

Вплив пробіотиків на рівень імуноглобуліну А у жінок з порушенням біоценозу піхви

О.І. Остапенко, В.П. Квашенко, І.К. Акімова, І.М. Носова

ТОВ «Інститут планування сім'ї», м. Київ

Мета дослідження: вивчення імуномодулювального впливу пробіотика, який містить ліофілізовані лактобацили (*Lactobacillus rhamnosus*) – 13 мг ($2,0 \times 10^9$ КУО) та ліофілізовані біфідобактерії (*Bifidobacterium lactis*) – 4 мг ($2,0 \times 10^9$ КУО), на рівень сироваткового ІgА як маркера місцевого імунітету в плазмі крові жінок репродуктивного віку з порушенням біоценозу піхви.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 86 пацієнток репродуктивного віку з порушенням біоценозу піхви, які були розподілені на дві групи залежно від терапії. Усім пацієнткам обох груп було проведено обстеження: визначення рівня сироваткового ІgА, вимір рН вагінального мікробіоценозу в обох групах до початку лікування був однорідним. Пацієнтки обох груп у якості терапії на першому етапі лікування отримували в разі необхідності протимікробну терапію залежно від виділеної флори. На другому етапі (відновлення мікрофлори) пацієнтки основної групи отримували системний пробіотик у поєднанні з комплексним пребіотиком місцевої дії, пацієнтки контрольної групи – пробіотик місцево у формі вагінальних свічок або таблеток.

Результати. У дослідженні встановлено підвищення рівня сироваткового ІgА у плазмі крові пацієнток основної групи у порівнянні з контрольною на 20%, нормалізацію рН піхвового середовища в основній групі в 94% випадків, що свідчить про підвищення імунітету слизових оболонок.

Заключення. Включення у схему лікування порушень біоценозу піхви системного пробіотика сприяє підвищенню імунітету слизових оболонок, а призначення вагінальних таблеток пребіотика місцевої дії відновлює власну нормальну мікрофлору піхви.

Ключові слова: сироватковий імуноглобулін А, місцевий імунітет, дисбіоз піхви, пробіотики, пребіотики, вагінальний мікробіоценоз, рН піхвового середовища.

Актуальність проблеми порушення біоценозу піхви зумовлена підвищенням частоти цієї патології в останні десятиріччя. Причин, які зумовлюють дисбіотичні розлади, багато, але найбільш важливими є: використання сучасних засобів інтимної гігієни, безсистемна медикаментозна терапія, гормональні порушення функції яєчників, вік жінки, особливості харчування, екологічні фактори.

За даними В.С. Радзинського [4], у кожній другій здорової жінки репродуктивного віку у вмісті піхви можна виділити *Gardnerella vaginalis* і гриби роду *Candida*, у кожній четвертій – *Enterobacterium spp.*, у кожній п'ятій – *Mycoplasma hominis*. Якщо кількість КУО цих збудників не перевищує 10^5 , а КУО лактобактерій становить більше 10^7 і при цьому немає клінічних проявів запалення, то жінка вважається здоровою і не потребує ніякого лікування.

Кишечник людини колонізує велика кількість мікроорганізмів, які підтримують різні фізіологічні функції. Кишко-

ва мікробна колонізація відбувається поетапно. Вона починається з народження і триває протягом наступних етапів життя, щоб сформувати індивідуальну кишкову мікрофлору [3]. Цей процес сприяє утворенню фізичного і імунологічного бар'єра між навколишнім середовищем і організмом людини, допомагаючи підтримувати нормальну функцію травного тракту та здоров'я в цілому.

Кишкова мікрофлора є основним джерелом мікробної стимуляції, яка благотворно впливає на здоров'я людини. Тому вона виступає у якості первинного агента, оскільки бере участь у розвитку імунної системи, одразу після пологів, а також у формуванні оральної толерантності та імунітету. Цілоком можливо, що мікрофлора, набута немовлям під час та відразу після пологів, необхідна для формування системного та місцевого імунітету слизових оболонок новонародженого, і вона також може бути відповідальною за імунну відповідь при запальних захворюваннях. Якщо так, то пробіотики можуть перешкоджати цим запальним процесам шляхом стабілізації кишкового мікробного середовища та проникності кишкового бар'єра, сприяючи усуненню запального процесу у слизових оболонках, що пояснює механізм дії пробіотиків проти бактеріальних патогенів [2].

