

## РОЛЯ НА ПРОБИОТИЦИТЕ В СХЕМАТА НА ТЕРАПИЯ НА БАКТЕРИАЛНАТА ВАГИНОЗА

В. Райкова<sup>1</sup>, Д. Овнарска<sup>2</sup>, Р. Байкушев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по медицинска микробиология, МУ – София

<sup>2</sup>Студент, специалност медицина, МУ – София

## THE ROLE OF PROBIOTICS IN THE THERAPY OF BACTERIAL VAGINOSIS

V. Raykova<sup>1</sup>, D. Ovnarska<sup>2</sup>, R. Baykushev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Microbiology, Medical University – Sofia

<sup>2</sup>Student at Medical University of Sofia

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>  | <p>Научни проучвания показват, че човешката микрофлора възлиза на приблизително 2.5-3.0 kg от общото тегло на индивида. Бактериалната колонизация на тялото (по кожа и лигавици) започва още по време на вътреутробното развитие, но се разгръща в най-голяма степен по време на раждането и след него. Влагалището е важна микросреда, поселена с множество различни видове микроорганизми. Нарушаването на финия баланс на обитаващите я видове предизвиква дисбиоза (дисбактериоза) и води до възможността за развитие на бактериална вагиноза или вулво-вагинална кандидоза – две често срещани състояния сред жените в репродуктивна възраст. Пробиотиците са относително ново средство, използвано като допълващо основната терапия на редица клинични състояния с настъпила дисбактериоза, но и все по-често биват прилагани като единствен медикамент при по-леките състояния на дисбиоза. Допълнителни проучвания върху това кои пробиотици, съставени от кои микроорганизми и в какви комбинации, дози и дозов режим имат ефект по отношение на конкретни патологични състояния биха внесли по-голяма яснота за предимствата и приложението им в практиката.</p> <p>бактериална вагиноза, пробиотици</p> <p><i>Д-р Весела Райкова, Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет, ул. „Здраве“ 2, 1431 София, e-mail: pumpi@abv.bg</i></p> |
| <p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p> | <p>The human microbiota is estimated to be 2.5-3.0 kg in human body. Bacterial colonization of the body (skin and mucosa) starts during embryonic development, then spreads during delivery, due to fetal contact with vaginal and intestinal maternal microorganisms, and continues to evolve during the whole life. The vagina is an important microenvironment colonized by different microorganisms that in healthy persons coexist in symbiosis. Violation of the fine balance of species inhabiting it causes dysbiosis. Vaginal dysbiosis may lead to bacterial vaginosis (BV) or vulvo-vaginal candidiasis (VVC), two very common conditions among women of reproductive age. Probiotics are a relatively new tool, used in the therapy of different dysbiotic conditions. More and more frequently they are used as monotherapy in the mild dysbiotic conditions. Additional studies over the microorganisms included in their composition, the route of administration – vaginal or oral, the doses and the dosing regimen are required to confirm their benefits or to clarify their role in the therapy of BV and VVC and their application in practice.</p> <p>bacterial vaginosis, probiotics</p> <p><i>Vessela Raykova, MD, Department of Medical Microbiology, Medical University, 2 Zdrave st., Bg –1431 Sofia; e-mail: pumpi@abv.bg</i></p>   |

## ВЪВЕДЕНИЕ

Микробната флора на лигавиците на новороденото, кърмачето и тази на влагалището се представя от различни микроорганизми, които съжителстват в деликатно равновесие. Нарушаването на това равновесие поради намаляване на собствената микрофлора, поради вземане на превес на някои от видовете ѝ над други или поради поселването на съответната област с нови микроорганизми, води до развитието на патологични процеси. Пробиотиците като препарати, богати на представители от нормалната микрофлора, биха могли да бъдат използвани в терапията на настъпила дисбактериоза.

## Понятия

*Пробиотиците* са „живи микробни хранителни добавки“ с много висока концентрация на микроорганизми (минимум 10<sup>9</sup> колония-образуващи единици на грам вещество), които присъстват и повлияват баланса на нормалната чревна и влагалищна флора в човешкия организъм. Пробиотиците се причисляват към функционалните хранителни продукти. Могат да се открият под формата на добавки или лекарствени препарати.

