

Применение влагалищной формы *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium* – обоснованный выбор в лечении вагинальных инфекций

И.В. Лахно

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Состояние экологии влагалища во многом определяется наличием резидентных штаммов лактобацилл. Уменьшение количества или гибель лактобациллярного биотопа способствует возникновению дисбиоза влагалища. В статье рассмотрены защитные свойства вагинальных пробиотиков, содержащих *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium*. Показаны возможности применения в качестве пробиотика [14, 15, 16]. Известно, что пробиотические свойства лактобацилл обеспечивают защиту человека или животного от инфекций, поражающих слизистые оболочки, благодаря гуморальным и негуморальным механизмам [14]. Вагинальный дисбиоз характеризуется преобладанием резидентных штаммов лактобацилл, которые подавляют рост патогенных микроорганизмов путем продукции молочной кислоты [15]. Лактобациллы также вырабатывают другие антимикробные вещества – бактериоцины [5]. Нормальная влагалищная микрофлора интенсивно размножается под влиянием достаточного количества питательного материала – гликогена в эпителиоцитах слизистой оболочки. Последнее зависит от уровня эстрогенов и их рецепторов. Поэтому снижающееся колютрофическое действие эстриола и эстрадиола может приводить к развитию бактериального вагиноза в период менопаузы [10, 11]. Наличие биопленки из отрицательно заряженных лактобацилл на поверхности клеток слизистой оболочки с положительным зарядом является важным условием существования влагалищной экосистемы.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, пробиотики, Флорика.

Бактерии, продуцирующие молочную кислоту, относятся к резидентным штаммам млекопитающих, колонизирующих кожные покровы и слизистые оболочки дыхательных путей, влагалища и кишечника. Эти микробы способствуют поддержанию нормального биоценоза организма хозяина, что оказывает положительное влияние на здоровье и нашло клиническое применение в качестве пробиотика [14, 15, 16]. Известно, что пробиотические свойства лактобацилл обеспечивают защиту человека или животного от инфекций, поражающих слизистые оболочки, благодаря гуморальным и негуморальным механизмам [14]. Вагинальный дисбиоз характеризуется преобладанием резидентных штаммов лактобацилл, которые подавляют рост патогенных микроорганизмов путем продукции молочной кислоты [15]. Лактобациллы также вырабатывают другие антимикробные вещества – бактериоцины [5]. Нормальная влагалищная микрофлора интенсивно размножается под влиянием достаточного количества питательного материала – гликогена в эпителиоцитах слизистой оболочки. Последнее зависит от уровня эстрогенов и их рецепторов. Поэтому снижающееся колютрофическое действие эстриола и эстрадиола может приводить к развитию бактериального вагиноза в период менопаузы [10, 11]. Наличие биопленки из отрицательно заряженных лактобацилл на поверхности клеток слизистой оболочки с положительным зарядом является важным условием существования влагалищной экосистемы.

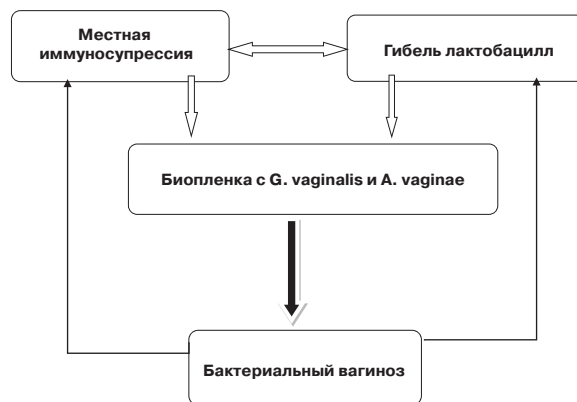
Ранее большинство пробиотиков содержали только перекись-продуцирующие штаммы палочек Додерлейна. Однако в последнее время было доказано, что именно молочная кислота является основным антимикробным фактором [14, 15]. Установлено, что уровень оксигенизации влагалища недостаточен для продукции H_2O_2 [2]. Также известно, что инактивации перекиси водорода способствуют антиоксидантные свойства цервикальной слизи и спермы [14]. Лактобациллы в норме ферментируют глюкозу в молочную кислоту, что обеспечивает кислую среду во влагалище. Молочная кислота обладает также противовирусными и иммуномодулирующими свойствами [16].

