

Результати застосування вітчизняного синбіотику Біфітен для терапії бактеріальних вагінозів у вагітних

О.В. Цмур^{1,2}, О.Б. Левчук^{3,4}, К.В. Ляшина³, Н.В. Бойко³

¹Ужгородський міський пологовий будинок

²Кафедра акушерства та гінекології ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

³Науково-дослідний і навчальний центр молекулярної мікробіології та імунології слизових оболонок ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

⁴Клініко-діагностична лабораторія ПП «АСТРА-ДІА», м. Ужгород

У статті наведено результати дослідження мікробіому піхви вагітних із бактеріальним вагінозом до і після перорального застосування синбіотику Біфітен. Даний препарат відрізняється від інших біопрепаратів, рекомендованих для корекції вагінальної мікробіоти, комбінованою протизапальною та вибірковою про- і протимікробною активністю.

Мета дослідження: оцінювання ефективності застосування немедикаментозного біопрепарату (синбіотику) Біфітен у вагітних із бактеріальним вагінозом.

Матеріали та методи. Був проведений клініко-статистичний аналіз індивідуальних карт вагітних та історій пологів. Досліджено стан вагінальної мікробіоти до і після прийому препарату класичними мікробіологічними підходами і за допомогою ПЛР у режимі реального часу. Імунні показники визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA).

Результати. Отримана позитивна динаміка суб'єктивного та об'єктивного стану вагітних. Проведені дослідження свідчать, що внаслідок орального застосування препарату Біфітен відбувається стабільне заселення слизових оболонок піхви як коменсальною (власною), так і транзитною мікробіотою, що, у свою чергу, приводить до зменшення перинатальних ускладнень для матері та новонародженого.

Клінічно доведено ефективність дії препарату проти збудників гарднерельозу та кандидозу.

Заключення. Доцільність застосування синбіотику Біфітен для лікування вагітних із бактеріальним вагінозом доведена клінічно. Хороша переносимість біопрепарату, альтернативність чи комплементарність його використання з антибіотикотерапією, відсутність побічної дії, зручна форма випуску обґрунтовують його призначення як в акушерстві, так і в гінекології для лікування бактеріальних вагінозів.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, вагінальний мікробіом, синбіотик, аеробні та анаеробні патогени, коменсали, цитокіни.

Завдяки розвитку незалежних від культивування мікроорганізмів (генетичних) методів досліджень вагінальний мікробіом сьогодні є більш вивченим. Згідно з останніми даними виділяють різні види вагінальних мікробіомів.

Типовим для здорового мікробіому європейських і азійських жінок є так звана *Lactobacillus*-домінувальна вагінальна мікробіота. Однак, відомо, що у здорових жінок афроамериканського та іспанського походження у вагінальних мікробіомах переважають представники родів *Atopobium*, *Corynebacterium*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Mobiluncus*, *Finegoldia*, функціональність яких є подібною, оскільки вони теж здатні до гомо- чи гетероферментативного бродіння з кислотоутворенням [10].

Попередні дослідження таких мікробіомів дали можливість висунути гіпотезу, що мікробіоми з недомінуючим лактобацилярним компонентом мають здатність створювати і підтримувати здорове функціонування екосистеми без патогенного впливу окремих її представників за рахунок утворення нових функціональних асоціацій мікроорганізмів. З цього випливає, що вагінальний мікробіом визначається, насамперед, генетичними факторами та силою, кількістю і різноманітністю впливів, які його регулюють і залежать від стилю життя макроорганізму і його стану.

Отже, роль мікробіому в патології та здоров'ї людини на сьогодні підлягає переосмисленню та потребує подальшого вивчення.

Разом з тим, відомо, що зміна вагінальної екосистеми у європейських жінок з превалюванням умовно-патогенної мікробіоти на фоні відсутності лактобацилярних представників може призвести до відчутних проблем зі здоров'ям. За умови появи симптомів, які свідчать про виникнення бактеріальних вагінозів (БВ), необхідною є їх терапевтична корекція. Згідно з критеріями Нюджента, Амселя та Кіра БВ характеризується різким зменшенням або відсутністю лактобактерій із їхньою заміною на полімікробні асоціації анаеробів та гарднерел, гомогенними виділеннями з піхви, підвищенням рН вагінального секрету і позитивним аміним тестом.

БВ характеризується надзвичайною варіабельністю нозологій і, відповідно, різною тяжкістю перебігу супутніх чи опосередкованих гінекологічних або акушерських ускладнень, зумовлюючи найчастіше запальні процеси в органах тазу жінок будь-якого віку, інфікування (у випадку хірургічних втручань), безплідність і дотротоки пологи у вагітних [5].

Виявлені і проліковані антибіотиками БВ характеризуються рецидивами за рахунок формування антибіотикорезистентних штамів. Безсимптомні БВ часто завершуються кандидозами, що є наслідком зменшення кількості лактобактерій, порушення локальної опірності слизових оболонок і зниження рН вагінального секрету менше 4,5. Іншими словами, БВ є клінічним терміном, що описує такі зміни у складі вагінальної мікробіоти, які призводять в кінцевому результаті до повного руйнування чи дисфункції керованої лактобактеріями (визнаний регулятор і коменсал) вагінальної колонізаційної стійкості до контамінації патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами. Це стан, коли бактерії роду *Lactobacillus* суттєво зменшені кількісно або не виявляються взагалі, їхні адгезивні властивості порушені, тоді як *анаеробна компонента мікробіоти* навпаки збільшується на порядки, і, в першу чергу, за рахунок антибіотикорезистентних, які саме тому і вважаються індикаторними, штамів мікроорганізмів – *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Bacteroides*, і *Porphyromonas* species (*Mycoplasma*

hominis, Mobiluncus), що, безперечно, зумовлено глибокими фізико-хімічними та імунними змінами секрету піхви і заселенням її слизових оболонок цілою низкою умовно-патогенних бактерій і мікроскопічних грибів [17, 18].