*Пребиотиците* са несмилаеми съставки, включени в хранителни продукти, които стимулират растежа, развитието и активността на различни бактериални видове. Въз основа на вида активно вещество пребиотиците се делят на две групи – с въглехидратен и с невъглехидратен компонент. Примери са инулинът и олигофруктозата, изолирани от корените на цикория.

*Синбиотик* – комбинация между пробиотик и пребиотик за постигане на максимален ефект при възстановяване на баланса на нормалната флора в тялото. Пребиотикът увеличава преживяемостта на пробиотичните микроорганизми.

## МИКРОФЛОРА НА ВЛАГАЛИЩЕТО

Вагиналната екосистема е сложна и хормонално зависима. В пубертета увеличаването на количеството циркулиращи в кръвта естрогени стимулира производството на гликоген от епителните клетки. Представители от род *Lactobacillus* spp., които са част от нормалната микрофлора на влагалището, чрез продукцията на H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> трансформират гликогена в млечна киселина и осигуряват киселото му рН. Киселата влагалищна среда потиска развитието и създава неблагоприятни условия за размножаване

не само на патогенни микроорганизми, а и на транзиторни условно патогенни микроорганизми. От друга страна, нормалната микрофлора се конкурира за хранителни вещества и ниши по епителната повърхност на клетките от човешкия организъм с евентуални патогенни микроорганизми и едновременно с това стимулира имунните реакции на макроорганизма чрез секреция на цитокини и антимикробни пептиди.

Вагиналните лактобацили произхождат от интестиналната микрофлора. При здрави жени влагалищната екосистема е балансирана по отношение на обитаващите я микроорганизми: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Escherichia*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Peptostreptococcus*, *Gardnerella*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Bifidobacterium* и *Candida* [1]. Балансът се поддържа основно от представители от род *Lactobacillus* spp. Чрез молекулярнобиологични методи е установено, че най-честите представители на рода са: *Lactobacillus crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. Salivarius*, *L. vaginalis* и значително по-рядко *L. rhamnosus*, *L. casei* и *L. plantarum*.

## БАКТЕРИАЛНА ВАГИНОЗА

Бактериалната вагиноза (БВ) е инфекциозен, невъзпалителен, полимикробен синдром с все още ненапълно изяснена етиопатология, засягащ долните отдели на гениталната система при жената. БВ се доказва при приблизително 18-30% от жените в репродуктивна възраст, като състоянието не е полово предавано.

Характерно за БВ е наличието на дисбаланс във влагалищната екосистема. За доказването на БВ се използват два основни критерия: клиничен по Amsel и микробиологичен по Nugent [2]. Критериите по Amsel включват: 1. белезникаво-жълтеникав хомогенен секрет; 2. откриване на „clue cells“ на микроскопия; 3. рН на влагалищния секрет > 4.5; 4. наличие на миризма на риба след накапване на 10% KOH върху тампон със секрет. За използване на Nugent score като критерий е необходимо предшествашо оцветяване на нативен препарат по Грам.

По същество Nugent score определя наличието на 3 типа бактерии: *Lactobacillus* (Грам+ пръчки), *Bacteroides/Gardnerella* (Грам-вариабилни пръчки) и *Mobiluncus* (извити Грам-вариабилни пръчки). Присъствието им се оценява по скала – 1 точка се получава при < 1 клетка на зрително поле, 2 точки – при 1-5 клетки на зрително поле,

3 точки – при 6-30 клетки на зрително поле, 4 точки – при > 30 клетки на зрително поле. Оценяването на *Lactobacillus* и *Bacteroides/Gardnerella* се реализира по скала от 0-4, а за *Mobiluncus* между 0-2. Nugent score е равен на сумата от точките за всеки тип бактерии.

Така интерпретацията е следната:

|     |                  |                          |
|-----|------------------|--------------------------|
| 0-3 | /                | намазката не доказва БВ; |
| 4-6 | без "clue cells" | намазката не доказва БВ; |
| 4-6 | с "clue cells"   | намазката доказва БВ;    |
| > 7 | /                | намазката доказва БВ с   |

типично намаляване на факултативните анаероби от род *Lactobacillus* spp. и многократно увеличаване на анаеробните микроорганизми.