Влагалищный дисбиоз или бактериальный вагиноз (БВ) характеризуется уменьшением количества или полным исчезновением лактобацилл и отсутствием молочной кислоты. Это повышает восприимчивость к патогенным микроорганизмам [2]. БВ – эпителиальная инфекция с четко выраженным синергизмом *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* в биопленке, сопровождающаяся гибелью лактобациллярных резидентных

штаммов и преобладанием анаэробных микроорганизмов. В основе заболевания лежит дефицит лейкоцитарной реакции, не позволяющий запустить эволюционно выработанные механизмы элиминации патогенной микрофлоры со слизистой оболочки влагалища [3]. Известно, что продукты метаболизма анаэробов блокируют местный иммунный ответ и запуск воспаления. При этом ощелачивание среды во влагалище сопровождается также исчезновением катионных внеклеточных ловушек – важного фактора гуморальной защиты. Эти вещества в норме высвобождаются при дегрануляции нейтрофильных гранулоцитов [11].

БВ традиционно сравнивают с локальной экологической катастрофой во влагалище (рисунок). В ее развитии большую роль отводят иммунодефициту. Поэтому БВ является облигатным спутником папилломавирусной инфекции и СПИДа [2, 17]. Многочисленные исследования подтвердили взаимосвязь БВ с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) [5]. При этом наличие БВ характерно для хронического ВЗОМТ. Поэтому можно считать, что наличие БВ является «locus minoris resistenciae», создающей предпосылки для рецидивирования. Помимо иммунного компонента, установлено значение метаболических нарушений в патогенезе БВ. Согласно одной из гипотез, в развитии БВ принимают участие расовые и конституциональные особенности [2]. Ряд авторов связывают БВ с наличием заболеваний, передающихся половым путем, что требует проведения бактериального скрининга [3, 17].

Физиологическая концентрация H_2O_2 во влагалище не способна противодействовать микробам, которые интенсивно размножаются при БВ [3]. В противоположность этому молочная кислота обеспечивает защиту от 17 видов комменсалов вагинального биотопа, характерных для БВ, уменьшая их содержание в 10^6 раз [16]. При этом отсутствует повреждающий эффект в отношении лактобацилл. Также существуют данные, что молочная кислота обладает достаточными для поддержания лактобациллярного биотопа бактерицидными свойствами даже без содружественного влияния бактериоцинов [10]. Молочная кислота, а не перекись водорода, обеспечивает за-



Патогенез бактериального вагиноза

щиту против заболеваний, передающихся половым путем. Доказано, что молочная кислота *in vitro* инактивирует *Chlamidia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis* и *Esherichia coli* [4, 6]. Это особенно важно в условиях появления полихимиорезистентных свойств у гонококков. Лактобациллы также обладают способностью к коагрегации с гонококками, проявляя биосурфактантные свойства [2, 13]. Таким образом, молочная кислота, вырабатываемая пробиотическими штаммами лактобацилл, поддерживает эубиоз влагалища.

Стрептококк группы В известен как возбудитель внутриутробных инфекционных заболеваний новорожденного и гнойно-септических заболеваний в послеродовой период. Этот микроорганизм обладает устойчивостью к действию и принимает участие в выработке молочной кислоты, которая во многом определяет его вирулентность [12]. Однако концентрация молочной кислоты, продуцируемой лактобациллами во влагалище, значительно выше. Это определяет ингибирующее влияние лактобацилл на рост стрептококка группы В под влиянием кислой среды влагалища и протонированной формы молочной кислоты [5]. Молочная кислота, синтезированная комменсалами влагалища или живыми лактобациллами из пробиотиков, способствует уменьшению урогенитальной колонизации стрептококка группы В [7].

