

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА



Рахматуллаева Махфуза Мубиновна

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

ҚАЙТАЛАНУВЧИ БАКТЕРИАЛ ВАГИНОЗНИ ДАВОЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШ ИСТИҚБОЛЛАРИ

Рахматуллаева Махфуза Мубиновна

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

PROSPECTS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF RECURRENT BACTERIAL VAGINOSIS

Rakhmatullayeva Makhfuz Mubinovna

Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: mahfuzar@inbox.ru

Резюме. Долзарблиги. Қайталанувчи бактериял вагиноз аёлларнинг репродуктив саломатлигига жиддий таъсир қилади, шунинг учун уни самарали даволаш ва олдини олиш масалалари долзарб ҳисобланади. Мақсад: қайталанувчи бактериял вагинозни даволаш ва олдини олишда лактоферринни қўллаш самарадорлигини аниқлаш. Материал ва услублар. Тадқиқотга 60 нафар бактериял вагиноз билан касалланган ва 26 нафар деярли соғлом аёллар жалб этилди. Текишириладиган гуруҳларда клиник-анамнестик маълумотлар, қин микрофлорасининг микроскопик ва микробиологик тавсифи, қин ажралмаларида IL-6, IL-8, TNF α ва IL-10 цитокинлари ҳамда C-реактив оқсил, прокальцитонин, комплементнинг C3 компоненти ва лактоферрин миқдори таҳлил қилинди. Бактериял вагиноз қайталанишига мойил хавф гуруҳларида лактоферринни пробиотиклар билан бирга қўллаш яқка ҳолда пробиотикларни қўллаган гуруҳга қараганда қин микрофлораси таркибида шартли-патоген микроорганизмларнинг ишончли камайиши ва маҳаллий иммунобиологик кўрсаткичларнинг соғлом аёллар гуруҳи кўрсаткичларига мутаношиблигини кўрсатди. Хулоса. Лактоферрин қин микрофлораси таркибига ижобий таъсири билан бирга маҳаллий носпецифик ҳимояни кучайтириш хусусияти туфайли қайталанувчи бактериял вагинозни даволаш ва олдини олишда яхши самара берди.

Калим сўзлар: бактериял вагиноз, лактоферрин, пробиотиклар, пребиотиклар.

Abstract. Relevance. Recurrent BV seriously affects the reproductive health of women, and therefore the issues of effective treatment and prevention of it become particularly relevant. Purpose of the study is to determine the effectiveness of lactoferrin use in the treatment and prevention of recurrent bacterial vaginosis. Material and methods. The study included 60 women with bacterial vaginosis and 26 practically healthy women. The analysis of clinical and anamnestic data, microscopic and microbiological characteristics of the vaginal smear, the content of cytokines IL-6, IL-8, TNF α , IL-10 and C-reactive protein, procalcitonin, C3 complement component and lactoferrin in the vaginal discharge was carried out. The use of lactoferrin with probiotics in the risk groups of bacterial vaginosis recurrence led to a significant decrease in the content of opportunistic microorganisms compared with the group using only probiotics, and the content of local immunobiological indicators was comparable with the control data. Conclusions. Due to the positive effect on the composition of the vaginal microflora, as well as the strengthening of local nonspecific protection, lactoferrin has shown a reliable effect in the treatment and prevention of recurrent bacterial vaginosis.

Key words: bacterial vaginosis, lactoferrin, probiotics, prebiotics.

Введение. Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее частой причиной вагинального дискомфорта у женщин и характеризуется аномальной микробиотой влагалища с обеднением лактобактерий и преобладанием анаэробных мик-

роорганизмов, преимущественно Gardnerella vaginalis и Atorobium vaginae. Хотя антибиотики представляют собой эффективный терапевтический вариант в краткосрочной перспективе, рецидивирующие инфекции по-прежнему остаются

серьезной проблемой. Кроме того, существует несколько недостатков, связанных с терапией антибиотиками, включая суперинфекции патогенными микроорганизмами, чувствительность лактобактерий к клиндамицину и повышенную лекарственную устойчивость анаэробных бактерий [1]. По этим причинам необходимо искать альтернативные терапевтические агенты.