Отже, багато досліджень були зосереджені на вивченні впливу пробіотиків на різні аспекти імунної відповіді.

Пробіотичні бактерії, як і будь-які інші мікроби, що потрапляють у кишечник, зумовлюють специфічну імунну відповідь. Крім того, мікроби також стимулюють вироблення антитіл, які мають інші, не визначені особливості [6, 10]. Функція таких неспецифічних антитіл не визначена, так само, як і механізми їхньої індукції. Тим не менш, можна припустити, що вживання всередину пробіотиків за цим механізмом може стимулювати неспецифічним чином підвищену продукцію секреторного імуноглобуліну (Іg) А на слизових поверхнях.

У чотирьох дослідженнях вивчали місцеву індукцію секреторного ІgА у відповідь на лікування пробіотиками [5]. Два дослідження [7, 8] повідомляють про збільшення у сироватці крові концентрації ІgА приблизно на 10% після вживання пробіотиків бактеріального штаму *Lactobacillus*. Однак інші дослідження не підтверджують збільшення концентрації у сироватці ІgА після вживання інших пробіотичних штамів або споживання йогуртових продуктів [9, 11]. Отже, можна припустити, що саме штам *Lactobacillus* є більш ефективним, ніж інші, в індукції ІgА у сироватці крові.

Сироватковий ІgА – фракція гамма-глобулінів – синтезується плазматичними клітинами слизових оболонок у відповідь на місцевий вплив антигену. ІgА представлений двома фракціями: сироватковою, що забезпечує місцевий імунітет, і секреторною (у молоці, слині, слізній рідині і інших секретах). Разом з неспецифічними факторами імунітету він створює захист слизових оболонок від мікроорганізмів і вірусів. Основною функцією сироваткового ІgА є захист дихальних, сечостатевого шляхів і травного тракту від інфекції шляхом зниження адгезії бактерій та вірусів на поверхні епітеліальних клітин. Антитіла класу ІgА активно за-

Таблиця 1

Середня кількість загальної бактеріальної маси та окремих представників вагінального мікробіоценозу в обстежених за результатами дослідження тест-системою «Флороценоз» (M±m) ГЕ/мл (геномні еквіваленти)

Показник	Група О, n=56		Група К, n=30		Референтні значення, ГЕ/мл
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ДНК Bacterie	6,4±0,10×10 ⁶	6,5±0,09×10 ⁷	6,1±0,17×10 ⁶	6,4±0,13×10 ⁷	10 ⁶ -10 ⁹
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,3±0,09×10 ⁴	5,4±0,09×10 ⁷	5,2±0,12×10 ⁴	5,1±0,07×10 ⁶	10 ⁵ -10 ⁷
<i>Enterobacteriaceae</i>	3,4±0,09×10 ⁴	1,2±0,09×10 ⁴	3,8±0,07×10 ⁴	2,4±0,11×10 ⁴	<10 ⁴
<i>Streptococcus spp.</i>	3,4±0,11×10 ⁴	0,4±0,11×10 ⁴	3,4±0,14×10 ⁴	1,4±0,07×10 ⁴	<10 ⁴
<i>Staphylococcus spp.</i>	2,8±0,09×10 ⁴	0,9±0,09×10 ⁴	2,3±0,06×10 ⁴	1,6±0,05×10 ⁴	<10 ⁴
<i>Gardnerella vaginalis</i>	5,3±0,15×10 ⁶	5,2±0,13×10 ³	5,0±0,20×10 ⁶	8,3±0,12×10 ³	<5×10 ³
<i>Atopobium vaginae</i>	4,7±0,17×10 ⁵	3,7±0,17×10 ³	4,5±0,04×10 ⁵	4,7±0,11×10 ³	<5×10 ³
<i>Candida spp.</i>	2,8±0,04×10 ³	0,8±0,04×10 ³	2,7±0,06×10 ³	1,2±0,02×10 ³	< 0,2×10 ³