Хорошо изучена роль лактобацилл в качестве барьера, препятствующего развитию вульвовагинального кандидоза благодаря продукции фунгицидов, а также конкуренции с *Candida albicans* и *Candida non-albicans* за места связывания со слизистой оболочкой влагалища [8]. Рост *Candida albicans* угнетается под влиянием молочной кислоты и низкого pH [18]. Грибы рода *Candida* обладают определенной толерантностью к повышенной кислотности благодаря нескольким механизмам, включающим в себя высокую активность протонного насоса плазменной мембраны [14]. Известен опыт адьювантного использования пробиотиков с лактобациллами совместно с антимикотическими препаратами [15]. В систематических обзорах указано, что пробиотики повышают эффективность лечения вульвовагинального кандидоза, что подтверждено повышением частоты клинического выздоровления на 14,0%, восстановлением нормального микробного пейзажа на 6,0%, снижают частоту рецидивов в течение 1 мес на 66,0% [18]. Имеющиеся данные указывают на два возможных пути влияния лактобацилл на рост *Candida albicans* и *Candida non-albicans*. Это подтверждено ингибирующим влиянием лактобациллярного экспополисахарида на рост гифов гриба и противоадгезивным действием [8]. Поэтому совершенно очевидно, что пробиотики с лактобациллами являются перспективным противокандидозным средством.

Установлено, что у женщин с лактобациллярной микрофлорой влагалища реже диагностируют ВИЧ-инфекцию. Это обусловлено вирулицидными свойствами молочной кислоты. Другие органические кислоты, присутствующие во влагалище пациенток с БВ, не способны инактивировать вирус СПИДа [2]. При этом имеется четкая взаимосвязь между pH влагалища и передачей ВИЧ-инфекции. Наименьший риск отмечен на фоне pH менее 3,8. А лимфоциты, моноциты и макрофаги, восприимчивые к вирусу СПИДа, утрачивают активность и погибают уже при снижении pH менее 5,5 [16].

У пациенток с БВ достаточно часто выявляют вирус генитального герпеса. В противоположность этому лактобациллы проявляют инактивирующие свойства в отношении ВПГ 2-го типа благодаря вирулицидным и невирулицидным механизмам. Это связано как с подавлением инвазии и репликации вируса благодаря конкурентной адгезии лактобацилл к клеткам вагинального эпителия, так и с прямым, повреждающим вирус, действием молочной кислоты [9].

Лактобациллы являются физиологическим барьером для воспалительных процессов. Протеомный анализ цервикальной слизи и влагалищного секрета показал взаимосвязь между

повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, дисбиозом влагалища и измененным белковым спектром муцина, угнетением активности протеаз и барьерными белками слизистой оболочки [14]. Продукция этих белков, которые в норме отвечают за процессы репарации, угнетена под влиянием *Gardnerella vaginalis* на фоне БВ [7]. Было установлено, что использование протонированной формы молочной кислоты у пациенток с БВ снижает продукцию провоспалительных цитокинов [3]. Это позволяет считать влияние молочной кислоты на эпителий влагалища и шейки матки модулирующим иммунный ответ. Поэтому использование пробиотиков, содержащих штаммы живых лактобацилл, можно считать вариантом иммуномодулирующей терапии.

Поскольку БВ является проявлением дисбиоза и иммунодефицита, то назначение пробиотиков с лактобациллами является обусловленным патогенетически. Согласно имеющимся данным, пробиотики практически не вызывают побочных эффектов, обладают доказанной эффективностью при лечении БВ и препятствуют рецидивированию дисбиоза [13, 15, 17]. Лактобациллярные пробиотики могут рассматриваться как «фабрика молочной кислоты». Однако требуется широкое общественное признание биотерапевтического эффекта пробиотиков для дальнейшего повсеместного внедрения их в клиническую практику. Также достаточно сложно добиться стабильной колонизации влагалища при наличии варибельной микрофлоры на фоне вагинальных инфекций. Последнее требует индивидуализации подходов в лечении пациенток с инфекциями нижнего отдела генитального тракта. Цитолитический вагиноз, который характеризуется избыточным ростом лактобацилл и резким снижением pH влагалища, является актуальной проблемой гинекологии. Необходимо учитывать отличительные особенности рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и цитолитического вагиноза. При наличии последнего назначение пробиотиков с лактобациллами является неоправданным и вредным вмешательством. Многогранные противовирусный, антибактериальный и иммуномодулирующий эффекты молочной кислоты позволяют считать применение пробиотических средств с живыми лактобациллами перспективным направлением фармакотерапии вагинальных инфекций.

Помимо этого, лактобациллы могут быть назначены пациенткам с рецидивирующими, осложненными инфекционными заболеваниями мочевых путей, особенно в случае длительного использования антибиотиков [7]. Назначение пробиотиков не приводит к формированию антибиотикорезистентности и обладает прочими явными преимуществами благодаря обеспечению реколонизации влагалища лактобациллами.