При БВ, от една страна, рязко намалява броят на представителите от род *L. acidophilus*. В резултат на това се променя рН, което позволява пролиферация на анаеробни бактерии – *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* spp., *Atopobium* spp., *Megasphaera type 1*, BVAB1-3, *Leptotrichia* и др. От друга страна, количеството бактерии в единица обем 1 ml от  $10^6$  при здравата жена достига до  $10^{13}$  при БВ, а срещаните се различни бактерии от средно 3 вида достигат до около 13. Тези организми, продуценти на редица биопродукти, обуславят покачането на вагиналното рН, водещо до ексфолиация на влагалищната лигавица. Факт е обаче, че при над 50% от жените тази промяна може да няма никаква клинична изява.

Независимо от това е възможно развитието на усложнения. Сред най-честите са инфекция на матката, на маточните тръби, а при бременните жени – и преждевременно раждане или раждане на дете с ниско телесно тегло. Ето защо доказването на БВ със или без клинични прояви изисква лечение.

Доскоро терапията на БВ се основаваше на приложението на клиндамицин/метронидазол по схема. Съвременното разбиране за лечение на БВ включва комбинация от клиндамицин/метронидазол и пробиотик, който да спомага за възстановяване на нормалните нива на микрофлората във влагалището. Идеята е, че те колонизират вагиналната лигавица и започват да произвеждат жизнено важни ензими и биопродукти. Възпрепятстват адхезията на патогенните микроорганизми върху чревната лигавица, пробиотиците отстраняват причинителите на различни заболявания. От друга страна, пробиотичните щамове бактерии (като *Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus*

*casei*, *Lactobacillus rhamnosus*) имат способността да модулират сигналните трансдукционни пътища. Те блокират активността и транслокацията на ядрения фактор NF-каппа В (NF-кВ), interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) и MAP-кинази (митогенактивираща протеинкиназа) в клетъчното ядро. Могат да стимулират продукцията и секрецията на потискащи възпалението цитокини като IL-10 и TGF $\beta$  (трансформиращ растежен фактор- $\beta$ ) от имунните клетки. Пробиотикът играе роля и в хуморалния имунен отговор чрез стимулиране синтеза на секреторен IgA (SIgA).

Проведени са редица клинични проучвания за установяване ефективността на различните щамове лактобацили, прилагани интравагинално или перорално, по отношение на тяхната колонизация в гениталния тракт при симптоматични и безсимптомни жени, по отношение на ограничаване колонизацията на патогенни видове и способността да подобрят симптомите на БВ [3-15]. Някои от тях установяват, че вагиналното приложение на *L. acidophilus* в рамките на 6-7-10 дни води до излекуване на симптомите на БВ, сравнявайки резултатите с тези при приложението на плацебо или липса на каквото и да е лечение. Така например Hallen и сътр. [3] доказват възстановяване или подобряване на влагалищната микрофлора при 57% от жените (16 от 28 изследвани), които са лекувани с *L. acidophilus* в сравнение с тези, приемали плацебо (нико една от 29). Parent и сътр. [5] наблюдават по-често овладяване на БВ и повишаване количеството на влагалищните лактобацили на 2-ра и 4-та седмица след старта на терапия с вагинални глобули, съдържащи *L. acidophilus*, и оестриол в сравнение с пациентките, получаващи плацебо. Проведено от Facchinetti изследване [16], показва резултати от орална пробиотична терапия при бременни с БВ. То се базира на проучване сред 40 бременни жени, разделени в две групи. Първата група е лекувана с орален пробиотик за пет дни с 2 таблетки на ден, следвани от намаляване на дозата на 1 таблетка за оставащия период от 10 дни. Втората група била лекувана с клиндамицин вагинално за 15 дни с  $1 \times 100$  mg. 10-15 дни след края на терапията вагиналното течение на първата група било напълно излекувано и редуцирано във втората група.