Необхідно також враховувати наявність інших небажаних змін вагінальної мікробіоти, які класифікують як *аеробні вагініти* [7], хоча насправді мова йде про вагінальний дисбіоз, який, згідно з нашими і новими уявленнями, є наслідком зменшення різноманіття і кількості вагінальних коменсалів і веде до заміни та збільшення кількості інших мікроорганізмів. Тому важливим є не лише збільшення або ефективна колонізація лактобактеріями, а й одночасне зменшення кількості БВ-індикаторних мікроорганізмів, тобто важливим є формування і підтримка здорового індивідуального мікробного ценозу піхви в цілому.

Якщо у невагітних жінок БВ є небезпечним для їхнього власного здоров'я, викликаючи захворювання зовнішніх статевих органів, позаматкової вагітності та безплідності, то у вагітних ці умовно-патогенні мікроорганізми зумовлюють чи можуть бути причиною абортів, спонтанних передчасних пологів, внутрішньо-плодового інфікування і затримки розвитку плода. Саме тому підтримувати нормальний мікробний баланс потрібно, насамперед, вагітним і тим жінкам, які планують вагітність.

БВ, як правило, ініційовані послабленням локального імунітету, що спричинює активацію і поширення латентних вірусних інфекцій та тих збудників, що передаються статевим шляхом – гонококові, хламідійні, трихомонадні та онко-і папіломавірусні і ВІЛ-інфекції тощо [17, 7].

Вважається, що штами *A. vaginae* характеризуються стійкістю до метронідазолу і множинною стійкістю до інших антибіотиків. Вчасна ідентифікація *A. vaginae* дозволить уникнути неефективного лікування та зменшити кількість рецидивів і хронізації інфекційно-запальних процесів урогенітального тракту. Згідно з клінічними дослідженнями [6], кліндаміцин має більш високу активність по відношенню до *G. vaginalis* та *A. vaginae*, ніж метронідазол. Зареєстрована тенденція більшої чутливості вищезазначених культур до антибіотиків першого покоління.

Ефективність застосування антибіотиків, а відтак і рівні розвитку БВ, залежать від стійкої персистенції *A. vaginae*, яка, у свою чергу, синергічно пов'язана з колонізацією слизових оболонок піхви штамами *G. vaginalis*.

Другим визначальним фактором прогресування БВ є дозозалежна патогномічна особливість, а саме – заміна «пристінкового шару» лактобактерій, що демонструють нерівномірний тип прикріплення і планктонний ріст, на типову щільну біоплівку, яка складається на 60–95% з *G. vaginalis* і до 40% – *A. vaginae* [14] і саме це збільшує їхню стійкість до антибіотиків [15]. У той самий час виявлено їхню чутливість до субтилозину А, бактеріоцину, продукованого *Bacillus subtilis* [16].

Застосування пробіотиків з метою лікування вагінозів різної етіології сьогодні набуває все більшого поширення і часто забезпечує очікувані результати за умови їхнього правильного використання [8, 11, 13].

Іноді висновки про незначну чи недостатню ефективність біопрепаратів і, зокрема, пробіотиків базуються на результатах, одержаних внаслідок їхнього неадекватного призначення, коли необхідним є паралельне застосування антибіотиків. З іншого боку, завжди виникає питання, який саме пробіотичний препарат доцільно призначити при тій чи іншій нозології та специфічній мікробіоті піхви і який саме метод краще обрати для застосування гінекологічних бактеріальних препаратів – вагінальний чи пероральний?

Одним із найбільш вживаних пробіотичних препаратів, ефективність яких підтверджено клінічно для лікування БВ, є Лактогін, до складу якого входять два штами лактобактерій

із високою адгезивною властивістю, ізольованих із мікробного ценозу піхви здорових жінок (*L. rhamnosus* GR – 1 і *L. reuteri* RC – 14). У той самий час наявні дані про відносно низьку колонізаційну здатність вагінального застосування капсул Lactin-V (в основі штама *L. crispatus*).

Більше про приклади застосування пробіотиків у гінекологічній практиці можна знайти у дослідженнях інших авторів [2, 3].

Бактеріальні патогени розвинули, набули і успішно використовують широкий арсенал стратегій для успішної колонізації слизових оболонок людини, незважаючи на наявність множинних захисних механізмів організму господаря. Іншими словами, вони характеризуються унікальними властивостями для проникнення через внутрішні захисні бар'єри (непроникні епітеліальні оболонки, муциновий шар) шляхом прилипання, адгезії і навіть розмноження клітинах господаря [13].

Доведено, що саме кишкова мікробіота є регулятором мікробної транслокації і проникності кишкового бар'єру. Тому саме пробіотичні препарати є перспективними для превенції транслокації, а також для попередження виникнення хронічного стресу, індукованого в експериментальних тварин [19].