Важным вопросом является путь введения пробиотиков. При пероральном приеме миллиарды бактерий из пробиотического препарата сталкиваются с триллионами комменсалов пищеварительного тракта. При этом определенную «барьерную» роль, уменьшающую биодоступность, играет кислотное содержимое желудка [9, 12]. Поэтому далеко не все лактобациллы достигнут влагалища через кишечник, несмотря на анатомическую близость его к ампуле прямой кишки. Также, хоть и очень редко, существует опасность всасывания в кровь из кишечника микроорганизмов, что может повлечь за собой развитие бактериемии и эндокардита [12]. Поэтому вагинальное применение пробиотиков является предпочтительным.

За последние годы была доказана способность лактобацилл из пробиотических вагинальных препаратов заселять влагалище, противодействовать размножению патогенов благодаря продукции антимикробных метаболитов [13]. Известно, что культура *Lactobacillus acidophilus* продуцирует бактериоцин с молекулярной массой около 7,5 кДа. Было установлено, что белковый экстракт с бактериоцином подавляет рост *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa* [5]. Также *Lactobacillus acidophilus* снижает адгезивные свойства *Gardnerella vaginalis* [16].

Бифидобактерии являются одним из важных симбионтов влагалищной биоценозы у здоровых женщин. Учитывая их высокие адгезивные свойства, колонии этих микроорганизмов широко используют в создании пробиотических лекарственных [6].

В Украине все большую популярность завоевывают вагинальные формы пробиотиков. Среди них свечи Флорика (АО «Лекхим-Харьков»). Один суппозиторий содержит не менее 5×10^7 молочнокислых бактерий (*Lactobacillus acidophilus*) и бифидобактерий (*Bifidobacterium*), лактозу, аскорбиновую и фолиевую кислоты, твердый жир. Флорика содержит специально обработанную массу живых молочнокислых бактерий в оптимальном количестве для поддержания здорового баланса микрофлоры женской половой сферы. Молочнокислые бактерии обладают высокой антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микробов, включая шигеллы, энтеропатогенную кишечную палочку, стафилококк, протей. Это определяет возможность использования суппозитивов Флорика в качестве дополнительного средства в комплексе лечения вагинитов, БВ, с целью профилактики вагинального дисбиоза при проведении антибиотикотерапии. Лактоза является питательной средой, необходимой для поддержания жизнедеятель-

ности *Lactobacillus acidophilus*, которые имеют пробиотические свойства, отличаются высокой антагонистической активностью к вагинальным патогенам и высокой адгезивной способностью к клеткам слизистой оболочки влагалища. Благодаря натуральным компонентам в составе суппозитивов (лактоза, аскорбиновая и фолиевая кислоты), их применение выгодно отличается отсутствием аллергических и других нежелательных реакций. Под руководством проф. В.И. Пироговой было проведено исследование эффективности использования препарата Флорика [1]. Было установлено, что применение вагинальных суппозитивов Флорика, содержащих специально обработанную массу живых молочнокислых бактерий в оптимальном количестве для поддержания здорового баланса микрофлоры женской половой сферы (5×10^7 *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium*), для поддержания нормального баланса микробиоты влагалища и предупреждения развития дисбиотических процессов после завершения основного курса лечения позволяет снизить частоту рецидивирования БВ в 2,9 раза.

Полученные результаты и имеющиеся экспериментальные данные позволяют рекомендовать использование вагинальных свечей Флорика у широкого контингента гинекологических больных.

Застосування вагінальної форми *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium* – обґрунтований вибір у лікуванні вагінальних інфекцій
I.V. Lakhno

Стан екології піхви багато в чому визначається наявністю резидентних штамів лактобацил. Зменшення кількості або загибель лактобацилярного біотопу зумовлює виникнення дисбіозу піхви. У статті розглянуті захисні властивості вагінальних пробиотиків, що містять *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium*. Наведені можливості використання свічок у комплексі лікування вагінітів, бактеріального вагінозу та з метою профілактики вагінального дисбіозу під час проведення антибиотикотерапії.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, пробиотики, Флорика.