Пробиотики, преимущественно различные штаммы *Lactobacillus*, эффективны в профилактике и терапии дисбиоза влагалища. Гинекологические пробиотики должны содержать строго определенный бактериальный штамм с подтвержденной активностью, обладать способностью адгезии к вагинальному эпителию и антагонистическим действием по отношению к возбудителям, колонизировать желудочно-кишечный тракт [2]. Пробиотики лишь временно колонизируют эпителий половых путей, изменяя состав локальной микросреды на неудобную для роста патогенов среду, способствующую восстановлению правильной микробиоты и элиминации инфекции [2]. Колонизации пробиотиков также препятствует сексуальная активность (вагинальный половой акт и наличие спермы) [3]. Эндogenous факторами, препятствующими колонизации пробиотических штаммов, являются резидентные симбиотические штаммы и компоненты местной иммунной системы, определяющие в конечном итоге количественный и качественный состав микробиоты организма [3]. Для повышения их эффективности целесообразно обогащать пробиотики другими веществами с пребиотическими свойствами, в том числе лактоферрином.

Пребиотическим свойством обладает лактоферрин (ЛФ) – мультипотенциальный гликопротеин, присутствующий в молоке, циркулирующей в секреторной жидкостях слизистых оболочек. Эндogenous ЛФ, относящийся к семейству трансферринов, продуцируется и обнаруживается в специфических (вторичных) гранулах нейтрофилов и высвобождается во время активации и дегрануляции нейтрофилов. Лактоферрин обладает бактериостатическими и бактерицидными свойствами, способными к защите от инфекций путем связывания железа, необходимого для размножения бактерий [5]. Противомикробное действие лактоферрина опосредовано также внутренней иммуномодулирующей и нарушением цитоплазматической мембраны клеток мишеней. Лактоферрин проявляет ингибирующее действие на индуцированную липополисахаридами выработку провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин (IL)-1 β , IL-6 и IL-8) и вызывает активацию потребности-кВ в моноцитарных клетках [6]. Сообщалось о повышенной функции лактоферрина, таких как активация нейтрофилов и макрофагов, регуляция дифференцировки и функции лимфоцитов, активация клеток киллеров, контроль окислительного повреждения

[4]. Кроме того, лактоферрин проявляет синергетический эффект с иммуноглобулином А, лизоцимом, антибиотиками и лекарственными средствами, что вызывает повышенную эрадикацию возбудителя [6].

Эффективность экзогенно вводимого ЛФ подтверждена многочисленными испытаниями *in vitro* на животных моделях и в исследованиях человека. ЛФ, применяемый в виде пероральных и интравагинальных препаратов, благотворно изменил экосистему половых путей за счет элиминации патогенных микроорганизмов и увеличения популяции лактобактерий. Pino A, et al. [10] продемонстрировали, что вагинальное введение лактоферрина в дозе 200 мг в виде пессариев приводило к нормализации микробиоты влагалища с увеличением числа лактобактерий. Otsuki K, et al. [9] выявлено, что у женщин с репродуктивными потерями и рефрактерным БВ введение лактоферрина может улучшить микробиоту влагалища, предотвратить как воспаление шейки матки, так и инфицированные роды. Sessa R, et al. [11] показано, что интравагинальное введение лактоферрина является эффективным в отношении бессимптомной *Chlamydia trachomatis* во время беременности. В исследованиях Miranda M, et al. [8] показано, что женщины, получавшие лактоферрин по 300 мг вагинально в таблетках ежедневно в течение 21 дня имели значительно более низкую частоту преждевременных родов <37 недель (25,0 по сравнению с 44,6%; $p=0,02$), более низкий средний гестационный возраст при родах (37,7 \pm 3,2 по сравнению с 35,9 \pm 4,1 недели; $p=0,01$), и более низкую частоту госпитализаций по поводу угрозы преждевременных родов (45,0 против 70,8%; $p=0,04$).