Переконливі клінічні дані про здатність перорально введених лактобацил попереджувати транслокацію патогенних бактерій [9] свідчать про доцільність саме такого застосування препаратів на їхній основі у порівнянні з внутрішньовагінальним, яке не завжди приводить до очікуваних результатів.

Мета дослідження: оцінювання ефективності застосування немедикаментозного біопрепарату (синбіотику) Біфітен у вагітних з бактеріальним вагінозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Біопрепарат Біфітен належить до сучасних синбіотичних препаратів нового покоління. Він містить унікальну комбінацію 9-ти штамів пробіотичних бактерій і пребіотичний компонент олігофруктозу (табл. 1).

Кислотостійка капсула біопрепарату Біфітен виготовлена за інноваційною технологією MURE (*Multi Resistant Encapsulation*), що дозволяє мікроорганізмам потрапити у кишечник у незміненому вигляді, розмножитися і ефективно діяти, у тому числі при їхньому одночасному застосуванні з антибіотиками, коли є така потреба.

Таблиця 1

Склад препарату Біфітен, призначеного для регулювання кишкової і вагінальної мікробіоти та локального імунітету слизових оболонок

Пробіотичні бактерії, вид (ліофілізат)	Кількість мікроорганізмів (КУО, загальна кількість не менше 4,5 млрд бактерій) і пребіотика
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	2,25 · 10 ⁸ КУО/1,0 мг
<i>Bifidobacterium breve</i>	4,50 · 10 ⁸ КУО/5,0 мг
<i>Bifidobacterium longum</i>	6,75 · 10 ⁸ КУО/5,0 мг
<i>Lactobacillus plantarum</i>	2,25 · 10 ⁸ КУО/0,9 мг
<i>Lactobacillus casei</i>	2,25 · 10 ⁸ КУО/4,0 мг
<i>Lactococcus lactis</i>	9,00 · 10 ⁸ КУО /4,5 мг
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	4,50 · 10 ⁸ КУО/2,0 мг
<i>Streptococcus thermophilus</i>	4,50 · 10 ⁸ КУО/5,0 мг
<i>Lactobacillus helveticus</i>	9,00 · 10 ⁸ КУО/7,8 мг
Пребіотичний компонент	63 г

Розподіл скарг до і після вживання біопрепарату Біфітен у порівнянні із використанням вагінальних протизапальних супозиторіїв, п

Скарги	Група вагітних			
	1-а група, n=25		2-а група, n=25	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Збільшення кількості вагінальних виділень	23	2	25	21
Печіння	12	0	15	10
Періодичний свербіж	10	0	9	5
Дискомфорт	24	1	25	19
Неприємний запах виділень	12	0	16	10

У нашому дослідженні взяли участь 50 жінок на різних термінах вагітності, які рандомізовано були розподілені на дві групи. Усі вагітні знаходились на диспансерному обліку в жіночій консультації та були обстежені згідно з нормативними документами МОЗ України з приводу вагітності.

Вагітні були відібрані за спільними скаргами на рясні вагінальні виділення з неприємним запахом. Перша група (25 вагітних) з метою усунення цих симптомів отримувала синбіотик Біфітен по 1 капсулі 1 раз на день протягом 10 днів; 2-а група (25 вагітних) отримувала вагінальні супозиторії протизапальної дії.

Пацієнтки в обох досліджуваних групах мали зіставні демографічні показники – менархе, вік, сімейний стан, вік першого сексуального контакту, кількість статевих партнерів, наявність шкідливих звичок (паління, вживання алкоголю).

Середній вік вагітних в обох групах становив 27,5 та 29 років відповідно. Перші менструації у жінок обох груп розпочалися в 13–14 років і були регулярними у 42 жінок, у 8 вагітних спостерігалась затримка менструального циклу. Вік першого статевого контакту в обох групах складав в середньому 17 років, кількість статевих партнерів не перевищувала 5. Шкідливі звички виявлено в 11 вагітних (паління), однак під час вагітності лише двоє з них продовжували палити. Першовагітних у 1-й групі було 15 жінок, повторновагітних – 10, у 2-й групі – відповідно 13 та 12 жінок. У всіх вагітних шлюб зареєстрований, 4 жінки були у повторному шлюбі.

На момент проведення досліджень вагітні знаходились: у кінці I триместра вагітності – 8 жінок у 1-й групі та 9 жінок – у 2-й групі; 17 вагітних мали термін гестації 27–36 тиж у 1-й групі та 16 жінок – у 2-й групі.

Слід відзначити, що майже однакова кількість вагітних в обох групах мала прояви періодичного здуття кишечника, проблеми з травленням та нерегулярні випорожнення – закрепи (19 та 17 вагітних у 1-й та 2-й групах відповідно).

У 1-й групі 19 жінок знаходились лише під наглядом жіночої консультації та були соматично здорові, 6 жінок проходили лікування в умовах стаціонару з приводу: гестаційного пієлонефриту – 1 вагітна, раннього гестозу – 2 вагітні, загрози переривання вагітності – 2 вагітні, антифосфоліпідного синдрому при обтяженому акушерському анамнезі – 1 вагітна.

У 2-й групі 20 вагітних були на обліку в жіночій консультації та не мали екстрагенітальної та акушерської патології, 5 вагітних знаходились на стаціонарному лікуванні з приводу: раннього гестозу – 1 вагітна, двійні – 1 вагітна, пізнього гестозу – 1 вагітна, хронічного дистресу плоду та порушення гемодинаміки в а/umbilicalis – 1 вагітна.

