище ферментативне вироблення молочної кислоти підтримують низькі значення рН у піхві, що пригнічує колонізацію та ріст патогенних мікроорганізмів. Завдяки своїм адгезивним властивостям та здатності виробляти перекис водню й бактеріоцини, молочнокислі бактерії, що входять до складу препарату Феміваг®, протидіють інвазії патогенних мікроорганізмів [20, 29].

Вагінальні капсули Феміваг® використовують для профілактики та лікування БВ, свербіж, печіння, сухості, запаху та/або незначного збільшення виділень, спричинених незбалансованою нормальною мікробною флорою піхви у вагітних (можливе використання у I триместрі гестації). Вагінальний пробіотик Феміваг® як доповнення до антибактеріальної профілактики у жінок з ПРПО подовжував латентний період та покращував перинатальний результат [20].

ВИСНОВКИ

Отже, пробіотики можуть чинити захисну дію проти несприятливих наслідків вагітності, терміни вживання пробіотиків можуть бути релевантними. Вагінальні капсули Феміваг® сприяють ферментативному виробленню молочної кислоти, синтезу перекису водню (EB01™) та бактеріоцинів (RB01™), підтримують низькі значення рН у піхві, пригнічують колонізацію та ріст патогенних мікроорганізмів. Застосування пробіотиків під час вагітності було пов'язане зі зниженим ризиком випадків ПЕ, а на ранніх термінах вагітності – зі зниженим ризиком передчасних пологів.

Перспективи подальших досліджень.

Спираючись на зазначені вище спостережні дослідження, видається доцільним вивчити більш детально ефекти пробіотиків, включаючи штамово-видові рандомізовані контрольовані дослідження. Є всі підстави очікувати, що майбутні рандомізовані контрольовані дослідження підтвердять захисний ефект вживання пробіотиків на зниження ризику невиношування вагітності, розвитку ПЕ, плацентарної дисфункції та виникнення передчасних пологів.

Рекомендації щодо застосування пробіотиків буде перспективним заходом системи охорони здоров'я для запобігання несприятливим наслідкам вагітності.

Сведения об авторе

Коньков Дмитрий Геннадиевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета имени М.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail t000006@vnmnu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-9375-7509

RESEARCHER: E-9719-2014

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К., Шилицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65 (4): 6-14.
2. Бондаренко К.Р. Поздние акушерские осложнения, ассоциированные с грамотрицательными бактериальными инфекциями. Патогенез, клиника, диагностика и профилактика. Москва; 2015: 48.
3. Бондаренко К.Р., Доброхотова Ю.Э., Новик М.Ю. Возможности профилактики поздних акушерских осложнений путем коррекции эндогенной микробиоты. Медицинский алфавит. 2017; 3(23): 6-14.
4. Бондаренко К.Р., Доброхотова Ю.Э. Современные аспекты лечения отдельных урогенитальных инфекций при беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2(3):168–72.
5. Глушанова Н.А. Биологические свойства лактобацилл. Бюллетень сибирийской медицины. 2003; 4: 50-8.
6. Графова Е.Д. Клинико-микробиологическое обоснование дифференцированной коррекции микробиоценоза влагалища у женщин с цервиковагинальными инфекциями в 1 триместре беременности. Челябинск; 2019:23.
7. Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графова Е.Д., Завьялова С.А., Курносенко И.В., Востренкова С.А. Коррекция биоценоза влагалища при цервиковагинальной инфекции во время беременности. Вестник современной клинической медицины. 2019; 12(2): 33-6.
8. Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графова Е.Д., Курносенко И.В., Завьялова С.А. Цервиковагинальные инфекции у женщин в первом триместре

- беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17(2): 11–5.
9. Кира Е.Ф., Артымук Н.В., Савичева А.М. с соавт. Применение молочной кислоты в сочетании с гликогеном для лечения бактериального вагиноза. Гинекология. 2015; 2: 93-6.
10. Коньков Д.Г., Старовер А.В., Булаченко О.В., Вознюк А.В. Клінічна ефективність вагінальних супозиторіїв, що містять мірамістин, у користувачів акушерського педіатрії при неспецифічному вагініті. Здоров'я жінчини. 2017; 7: 2-7.
11. Плоскирева А.А. Пробиотическая терапия: от показаний к выбору. РМЖ 2018; 2(II): 100-1.
12. Плотно Е.Э., Зорников Д.Л., Хаятун Л.В., Ворошилина Е.С. Дисбиоз влагалища: видовой состав лактофлоры и возможности немедикаментозной коррекции. Акушерство и гинекология. 2015; 10: 112-17.
13. Синякова А.А. Современные представления о микробиоценозе влагалища и его влиянии на исходы беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(6): 89–100.
14. Таран О.А., Булаченко О.В., Коньков Д.Г., Лобастова Т.В. Сучасний погляд на оптимальну терапію ВПЛ-асоційованої патології шийки матки на тлі вагінального дисбіозу. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 6(44): 16-20.
15. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, et al. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. Eur J Clin Nutr 2000;54:288–97.
16. Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, et al. Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. J Am Coll Nutr 2005; 24:257–65.
17. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, et al. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus GR-1* and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. Microbes Infect. 2006;8:2772-6.
18. Boyle R.J., Mah L.J., Chen A. et al. Effect of *Lactobacillus GG* treatment during pregnancy on the development of fetal antigen-specific immune responses // Clin. Exp. Allergy. 2008. Vol. 38. P. 1882–1890.
19. Coudeyras S, Jugie G, Vermerie M, Forestier C. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. Infect Dis Obstet Gynecol. 2008;549-640.
20. Daskalakis GJ, Karambelas AK. Vaginal Probiotic Administration in the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. Fetal Diagn Ther. 2017;42(2):92-98.
21. Donders GG, Van Calsteren K, Belen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. BJOG. 2009; 116(10):1315-24.
22. Erwin Espinosa, MD; Philippines survey on the use of EcoVag vaginal capsule usage and acceptance and its effect on patients with Bacterial vaginosis, 2015:1-6.
23. Garland SM, Ni Chuileannain F, Satzke C, Robins-Browne R. Mechanisms and markers of infection in pregnancy. J Reprod Immunol. 2002;57(1-2):169-83.
24. Harold Marcotte, Kasper Krogh Andersen, Yin Lina, Fanglei Zuo, Zhu Zeng, Per Göran Larsson, Erik Brandsborg, Gunnar Brönstad, Lennart Hammarström. Characterization and complete genome sequences of *L. rhamnosus* DSM 14870 and *L. gasseri* DSM 14869 contained in the EcoVag® probiotic vaginal capsules. Microbiological Research. 2017; 205:88–98.
25. Heczko P.B. et al. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Women's Health. 2015; 15:115.
26. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B, et al. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women with preterm prelabor rupture of membranes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003; 82:423–31.
27. Konkov DG, Piskun AO, Taran OA, Kostur GV. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia. Wiadomosci Lekarskie. 2020;73(1):151-155.
28. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. BJOG. 2011;118:533-49.
29. Larsson et al.: Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. BMC Infectious Diseases. 2011; 11:223.
30. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J and Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. Front. Microbiol. 2016;6:1528.
31. Mancuso MS, Figueroa D, Szychowski JM, et al. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2011;204:342.
32. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, et al. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. Clin Microbiol Infect. 2009;15:67-74
33. Menard J.P., Bretelle F. Bacterial vaginosis and preterm delivery. Gynecologie, Obstetrique & Fertilité. 2012; 40(1):48-54.
34. Mortaki D, Gkegkes ID, Psomiadou V, Blontzos N, Prodromidou A, Lefkopoulos F, Nicolaidou E. Vaginal microbiota and human papillomavirus: a systematic review. Journal of the Turkish German Gynecology Association. 2019.
35. Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsxter A-L, et al. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. BMJ Open 2018;8:e018021.
36. Norenhag J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brusselsaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. BJOG. 2020;127(2):171-180.
37. Nivoliez A. Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35®/ A. Nivoliez, O. Camares, M. Paquet-Gachinat // Journal of Biotechnology. 2012. Vol. 160. P. 236-241.
38. Othman M, Alfirevic Z, Neilson JP. Probiotics for preventing preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2007;24(1): CD005941.
39. Pandey N, Malik RK, Kaushik JK, Singroha G. Gassericin A: A circular bacteriocin produced by lactic acid bacteria *Lactobacillus gasseri*. World J Microbiol Biotechnol. 2013 Nov;29(11):1977-87.
40. Parent D, Bossens M, Bayot D, et al. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied Lactobacilli acidophilus and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial. Arzneimittelforschung. 1996;46:68-73.
41. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F., Galeone C. et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis // Epidemiol. 2012. Vol. 23(3). P. 402–414.
42. Polese B, Grیدهlet V, Araklioti E, et al. The Endocrine Milieu and CD4 T-Lymphocyte Polarization during Pregnancy. Front Endocrinol. 2014;5:106.
43. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108:4680-7.
44. Reid G., Anukam K., James V. I., van der Mei H. C., Heineman C. et al. Oral probiotics for maternal and newborn health // J Clin Gastroenterol. 2005; 39: 5: 353-354.
45. Reid JN, Bisanz JE, Monachese M, et al. The rationale for probiotics improving reproductive health pregnancy outcome. Am J Reprod Immunol. 2013;69(6):558-66. doi: 10.1111/aji.12086.
46. Stojanović N, Plečaš D, Plešinac S. Normal vaginal flora, disorders and application of probiotics in pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2012;286(2):325-32. doi: 10.1007/s00404-012-2293-7.
47. Tan M, Zhu JC, Du J, et al. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic braininjured patients: a prospective randomized pilot study. Crit Care. 2011;15:R290.
48. Vande Vusse L, Hanson L, Safdar N. Perinatal outcomes of prenatal probiotic and prebiotic administration: an integrative review // J. Perinat. Neonatal. Nurs. 2013. Vol. 27(4). P. 288–301.
49. Yang S, Li W, Challis JR, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 supernatant prevents lipopolysaccharide-induced preterm birth and reduces inflammation in pregnant CD-1 mice. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211:44.e1–44. e12.
50. Zeng Z, Zuo F, Marcotte H. Putative adhesion factors in vaginal *Lactobacillus gasseri* DSM 14869: functional characterization. Appl Environ Microbiol. 2019; 85:e00800-19.

Статья поступила в редакцию 20.05.2020