Цель исследования: определить эффективность использования лактоферрина в лечении и профилактике рецидивирующего бактериального вагиноза.

Материал и методы исследования. В исследование включены 60 женщин с БВ (основная группа – 1-группа ($n=38$) с выраженным анаэробным дисбиозом и 2-группа ($n=32$) с выраженным смешанным дисбиозом). Группу контроля составили 26 практически здоровых женщин с нормоценозом влагалища. Проводили анализ клинических данных и микроскопических характеристик влагалищного мазка. Количественную и качественную оценку микрофлоры влагалища осуществляли методом ПЦР с использованием тест-системы Фемофлор-16. Концентрации цитокинов IL-6, IL-8, TNF α и IL-10 и белков острой фазы воспаления С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), С3 компонента комплемента (СС3) и лактоферрина (ЛФ) в отделяемом влагалища определены методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-наборов. Полученные нами при исследовании данные подверг-

лись статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Группы исследования не отличались по возрасту, паритету, соматическим заболеваниям. рН влагалищных выделений составил $6,2 \pm 0,03$ в основной группе, $4,1 \pm 0,07$ в группе контроля ($p < 0,001$).

Исследование лабораторных критериев БВ показало присутствие признаков дисбиоза у женщин основной группы в отличие от контрольной. При микроскопии влагалищных мазков выявлено угнетение лейкоцитарной реакции, большое число эпителиальных клеток, присутствие «ключевых клеток», массивное число полиморфной микрофлоры. При исследовании микробиоты влагалища с применением Фемофлор-16 в 63,3% случаях выявлен выраженный анаэробный дисбиоз и в 36,7% – выраженный аэробно-анаэробный дисбиоз. В отличие от доминантного содержания лактобактерий в контрольной группе, в основной группе выявлено их сниженное количество – $3,92 \pm 0,22$ Ig ГЭ/мл. Наиболее часто выявляемой группой микроорганизмов была *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* ($p < 0,001$). Частота встречаемости *Atopobium vaginae*, обли-

гатно-анаэробных микроорганизмов *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium*, *Megasphaera/Veillonella/Dialister*, *Lachnobacterium/Clostridium* была статистически значимо выше относительно контрольной группы ($p < 0,05$). Выявлено статистически значимое повышение концентрации всех изученных иммунобиологических показателей во влагалищном отделе ($p < 0,001$).

Была применена двухэтапная терапия БВ: местно метронидазол при анаэробном дисбиозе и хлоргексидин при смешанном дисбиозе, на втором этапе лечения – пробиотики или препарат аскорбиновой кислоты.

Через 3 месяца после лечения в единичных случаях во всех группах появились жалобы и симптомы, характерные для БВ. При оценке характера нарушений микрофлоры влагалища получены результаты, указывающие на выраженный анаэробный (2 (5,3%) – в 1-группе) и аэробно-анаэробный (6 (18,7%) – во 2-группе) (рис.1), что совпадало с рецидивами БВ.

Локальная концентрация цитокинов в 1-группе достигла целевых значений контрольной группы, тогда как во 2-группе уровни IL-6 и IL-10 были достоверно высокими относительно контрольных показателей ($58,28 \pm 10,12$ и $37,39 \pm 6,33$ пг/мл против $33,01 \pm 6,70$ и $22,72 \pm 3,29$ пг/мл соответственно) ($p < 0,05$).