Перед початком дослідження всі вагітні були детально поінформовані про склад препарату, схему застосування, необхідність проведення досліджень до- та після завершення застосування Біфітену, очікувані результати та дали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Мікробіологічне та імунологічне обстеження вагінальних виділень вагітних було проведено до і на початку застосування перорально препарату Біфітен та після завершення його вживання через 14 днів. Оцінювання мікробіоценозу уrogenітального тракту у жінок проводили:

- 1) шляхом класичного бактеріологічного посіву з використанням селективних хромогенних середовищ (Sigma-Aldrich) і визначенням видової належності за допомогою типових тест-систем (API, bioMerieux, France та Enterotest 23, Erba Lachema, Brno, CZ);
- 2) методом ПЛР у режимі реального часу за допомогою тест-системи Фемофлор 16 (ДНК-технологія, Росія) на ампліфікаторі ДТ-96 (ДНК-технологія, Росія). Постановку аналізу проводили згідно з інструкцією виробника [4].

Усі показники відображаються в одиницях ГЕ/зразок (геном-еквівалент/зразок), що відповідає кількості копій ДНК досліджуваного мікроорганізму у зразку та у відсотках порівняно з показником загальної бактеріальної маси кожного окремого зразка.

Цитокіни в секреті вагітних визначали за допомогою використання наборів відповідних імуноферментних систем фірми Вектор-Бест (Росія): Інтерлейкін-10-ІФА-БЕСТ, Інтерлейкін-17-ІФА-БЕСТ, ІgА секреторний-ІФА-БЕСТ згідно з інструкцією виробника [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл скарг вагітних (окрім основного захворювання, з приводу якого жінки проходили стаціонарне лікування) до та після застосування препаратів наведено у табл. 2.

Як видно із наведених у табл. 2 даних, після застосування препарату Біфітен спостерігали значне покращання самопочуття вагітних у 1-й групі на відміну від 2-ї групи, причому цей ефект стійко тримався і після припинення застосування біопрепарату – до завершення вагітності.

Усі вагітні жінки 1-ї групи відзначали хорошу переносимість Біфітену, відсутність побічної дії препарату та покращення стану кишкової моторики, регуляцію випорожнень, зменшення метеоризму, чого не відбувалось при застосуванні типових протизапальних вагінальних засобів.

На момент *подачі роботи до друку* 17 жінок з обох груп ще доношують вагітність, у 33 жінок вагітність завершилась пологами, причому перинатальні ускладнення

Таблиця 3

Відмінності у частоті ускладнень вагітності і пологів у жінок 1-ї та 2-ї груп, n

Тип ускладнень	1-а група, n=25	2-а група, n=25
Гестаційний пієлонефрит	0	1
Загроза передчасних пологів	2	3
Затримка внутрішньоутробного розвитку	0	1
Багатоводдя	0	3
Маловоддя	1	2
Передчасний розрив плодових оболонок	1	6
Аномалії пологової діяльності	2	7
Передчасні пологи	1	1
Дистрес плоду	1	1
Запізнілі пологи	1	2
Акушерські кровотечі	0	1
Травми пологових шляхів	2	4
Субінволюція матки	0	1

спостерігались частіше у 2-ї групі пацієнток, які отримували традиційне протизапальне лікування (табл. 3).

Найбільше ускладнень спостерігали у групі вагітних із найгіршими показниками вагінального мікробіому (див. опис результатів нижче).

Післяпологовий період у жінок 1-ї групи перебігав без ускладнень. Ускладнення спостерігали в основному у 2-ї групі, причому їхній перебіг потребував медикаментозної корекції (субінволюція матки).

У дітей, народжених від жінок 1-ї групи, ранній та пізній неонатальні періоди проходили без ускладнень.

У 2-ї групі у дітей, народжених від жінок із невідновленим вагінальним мікробіомом (проміжний тип мазка), спостерігали незначні транзиторні порушення з боку

травного тракту, а саме – м'яве смоктання, часте зригування, кишкові коліки, які, однак, не потребували медикаментозної корекції.

Ще складнішою ситуація була у дітей, народжених жінками з діагностованим комбінованим дисбіозом кишечнику та бактеріальним вагінітом (аеробний бактеріальний вагіноз).