Проучване, проведено в България, също демонстрира ефекта от монотерапията с пробиотици, сравнен с този от конвенционалното лечение или комбинацията от двете [17]. Участниците в него – 381 на брой, били разделени на случаен

принцип в три групи. Първата е лекувана локално с вагинални пробиотици, съдържащи живи лактобацилни типове – *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*. Във втората група лечението било осъществено в рамките на 5 дни с клиндамицин с по една таблетка от 600 mg дневно и с локална терапия с метронидазол от 1000 mg. Третата група била третирана като втората, но от петия ден бил добавен и пробиотик, съдържащ *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*. В първата група била отчетена клинична ефективност според Amsel – 42.7%, а микробиологична според Nugent – 41.5%. Във втората група те били съответно 41.5% и 51.6%. Най-добрите резултати били отчетени в третата група – 87.5% (според Amsel) и 80.5% (според Nugent).

Друго проведено в България изследване с 60 жени с БВ, разделени в две групи, демонстрира ефективността от комбинацията между антибиотик и пробиотик. Лечението на първата група жени се състояло от 5 дневен перорален прием на метронидазол 500 mg и включени локални приложения на метронидазол от 1000 mg през първия и третия ден (комбинация М+М). Лечението на втората група било идентично плюс добавка от 7-дневна терапия с *Lactobacillus casei var rhamnosus* (комбинация М+М+Р). След проведеното лечение критериите за БВ според Amsel са подобрени в първата група с 60%, а във втората – с 88.5%. Изследователите правят заключението, че включването на пробиотик след конвенционално лечение за БВ увеличава клиничната и микробиологичната ефективност с 25-35% [18].

За разлика от тези резултати има проучвания, които не установяват значителни разлики в процента на излекуване, нито в количеството на вагиналните лактобацили сред пациентките, които са били на пробиотична терапия. Но жени, които получавали терапия с локално приложен метронидазол, имали качествена промяна в клиничните изяви и микробиологичните показатели. В изследване на Fredricsson и сътр. [10] локалното лечение с *L. acidophilus* е подобрило състоянието само на 1 от 14 жени (7.1%), докато приложението на метронидазол е повлияло 92.9% от тях, още повече че приложението на пробиотика не е довело до покачване броя на вагиналните изолати от лактобацили. Друг колектив – на Eriksson и сътр. [11], приложил локална терапия с клиндамицин при 187 жени с БВ и впоследствие при част от тях било добавено лечение с *L. gasseri*, *Lactobacillus casei var rhamnosus* и *Lactobacillus fermentum*, а

при други – плацебо. Повлияването на БВ в двете групи не се различавало съществено.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различни *in vitro* проучвания показват, че определени пробиотици и щамове лактобацили потискат растежа на бактерии, въввлечени в патогенезата на БВ, продуцирайки  $H_2O_2$ , млечна киселина и/или бактерицини и/или потискат прикрепването на *G. vaginalis* към вагиналния епител. Немалко са и изследванията, които допускат, че оралното приложение на *L. acidophilus* или локалната вагинална терапия с *L. acidophilus* или *L. rhamnosus* и *L. fermentum*, може да доведе до повишаване на количеството на влагалищните лактобацили, да възстанови микрофлората в областта и по този начин да ограничи проявите на БВ. Съществуват и противоположни мнения, които опровергават влиянието на локалните пробиотици и включените в тях микроорганизми за намаляване симптомите и честотата на изява на БВ. Липсата на ясна позиция сред учените поставя предизвикателство пред практиката и дава основание за провеждане на допълнителни изследвания в областта, които да гарантират по-доброто здраве и липсата на усложнения при жените с БВ.

### Благодарност

Разработката е финансирана по Проект с вх. № 397/19.01.2016, Договор № 9 към Медицински университет – София, Медицински факултет, Катедра по медицинска микробиология.

### Библиография

1. Marrazzo, J. M., Koutsky, L. A., Eschenbach, D. A., et al. Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women. *J Infect Dis* **185**, 2002, 1307-1313.
2. Amsel, R., Totten, P. A., Spiegel, C. A., et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. **74**(1), 1983 14-22.
3. Hallen, A., Jarstrand, C., Pahlson, C. Treatment of bacterial vaginosis with lactobacilli. *Sex Transm Dis* **19**, 1992, 146-148.
4. Neri, A., Sabah, G., Samra, Z. Bacterial vaginosis in pregnancy treated with yoghurt. *Acta Obstet Gynecol Scand* **72**, 1993, 17-19.
5. Parent, D., Bossens, M., Bayot, D. et al. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied Lactobacilli acidophili and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial. *Arzneimittelforschung* **46**, 1996, 68-73.
6. Ozkinay, E., Terek, M. C., Yayci, M., et al. The effectiveness of live lactobacilli in combination with low dose oestriol