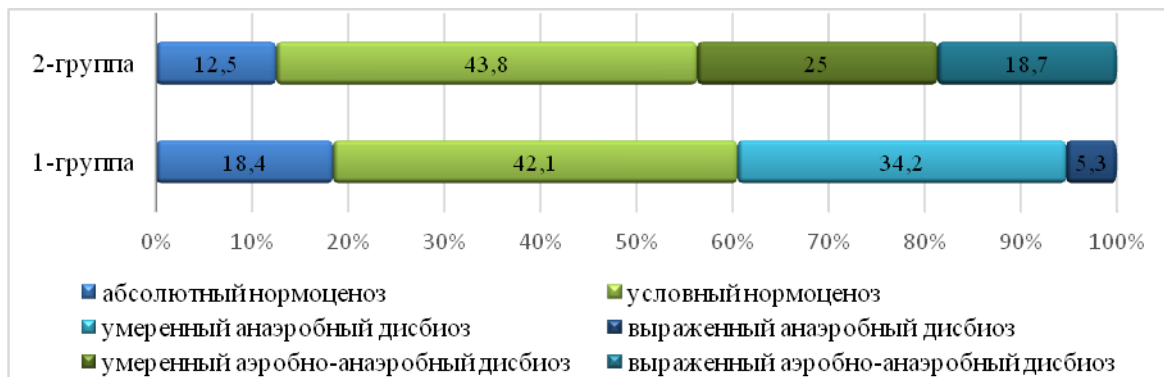


Рис. 1. Оценка микробиоты влагалища через 3 месяца после лечения (в %)

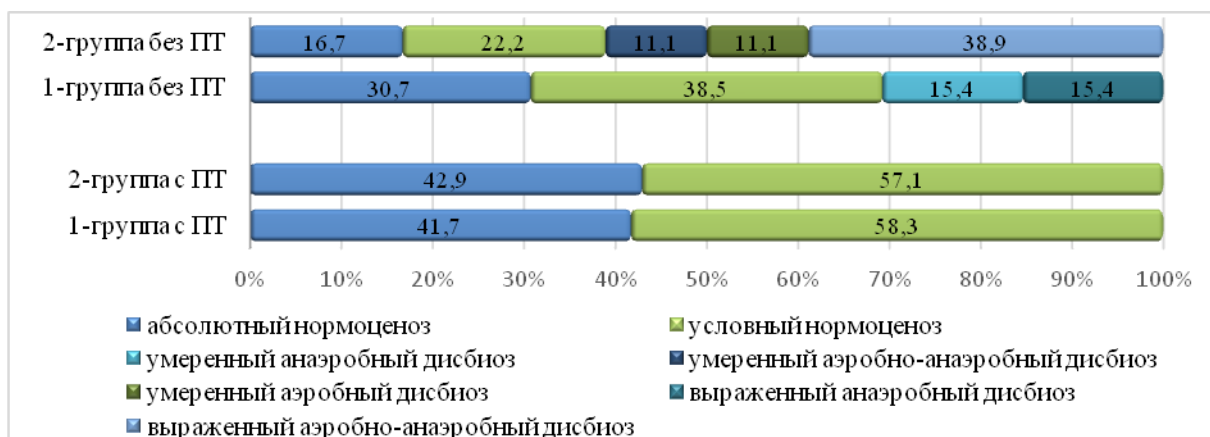


Рис. 2. Оценка микробиоты влагалища через 6 месяцев после лечения (в %)

Содержание ССЗ, СРБ и ПКТ во 2-группе также достоверно отличалась от контрольных данных ($50,38 \pm 8,35$ нг/мл, $11,15 \pm 3,13$ мг/л и $0,35 \pm 0,12$ нг/мл против $68,88 \pm 2,61$ нг/мл, $3,83 \pm 0,88$ мг/л и $0,08 \pm 0,04$ нг/мл соответственно) ($p < 0,05$). Данное состояние было обусловлено как с вновь выявленными случаями рецидива, так и исходно полимикробным характером смешанного дисбиоза во 2-группе

В случаях рецидива БВ была применена противорецидивная терапия. Противорецидивная терапия также применялась и в случаях с умеренным дисбиозом, при наличии жалоб на обильные выделения из половых путей, поскольку данный вид дисбиоза создает предпосылки для более глубоких нарушений микробиоты влагалища с переходом в БВ. В 1-группе были использованы пробиотики вагинально 10 дней (12 женщин – 1-группа с ПТ), во 2-группе – наряду с вагинальным введением пробиотиков лактоферрин перорально в течение месяца (14 женщин – 2-группа с ПТ). Остальные 26 женщин в 1-группе и 18 женщин во 2-группе составили группу наблюдения (1- и 2-группы без ПТ соответственно).