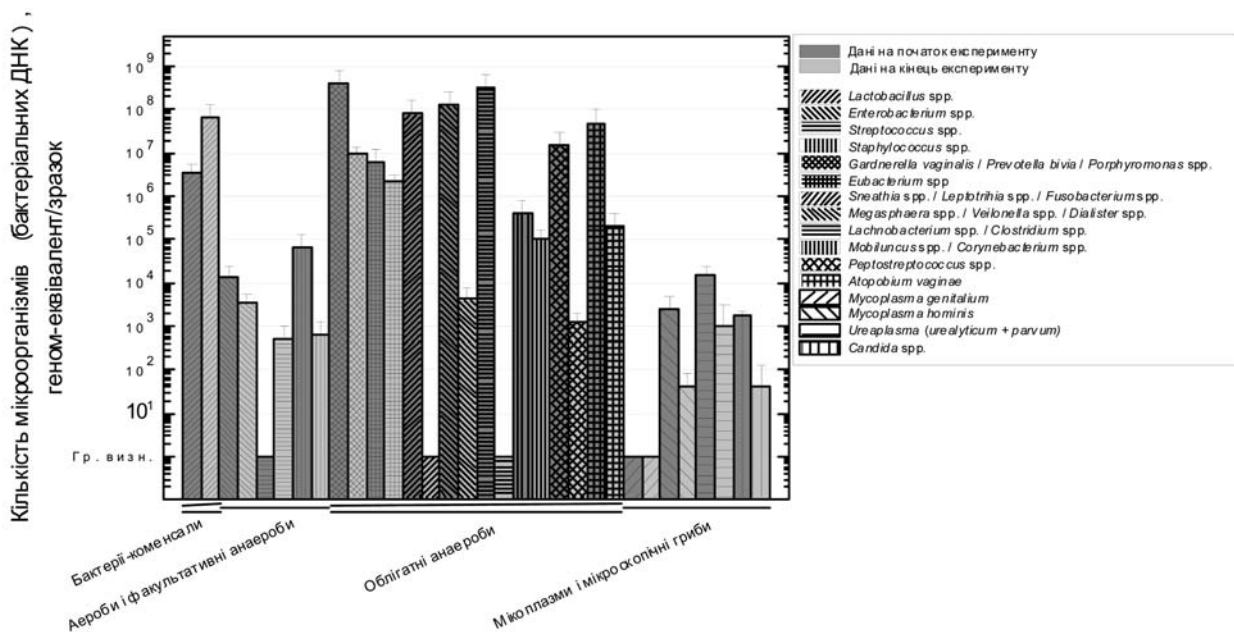
У ранній неонатальний період на додаток до наведених вище симптомів у цих новонароджених виявляли зменшення рухової активності, послаблення м'язового тону, ранню і тривалу кон'югаційну жовтяницю, значну втрату маси тіла і тривалий період її відновлення. У цих дітей також на першій добі життя спостерігали ціаноз та дихальні розлади.

У вагітних обох груп було виявлено порушення вагінального мікробіому у бік значного зменшення, а в деяких випадках і повної відсутності його лактобацилярного компоненту. У той самий час відзначено суттєве переважаєння в мікробіому ценозі аеробних і анаеробних представників умовно-патогенних мікроорганізмів.

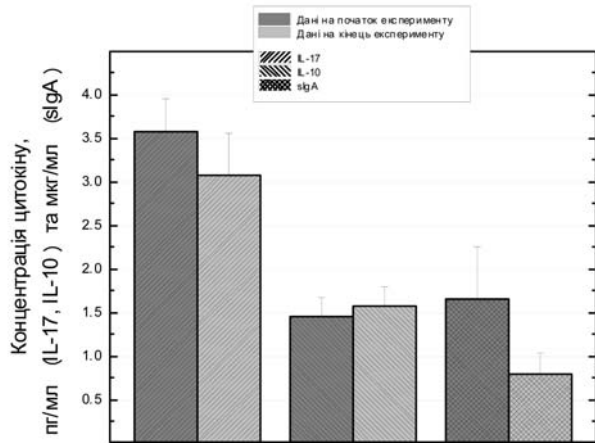
У більшості обстежених вагітних методом ПЛР нами виявлено виражений анаеробний дисбіоз.

Із усіх вагітних до початку дослідження лише у 6-ти були виявлені лактобацили у кількості, близькій до норми (мал. 1). Умовно-патогенна мікробіота була представлена факультативно-аеробною і анаеробною складовими. Серед аеробних і факультативно-анаеробних представників найчастіше виявляли ентеробактерії, ешерихії, стафілококи і мікроскопічні гриби роду *Candida*. Дещо рідше виділяли стрептококи і ентерококи. Серед анаеробних мікроорганізмів домінуючими були групи *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* і *Leptotrichia spp.* / *Clostridium spp.* У всіх жінок із симптомами анаеробних вагінозів знаходили *A. vaginae*. У більшості вагітних не було виявлено *M. genitalium*.

Після застосування біопрепарату Біфітен у всіх без винятку пацієнток підвищився рівень лактобактерій. Цей показник коливався у межах 11–16% від загального мікробного числа, що означало підвищення їхнього рівня майже вдвічі. У пацієнток із виявленим високим загальним мікробним числом (ЗМЧ) після застосування препа-



Мал. 1. Зміни мікробіому вагітних із симптомами БВ до і після вживання синбіотика Біфітен



Мал. 2. Зміни кількості про- (IL-17) і протизапального (IL-10) цитокінів та секреторного SIgA внаслідок вживання біопрепарату Біфіден в секретах вагітних

рату його рівні знижувались за рахунок зменшення кількості облигатно-анаеробних мікроорганізмів, при цьому кількість лактобактерій у співвідношенні з іншими мікроорганізмами істотно збільшувалась (до 20%). Якщо ЗМЧ у пацієнок знаходилось на нижній межі норми ($10^{6.1}$), то у них спостерігали збільшення кількості мікроорганізмів в цілому (наприклад до $10^{6.9}$) саме за рахунок зростання кількості лактобактерій, при цьому у відсотковому співвідношенні їхній рівень залишався незмінним.

Отже, нами виявлено здатність Біфідену відновлювати вагінальний мікробіом.

У всіх пацієнок спостерігали зменшення мікроскопічних грибів роду *Candida* через 2 тижні після застосування препарату – не більше, ніж 10^1 – 10^2 КУО/мл вагінального секрету або їх взагалі не виявляли.

Кількість факультативно-анаеробних мікроорганізмів (особливо *Enterobacterium spp.* і *Staphylococcus spp.*) теж зменшувалась, однак в окремих випадках спостерігали їхню заміну на бактерії родів *Streptococcus spp.* (*S. viridans* і *S. epidermidis*).