Таблиця 2

Аналіз результатів рН вагінального середовища

Показник	Група О, n=56		Група К, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
рН вимірювання	6,0±0,10	4,7±0,07	5,7±0,17	5,3±0,12

Таблиця 3

Рівень сироваткового ІgА у плазмі крові, г/л

Показник	Група О, n=56	Група К, n=30
До лікування	1,88 ±0,23	1,75±0,22
Через 6 тиж	2,26±0,24	1,89±0,12

пускають комплементзалежний цитоліз бактерій. Збільшення кількості ІgА в кишечнику корелює зі зменшенням рівня ІgЕ у крові, попереджає розвиток алергійних реакцій. Зниження рівня ІgА свідчить про недостатність гуморального та місцевого імунітету.

Мета дослідження: вивчення імуномодулювального впливу пробіотика, який містить ліофілізовані лактобацили (*Lactobacillus rhamnosus*) – 13 мг (2,0×10⁹ КУО) та ліофілізовані біфідобактерії (*Bifidobacterium lactis*) – 4 мг (2,0×10⁹ КУО), на рівень сироваткового ІgА як маркера місцевого імунітету в плазмі крові жінок репродуктивного віку з порушенням біоценозу піхви.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено вивчення та корекція стану вагінального мікробіоценозу у 86 жінок віком від 18 до 45 років, які звернулися до нашого медичного центру зі скаргами на дискомфорт у ділянці піхви і неприємні виділення із піхви.

Усім жінкам було проведено дослідження стану вагінального мікробіоценозу за допомогою вимірювання рН піхви діагностичною тест-смужкою для визначення рН вагінального середовища і кількісного складу мікрофлори піхви тест-системами «Флороценоз» та рівня сироваткового ІgА у плазмі крові пацієнток до початку лікування і через 6 тиж після закінчення лікування (табл. 1). Пацієнтки були розподілені на дві групи. Основна група (група О) – 56 жінок з порушенням біоценозу піхви, яким проводили лікування на першому етапі із застосуванням протимікробних препаратів з урахуванням збудника, на другому етапі – відновлення біоценозу піхви шляхом призначення системного пробіотика по 1 капсулі 1 раз на день під час їди протягом 2 тиж. Крім того, на другому етапі проводили підкислення вагінального середовища комплексним пребіотиком місцевої дії, 1 таблетка якого містить 25 мг L-аскорбінової кислоти, 80 мг інуліну

(пребіотик), 10 мг токоферолу, 5 мг гіалуронової кислоти. Препарат призначали по 1 вагінальній таблетці 1 раз на ніч у піхву 3 рази на тиждень (2 тиж), потім – по 1 таблетці на ніч 1 раз на тиждень протягом 4 тиж. У контрольну групу (група К) увійшли 30 жінок, яким на першому етапі проводили лікування із застосуванням протимікробних препаратів з урахуванням збудника, на другому етапі призначали один з місцевих пробіотиків по 1 супозиторію або по 1 таблетці у піхву на ніч протягом 10 днів.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на комп'ютері за допомогою офісних програм «Microsoft Excel» із використанням основних статистичних методів розрахунку. Достовірність різниці середніх показників визначали з обчисленням t-критерію Стьюдента, порівняння вибірок, що містили якісні ознаки, проводили за коефіцієнтом Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з табл. 1, до початку лікування у загальній бактеріальній масі як у жінок основної групи, так і контрольної переважали *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, а кількість *Lactobacillus spp.* була недостатньою.