Отдаленная эффективность лечения была оценена через 3 месяца после проведенной противорецидивной терапии. В группах женщин, применявших противорецидивную терапию микробиота влагалища во всех случаях соответствовала абсолютному и условному нормоценозу (рис. 2). В группах женщин, не получавших противорецидивную терапию выявлены случаи выраженного и умеренного дисбиозов.

Как видно из рис. 2 частота абсолютного и умеренного нормоценозов в группах женщин, получавших лактоферрин с пробиотиками и только пробиотики была практически одинаковой. Но сравнительный анализ состава микрофлоры влагалища показал отличия по содержанию некоторых групп микроорганизмов в сравниваемых группах. Так, при использовании лактоферрина содержание облигатных анаэробов, аэробных ($p = 0,027$) и комменсальных ($p < 0,05$) микроорганизмов было значительно ниже относительно группы женщин, применявших только пробиотики.

Концентрация иммунобиологических показателей во всех случаях в группах женщин, получавших противорецидивную терапию соответствовала показателям контрольной группы. В группах женщин, не получавших противорецидивные меры выявлены разносторонние колебания уровня цитокинов. Содержание белков острой фазы воспаления в 1-группе без ПТ достоверных отличий от контроля не имело. Во 2-группе без ПТ выявлено повышение уровня СРБ и ПКТ, и низкий уровень ССЗ и ЛФ ($p < 0,05$).

Проведенный нами вариант лечения можно обосновывать и тем, что пероральное введение про/пребиотиков, дает дополнительную пользу в виде профилактики рецидивирующих инфекций половых путей, поскольку бактерии и грибы, колонизирующие толстую кишку, представляют собой основной резервуар урогенитальных инфекций. Пероральное применение не только более удобно для пациенток, но и дает другие положительные эффекты, такие как регуляция иммунного ответа в кишечнике и половых путях, что может иметь долгосрочное преимущество в предотвращении рецидива инфекции [12]. ЛФ может действовать локально на слизистую оболочку кишечника и находящиеся в ней иммунные клетки, включая пейеровы бляшки [4]. Активированные лимфоциты переселяются на слизистые оболочки других органов, повышая их иммунитет (интегральная слизистая резистентность). ЛФ может также активировать различные кишечные клетки (как иммунокомпетентные, так и некомпетентные) для производства иммунологических медиаторов, таких как цитокины, хемокины и нейротрансмиттеры, которые распределяются по всем органам и демонстрируют системные эффекты перорально вводимого ЛФ [13]. Недавние результаты *in vivo* показали, что ЛФ при пероральном введении оказывает системное действие изменяя экспрессию нескольких генов, включая IL-1 β , TNF α , TNF β и рецепторы лейкоцитов CD40L, CD80, IL-5R. Изменения были сравнимы с таковыми при внутривенном введении ЛФ [7]. Таким образом, пероральное введение лактоферрина оказывая системную эффективность может улучшить и микросреду влагалища.

Заключение. Применение лактоферрина при бактериальном вагинозе позитивно влияет на состав микрофлоры влагалища и усиливает местную неспецифическую резистентность. Протективная способность лактоферрина, обладающего как пребиотическими, так и иммуномодулирующими свойствами представляет его альтернативным вариантом лечения и профилактики рецидивирующего бактериального вагиноза.

Литература:

1. Савичева А.М., Тапильская Н.И., Крысанова А.А. и др. Отдаленные результаты двухэтапного лечения бактериального вагиноза с применением антисептиков и пробиотиков // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021. – №9(4). – С.19–28.
2. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения пероральных препаратов лактобактерий в лечении вагинальных дисбиозов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т.9, №2. – С.82–91.