Що стосується групи облигатно-анаеробних мікроорганізмів, то найсуттєвіший протимікробний ефект було виявлено щодо представників *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (зменшувалась як кількість знайдених копій, так і їхнє відсоткове співвідношення).

Результати применения отечественного синбиотика Бифитен для терапии бактериальных вагинозов у беременных

О.В. Цмур, О.Б. Левчук, К.В. Ляшина, Н.В. Бойко

В статье приведены результаты исследования вагинального микробиома беременных с бактериальным вагинозом при пероральном применении синбиотика Бифитен. Данный препарат отличается от других, рекомендованных для коррекции микробиоты влагалища, комбинацией противовоспалительной и избирательной про- и противомикробной активностью.

Цель исследования: оценка эффективности применения немедикаментозного биопрепарата (синбиотика) Бифитен у беременных с бактериальным вагинозом.

Материалы и методы. Был проведен клинико-статистический анализ индивидуальных карт беременных и историй родов. Исследовано состояние вагинальной микробиоты до и после приема препарата классическими микробиологическими подходами и с

важливим високоспецифічним маркером діагностики БВ вважається наявність бактерії *A. vaginae*, особливо важливим є її виявлення при безсимптомних вагінозах. Застосування біопрепарату приводило, як правило, до зменшення рівня *A. vaginae*, однак у певних випадках їхній вміст підвищувався (2 пацієнтки). Одержані дані свідчать про те, що застосування цього біопрепарату, як і інша терапія, мають призначатися персоналіфіковано і, можливо, у поєднанні з антибіотиками.

У більшості пацієнок виявили після застосування препарату наявність групи грампозитивних коків *Peptostreptococcus spp.*, хоч і в мінімальній кількості (<0,1%). *Peptostreptococcus spp.* – добре розмножуються при рН нижче 5,5, тому важливим при лікуванні є спостереження за кислотним балансом урогенітального тракту у жінки.

Дослідження змін рівнів вагінальних цитокінів дає змогу оцінити ефективність впливу препарату Біфіден. Основними групами цитокінів за механізмом дії є:

- прозапальні, які забезпечують мобілізацію запальної відповіді;
- протизапальні, які обмежують розвиток запалення;
- регулятори клітинного і гуморального імунітету – природного або специфічного, які мають власні ефекторні функції (протівірусні, цитотоксичні).

Спектри біологічних активностей цитокінів значною мірою перекриваються: один і той самий процес можуть стимулювати кілька цитокінів. У багатьох випадках цитокіни діють синергетично.

Визначення рівнів концентрації цитокінів дає інформацію про функціональну активність різних типів імунокomпетентних клітин, про тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень і прогноз захворювання.

У вагінальному секреті жінок виявлено, що більше, ніж у 60% пацієнок знизився рівень прозапального цитокіну IL-17, при цьому рівень протизапального цитокіну IL-10 підвищувався або залишався незмінним (мал. 2). Рівень секреторного SIgA внаслідок вживання біопрепарату Біфіден в секретах піхви вагітних різко зменшувалась.

ВИСНОВКИ

Результати, отримані нами клінічно при опитуванні, проведенні мікробіологічних та імунологічних досліджень, ретроспективного аналізу історій пологів та розвитку новонароджених дають можливість зробити висновок, що застосування Біфідену приводить до швидкого та надійного створення нормального біотопу слизової оболонки піхви, з тривалим збереженням ефекту, запобігаючи рецидивам виникнення вагінальних інфекцій, зменшує перинатальні ускладнення та покращує наслідки пологів.

помощью ПЦР в режиме реального времени. Иммунные показатели определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Результаты. Полученная положительная динамика субъективного и объективного состояния беременных. Проведенные исследования показывают, что в результате орального применения препарата Бифитен происходит стабильное заселение слизистых оболочек влагалища как комменсальной (собственной), так и транзиторной микробиотой, что, в свою очередь, приводит к уменьшению перинатальных осложнений для матери и новорожденного. Клинически доказана эффективность действия препарата против возбудителей гарднереллеза и кандидоза.

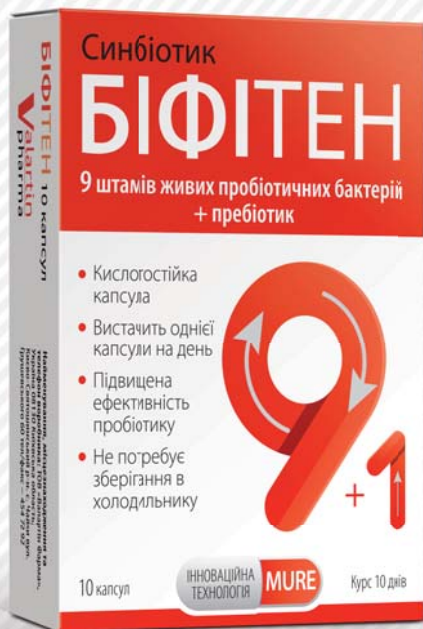
Заключение. Целесообразность применения синбиотика Бифитен для лечения беременных с бактериальным вагинозом доказана клинически. Хорошая переносимость биопрепарата, альтернативность и комплементарность его использования с антибиотикотерапией, отсутствие побочного действия, удобная форма выпуска обосновывают его назначение в гинекологии.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, вагинальный микробиом, синбиотика, аэробные и анаэробные патогены, комменсалы, цитокины.