The application of the vaginal form of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* is a reasonable choice in the treatment of vaginal infections
I.V. Lakhno

The condition of vaginal ecology is largely determined by the presence of resident strains of lactobacilli. The reducing amount or loss of lactobacillar biotope contributes to the appearance of vaginal dysbiosis. The protective properties of vaginal probiotics containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* were considered in the article. The possibilities of suppository usage in the treatment of vaginitis, bacterial vaginosis and for the prevention of the vaginal dysbiosis during antibiotic therapy were shown.

Key words: bacterial vaginosis, probiotics, Florica.

Сведения об авторе

Лакно Игорь Викторович – Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пирогова В. І., Фейта Ю. Р., Шурыля С. О. Клінічна ефективність корекції стану мікробіоти піхви у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я і післяпологовими ускладненнями в анамнезі // Здоров'я жінки. –2018.– № 5. – С. 40-43.
2. Allsworth J. E. Bacterial vaginosis—race and sexual transmission: issues of causation // Sex Transm Dis. – 2010. – Vol. 37. – P. 137–139.
3. Bradshaw C. S., Tabrizi S. N., Fairley C. K., et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // The Journal of infectious diseases. – 2006.– Vol. 194, No 6. – P. 828-836.
4. Foschi C., Salvo M., Cevenini R., et al. Vaginal Lactobacilli Reduce *Neisseria gonorrhoeae* Viability through Multiple Strategies: An in Vitro Study // Front Cell Infect Microbiol. – 2017. – Vol. 6, No 7. – P. 502.
5. Gaspar C., Donders G. G., Palmeira-de-Oliveira R., et al. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400 // AMB Express. – 2018. –Vol. 8, No 1. – P. 153.
6. Giordani B., Melgoza L. M., Parolin C. et al. Vaginal *Bifidobacterium breve* for preventing urogenital infections: Development of delayed release mucoadhesive oral tablets // Int J Pharm. – 2018. – Vol. 550, No 1-2. – P. 455-462.
7. Gupta V., Nag D., Garg P. Recurrent urinary tract infections in women: How promising is the use of probiotics? // Indian J Med Microbiol. – 2017. – Vol. 35, No 3. – P. 347-354.
8. Kang C. H., Kim Y., Han S. H., et al. In vitro probiotic properties of vaginal *Lactobacillus fermentum* MG901 and *Lactobacillus plantarum* MG989 against *Candida albicans* // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2018. – Is. 228. – P. 232-237.
9. Mc Millan A., Rulisa S., Gloor G. B. et al. Pilot assessment of probiotics for

- pregnant women in Rwanda // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, No 6. – e0195081.
10. Muzny C. A., Schwebke J. R. Biofilms: an underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections // Clin Infect Dis. – 2015. – Vol. 61. – P. 601–606.
11. Muzny C. A., Schwebke J. R. Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses // J Infect Dis. –2016. – Vol. 214, Suppl. 1. – S.1-5.
12. Olsen P., Williamson M., Traynor V., Georgiou C. The impact of oral probiotics on vaginal Group B Streptococcal colonisation rates in pregnant women: A pilot randomised control study // Women Birth. – 2018. – Vol. 31, No 1. – P. 31-37.
13. Perez M. A. M., Segura M. Z., Dominguez R.N., Condon V. P. [Use of probiotics in bacterial vaginosis] // Semergen. – 2017. – Vol. 43, No 5. – P. 394-398.
14. Reid G. Has knowledge of the vaginal microbiome altered approaches to health and disease? // F1000Res. – 2018. – Vol. 13, No 7. – P. 460.
15. Reid G., Hammond J. A., Bruce A. W. Effect of lactobacilli oral supplement on the vaginal microflora of antibiotic treated patients: randomized placebo controlled study // Nutraceut Food. – 2003. – No 8. – P. 1458.
16. Tachedjian G., Aldunate M., Bradshaw C. S., Cone R. A. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health // Res Microbiol. – 2017. – Vol. 168, No 9-10. – P. 782-792.
17. Tan H., Fu Y., Yang C., Ma J. Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials // Arch Gynecol Obstet. – 2017. – Vol. 295, No 6. – P. 1331-1339.
18. Xie H. Y., Feng D., Wei D. M., et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 23, No 11. –CD010496.

Статья поступила в редакцию 12.10.2018