3. Antonio M.A., Meyn L.A., Murray P.J. et al. Vaginal colonization by probiotic *Lactobacillus crispatus* CTV-05 is decreased by sexual activity and endogenous *Lactobacilli* // *J. Infect. Dis.* – 2009. – №199. – P.1506–1513.
4. Arciniega-Martínez I.M., Campos-Rodríguez R., Drago-Serrano M.E. et al. Modulatory effects of oral bovine lactoferrin on the IgA response at inductor and effector sites of distal small intestine from BALB/c mice // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2016. – №64. – P.57–63.
5. Drago-Serrano M.E., Campos-Rodríguez R., Carrero J.C. et al. Lactoferrin and peptide-derivatives: antimicrobial agents with potential use in nonspecific immunity modulation // *Curr. Pharm. Des.* – 2018. – №24. – P.1067–1078.
6. Gruden S., Ulrih N.P. Diverse mechanisms of antimicrobial activities of lactoferrins, lactoferricins, and other lactoferrin-derived peptides // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – №22. – P.11264.
7. Kruzel M.L., Olszewska P., Pazdrak B. et al. New insights into the systemic effects of oral lactoferrin: transcriptome profiling // *Biochem. Cell Biol.* – 2021. – №99. – P.47–53.
8. Miranda M, Saccone G, Ammendola A, et al. Vaginal lactoferrin in prevention of preterm birth in women with bacterial vaginosis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2021. – №34(22). – P.3704-3708.
9. Otsuki K, Imai N. Effects of lactoferrin in 6 patients with refractory bacterial vaginosis // *Biochem Cell Biol.* – 2017. – №95. – P.31–33.
10. Pino A, Giunta G, Randazzo CL, et al. Bacterial biota of women with bacterial vaginosis treated with lactoferrin: an open prospective randomized trial // *Microb Ecol Health Dis.* – 2017. – №28(1357417). – P.1-11
11. Sessa R, Di Pietro M, Filardo S, et al. Effect of bovine lactoferrin on *Chlamydia trachomatis* infection and inflammation // *Biochem Cell Biol.* – 2017. – №95. – P.34-40.
12. Szachta P., Gałęcka M., Bartnicka A. Biodiversity of vaginal microbiota. The role of gynecological probiotics in maintaining the balance of vaginal ecosystem // *Forum Zak.* – 2015. – №6. – P.139–143.
13. Wang B., Timilsena Y.P., Blanch E., Adhikari B. Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2019. – №59. – P.580–596.

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Рахматуллаева М.М.

Резюме. Актуальность. Рецидивирующий БВ серьезно влияет на репродуктивное здоровье женщин, в связи с чем вопросы эффективного лечения и профилактики его приобретают особую актуальность. Цель исследования: определить эффективность использования лактоферрина в лечении и профилактике рецидивирующего бактериального вагиноза. Материал и методы. В исследование включены 60 женщин с бактериальным вагинозом и 26 практически здоровых женщин. Проведен анализ клинико-анамнестических данных, микроскопических и микробиологических характеристик влагалищного мазка, содержания цитокинов IL-6, IL-8, TNF α , IL-10 и C-реактивного белка, прокальцитонина, С3 компонента комплемента и лактоферрина в отделяемом влагалища. Применение лактоферрина с пробиотиками в группах риска рецидива бактериального вагиноза привело к достоверному снижению содержания условно-патогенных микроорганизмов по сравнению с группой, применявших только пробиотики, а содержание локальных иммунологических показателей было сопоставимым с контрольными данными. Заключение. Благодаря позитивному влиянию на состав микрофлоры влагалища, а также усилению местной неспецифической защиты лактоферрин проявил надежный эффект в лечении и профилактике рецидивирующего бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, лактоферрин, пробиотики, пребиотики.