Приймаєш антибіотик – Візьми синбіотик

БІФІТЕН

9 штамів живих пробіотичних бактерій і пребіотик



Кислотостійка капсула



Підвищена ефективність пробіотику



Приймати по 1 капсулі на добу

Valartin
pharma

Інформація призначена для спеціалістів охорони здоров'я та працівників фармацевтичної галузі. Висновок Державної Санітарної Епідеміологічної Експертизи від 25.12.2014 №05.03.02/77872. Унікальна комбінація 9-ти штамів пробіотичних мікроорганізмів підвищеної ефективності. Склад: 1 капсула містить: основні речовини: ліофілізовані пробіотичні бактерії дев'яти штамів, не менше – 4.50×10^8 KVO, *Bifidobacterium bidum* 2.25×10^8 KVO/1,0 мг; *Lactobacillus plantarum* 2.25×10^8 KVO/0,9 мг; *Lactobacillus casei* 2.25×10^8 KVO/4,0 мг; *Bifidobacterium breve* 4.50×10^5 0мг; *Lactococcus lactis* 9.00×10^8 KVO/4,5 мг; *Lactobacillus rhamnosus* 4.50×10^8 KVO/2,0 мг; *Streptococcus thermophilus* 4.50×10^8 KVO/5,0 мг; *Lactobacillus helveticus* 9.00×10^8 KVO/7,8 мг; *Bifidobacterium longum* 6.75×10^8 KVO/5,0 мг; Пребіотичний компонент: олігофруктоза. Допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, наповнювач: гідроксипропілметилцелюлоза; емульгатори: шелак, магнію стеарат, кислота альгінова, камедь ріжкового дерева, олія оливкова, барвник: титану двоокис, антиоксидант: кислота аскорбінова. Кислотостійка капсула БІФІТЕНу виготовлена за інноваційною технологією MURE® (Multi Resistant Encapsulation): захищає вміст капсули від впливу низького рівню pH шлункового соку, руйнівного впливу травних ферментів та солей жовчаних кислот; забезпечує надходження безпосередньо в кишечник живих бактерій, здатних адаптуватися та зберігати високу біологічну активність саме в кишечнику протягом тривалого часу, що підтверджено дослідженнями та перевірено часом. Живі корисні бактерії, що потрапляють у кишечник, через 1 – 3 години після приймання внутрішньо виходять з анабіозу, заселяють кишечник і починають проявляти здатність до адгезії та протидії патогенним бактеріям. Рекомендації щодо застосування: за рекомендацією лікаря в якості добавки дієтичної до раціону харчування як додаткове джерело живих штамів пробіотичних бактерій та пребіотику з метою регуляції діяльності шлунково-кишкового тракту при порушенні балансу мікрофлори кишечника (дисбактеріозі); – внаслідок кишкових інфекцій бактеріального і вірусного походження, функціональних розладах кишечника (діареї, запорах); – під час або після антибіотикотерапії; – пригніченні імунітету, порушенні обміну речовин, алергічних проявах; – погіршенні якості харчових продуктів і питної води, незбалансованому харчуванні і переїданні, дії несприятливих чинників довкілля, фізичному та емоційному стресі, різкій зміні кліматичних та часових поясів, перебуванні в екстремальних умовах. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дорослим і дітям віком від 3-х років і старше по 1 капсулі 1 раз на добу під час їжі. Тривалість прийому до 10 днів. Перед застосуванням рекомендовано проконсультуватися з лікарем. БІФІТЕН є безпечним для осіб з непереносимістю лактози, молока та молочних продуктів. Продукт не містить казеїну і консервантів тому може використовуватись особами з алергією на продукти, що містять дані речовини. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів. Умови зберігання: зберігати при температурі до 25 °С у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Не потребує зберігання в холодильнику. Форма випуску: капсули масою 428 мг \pm 5,0%. Не є лікарським засобом! Найменування, місцезнаходження та номер телефону виробника: ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна, 08130, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60; тел./факс: (044) 454-72-92, (044) 585-10-61; E-mail: info@valartin.com.

Results of using the domestic synbiotic Bifiten for treatment of bacterial vaginosis of pregnant women

O. Tsmur, O. Levchuk, K. Liashyna, N. Boyko

The article shows the research results of vaginal microbiome correction of pregnant women with bacterial vaginosis before and after oral using of synbiotic Bifiten. This biopreparation differs from others recommended for vaginal microbiome correction by its combined anti-inflammatory and specific pro- and antimicrobial activity.

The aim of research is to define the clinical efficacy of oral administration of the non-medicinal biological (synbiotic) preparation Bifiten to pregnant women with bacterial vaginosis.

Materials and Methods: Clinical and statistical analysis of pregnant women's individual cards, childbirth stories had been held. Vaginal microbiome had been studied by using classic microbiological methods

and qRT-PCR. Immune parameters of vagina secrets had been detected by immunosorbent assay (ELISA).

Results: A positive dynamics of subjective and objective state of pregnant women had been observed. It was shown that following to the oral administration of Bifiten mucous membranes of vagina were settled by both commensal and transit microbiota, which in turn leads to reduction the perinatal complications for the mother and newborn. The effectiveness of the application of Bifiten against agents of Gardnerella and candidiasis is clinically proved.

Conclusion: Feasibility of using synbiotic Bifiten to treat pregnant women with bacterial vaginosis had been clinically proved. Good tolerability, complementarity or alternative taking with antibiotic therapy, no side effects, convenient form of release make reasonable to recommend it for the gynecology for the effective treatment of pregnant women with bacterial vaginosis.