- (Gynoflor) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections. *Int J Obstet Gynecol* **112**, 2005, 234–240.
7. *Chimura, T., Funayama, T., Murayama, K., Numazaki, M.* Ecological treatment of bacterial vaginosis. *Jpn J Antibiot* **48**, 1995, 432–436.
  8. *Feiks, A., Grunberger, W.* Therapie der atrophischen Kolpitis – ist eine Reduktion der Oestrogendosis bei lokaler Anwendung moeglich? *Gynaekol Rundsch* **31**, 1991, 268–271.
  9. *Friedlander, A., Druker, M. M., Schachter, A.* Lactobacillus acidophilus and vitamin B complex in the treatment of vaginal infection. *Panminerva Med* **28**, 1986, 51–53.
  10. *Fredricsson, B., Englund, K., Weintraub, L., et al.* Bacterial vaginosis is not a simple ecological disorder. *Gynecol Obstet Invest* **28**, 1989, 156–160.
  11. *Eriksson, K., Carlsson, B., Forsum, U., Larsson, P.-G.* A doubleblind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. *Acta Derm Venereol* **85**, 2005, 42–46.
  12. *Shalev, E., Battino, S., Weiner, E., et al.* Ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candidal vaginitis and bacterial vaginosis. *Arch Fam Med* **5**, 1996, 593–596.
  13. *Reid, G., Charbonneau, D., Erb, J et al.* Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immun Med Microbiol* **35**, 2003, 131–134.
  14. *Reid, G., Burton, J., Hammond, J. A., Bruce, A. W.* Nucleic acidbased diagnosis of bacterial vaginosis and improved management using probiotic lactobacilli. *J Med Food* **7**, 2004, 223–228.
  15. *Reid, G., Beuerman, D., Heinemann, C., Bruce, A.* Probiotic Lactobacillus dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immun Med Microbiol* **32**, 2001, 37–41.
  16. *Faccinetti, F., Dante, G., Pedretti, L., et al.* The role of oral probiotic for bacterial vaginosis in pregnant women. A pilot study. *Minerva Ginecol.* **65**(2), 2013 215-21.
  17. *Kovachev, S., Dobrevski-Vacheva, R.* Probiotic monotherapy of bacterial vaginosis: a open, randomized trial. *Akush Ginekol (Sofia)* **52**(1), 2013, 36-42.
  18. *Kovachev, S., Dobrevski-Vacheva, R.* Effect of Lactobacillus casei var rhamnosus (Gyrophilus) in restoring the vaginal flora by female patients with bacterial vaginosis – randomized, open clinical trial. *Akush Ginekol (Sofia)* **52**(1), 2013, 48-53.

Постъпил за печат на 15 юли 2016 г.



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

### АБОНАМЕНТЕН СПИСКЪК – 2017

| Заглавие                                 | Периодичност | Годишен абонамент в лв. |
|--|--------------|-------------------------|
| Acta Medica Bulgarica (на англ. език)    | 2            | 20                      |
| Акупунктура                              | 2            | 14                      |
| Български медицински журнал              | 3            | 30                      |
| Детски и инфекциозни болести             | 2            | 16                      |
| Ендокринни заболявания                   | 2            | 14                      |
| Медицински мениджмънт и здравна политика | 4            | 28                      |
| Медицински преглед                       | 6            | 48                      |
| Неврология и психиатрия                  | 2            | 14                      |
| Обща медицина                            | 4            | 32                      |
| Сестринско дело                          | 3            | 24                      |
| Съвременна стоматология                  | 2            | 20                      |
| Сърдечно-съдови заболявания              | 3            | 30                      |

#### За контакти:

Д. Андреева, Сн. Стоянова, Й. Везирова

ОТДЕЛ НАУЧНА МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ

(сградата пред Администрацията на Александровска болница)

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

☎ 02 952-59-20, 02 952-05-15, 02 952-16-45, 02 952-23-93

Стойността на абонамента може да се преведе и с пощенски запис, или по сметка

ЦМБ – IBAN BG 31 ВРВІ 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК И ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ,

ВІС код: ВРВІВGSF, ЕИК 8313857370087.