Key words: bacterial vaginosis, vagina microbiome, synbiotic, aerobic and anaerobic pathogens, commensals, cytokines

Сведения об авторах

Цмур Ольга Васильевна – Ужгородский городской родильный дом, Кафедра акушерства и гинекологии ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, ул. Грибоедова, 20 Б; тел.: (0312) 64-22-13, (0312) 61-24-09. E-mail: olga-tsmur@rambler.ru

Левчук Ольга Богдановна – Научно-исследовательский и учебный центр молекулярной микробиологии и иммунологии слизистых оболочек ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Клинико-диагностическая лаборатория ООО «АСТРА-ДИА», 88000, г. Ужгород, переулок Шевченко, 23; тел.: (067) 312-73-12. E-mail: olgalevchuk27@gmail.com

Ляшина Катерина Витальевна – Научно-исследовательский и учебный центр молекулярной микробиологии и иммунологии слизистых оболочек ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (099) 331-93-48. E-mail: katelyna_ocheretna@ukr.net

Бойко Надежда Владимировна – Научно-исследовательский и учебный центр молекулярной микробиологии и иммунологии слизистых оболочек ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3. тел.: (050) 627-54-45; E-mail: nadiya.boyko@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Вектор-Бест. Інструкція до використання ІФА наборів // Электронний ресурс: <https://vector-best.ru/>
2. Воронин К.В. Бактериальный вагиноз беременных: этиологическая диагностика, прогнозирование и принципы активной профилактики инфекционных и пренатальных осложнений / [К.В. Воронин, Б.С. Нахла, В.И. Чуйко та ін.]. // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 40–43.
3. Кира Е.Ф. Пробиотики в гинекологической практике / Е.Ф. Кира // РОАГ. – 2008. – № 3. – С. 6–11.
4. Фемофлор. Инструкция по применению набора реагентов для исследования биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР в режиме реального времени // Электронный ресурс: http://dna-technology.ru/files/images/instructions_rus/femoflor/119-8_s_b_24-06-14.pdf.
5. Allsworth J.E. Prevalence of bacterial vaginosis / J.E. Allsworth, J.F. Peipert. // Obstet Gynecol. – 2007. – № 109. – Vol. 1 – P. 114–20.
6. De Backer E. Antibiotic susceptibility of Atopobium vaginae / [E. De Backer, R. Verhelst, H. Verstraelen та ін.]. // BMC Infectious Diseases. – 2006. – № 5. – P. 51.
7. Dondersa G.G. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis / [G.G. Dondersa, A. Vereeckenb, E. Bosmans et al.]. // International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2002. – № 109. – P. 34–43.
8. Falagas M.E. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis / M.E. Falagas, G.I. Betsi, S. Athanasiou. // Clin Microbiol Infect. – 2007. – № 13. – С. 657–664.
9. Jeppsson B. Bacterial translocation: impact of probiotics / B. Jeppsson, P. Mangell, D. Adawi, G. Molin // Scandinavian Journal of Nutrition. – 2004. – № 48. – Vol. 1. – P. 37–41.
10. Ma B. The vaginal microbiome: rethinking health and diseases / B. Ma, L.J. Forney, R. Jacques // Annu Rev Microbiol. – 2012. – Vol. 66. – P. 371–389.
11. MacPhee R.A. Probiotic strategy for the treatment and prevention of bacterial vaginosis. / [R.A. MacPhee, R. Hummelen, J.E. Bisanz et al.]. // Expert Opin Pharmacother. – 2010. – № 11. – Vol. 18. – С. 2985–2995.
12. Reid G. Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections / G. Reid, J. Dols, W. Miller. // Curr Opin Clin Nutr Met Care. – 2009. – № 12. – P. 583–587.
13. Ribet D. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues / D. Ribet, P. Cossart. // Microbes and Infection. – 2015. – № 17. – P. 173–183.
14. Swidsinski A. Adherent biofilms in bacterial vaginosis / [A. Swidsinski, W. Mending, V. Loening-Baucke et al.]. // Obstet Gynecol. – 2005. – № 106. – С. 1013–1023.
15. Swidsinski A. An adherent Gardnerella vagina/is biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole / A. Swidsinski et al // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – № 198. – С. 1–6.
16. Turovskiy Y. Susceptibility of Gardnerella vaginalis Biofilms to Natural Antimicrobials Subtilisin, e-Poly-L-Lysine, and Lauramide Arginine Ethyl Este / [Y. Turovskiy, T. Cheryan, A. Algburi et al.]. // Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. – 2012. – №17. – С. 284762.
17. Verstraelen H. Cutting edge: the vaginal microflora and bacterial vaginosis / H. Verstraelen. // Verh K Acad Geneesk Belg. – 2008. – № 70. – Vol. 3. – P. 147–174.
18. Witkin S. S. An altered immunity hypothesis for the development of symptomatic bacterial vaginosis. 44 (4): / S.S. Witkin, I.N. Linhares, P. Giraldo, W.J. Ledger. // Clin Infect Dis. – 2007. – № 44. – Vol. 4. – P. 554–557.
19. Zareie M. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress / [M. Zareie, K. Johnson-Henry, J. Jury et al.]. // Gut. – 2006. – № 55. – P. 1553–1560.

Статья поступила в редакцию 21.07.2016