Стан вагінального мікробіоценозу у пацієнток основної і контрольної груп був гомогенним. Через 6 тиж після закінчення лікування проведено повторне вимірювання рН піхви діагностичною тест-смужкою для визначення рН вагінального середовища та вивчення стану вагінального мікробіоценозу тест-системами «Флороценоз» у пацієнток обох груп, які брали участь в дослідженні.

Аналіз результатів дослідження засвідчив, що у контрольній групі кількість *Lactobacillus spp.* збільшилась з 5,2×10⁴ тільки до 5,1×10⁶, кількість умовно-патогенної флори

зменшилась, однак в основній групі доведено значне поліпшення мікробіоценозу піхви: кількість *Lactobacillus spp.* збільшилась з $5,3 \times 10^4$ до $5,4 \times 10^7$, що зумовило зменшення кількісного складу умовно-патогенної флори: *Gardnerella vaginalis* з $5,3 \times 10^6$ до $2,3 \times 10^3$, *Atopobium vaginae* з $4,7 \times 10^5$ до $3,7 \times 10^3$. Це підтвердило ефективність призначеної терапії, яка сприяла підвищенню місцевого імунітету у слизових оболонках кишечника та піхви, а призначення пребіотика місцевої дії стимулювало ріст і метаболічну активність власної нормальної мікрофлори піхви.

Вимірювання рН піхви проводили в обох групах усім жінкам діагностичною тест-смужкою для визначення рН вагінального середовища (табл. 2).

Порівняльний аналіз результатів рН-вимірювання свідчить про його високу діагностичну значущість, у 100% обстежених жінок в обох групах до початку лікування виявляли збільшення цього показника $>4,4$, що свідчило про порушення біоценозу піхви і співпадало з даними дослідження тест-системою «Флороценоз». Через 6 тиж після лікування середній показник рН в основній групі перевищував нормальний показник (4,0–4,4) тільки на 6%, а в контрольній – на 20%.

У якості маркера місцевого імунітету в обох досліджуваних групах нами було вивчено рівень сироваткового ІgА у периферійній крові пацієнток до початку лікування, через 2 тиж та через 6 тиж після його закінчення (табл. 3).

Влияние пробиотиков на уровень иммуноглобулина А у женщин с нарушением биоценоза влагалища

О.И. Остапенко, В.П. Квашенко, И.К. Акимова, И.Н. Носова

Цель исследования: изучение иммуномодулирующего влияния пробиотика, который содержит лиофилизированные лактобациллы (*Lactobacillus rhamnosus*) – 13 мг ($2,0 \times 10^9$ КУО) и лиофилизированные бифидобактерии (*Bifidobacterium lactis*) – 4 мг ($2,0 \times 10^9$ КУО) на уровень сывороточного иммуноглобулина ІgА как маркера местного иммунитета в плазме крови пациенток репродуктивного возраста с нарушением биоценоза влагалища.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 86 пациенток репродуктивного возраста с нарушением биоценоза влагалища, которые были распределены на две группы в зависимости от получаемой терапии.

Всем пациенткам обеих групп было проведено обследование: определение уровня сывороточного ІgА, измерение рН вагинальной среды и количественное определение лактобацилл и условно-патогенной флоры тест-системой «Флороценоз» до начала лечения и через 6 нед после лечения. Состояние вагинального микробиоценоза в обеих группах до начала лечения было однородным. Пациентки обеих групп в качестве терапии на первом этапе лечения получали в случае необходимости противомикробную терапию в зависимости от выделенной флоры. На втором этапе (восстановление микрофлоры) пациентки основной группы получали системный пробиотик в сочетании с комплексным пребиотиком местного действия, пациентки контрольной группы – пробиотик местно в виде вагинальных свечей или таблеток.

Результаты. В исследовании установлено повышение уровня сывороточного ІgА в плазме крови пациенток основной группы в сравнении с контрольной на 20%, нормализацию рН влагалищной среды в основной группе в 94% случаев, что свидетельствует о повышении иммунитета слизистых оболочек.

Заключение. Включение в схему лечения нарушений биоценоза влагалища системного пробиотика способствует повышению иммунитета слизистых оболочек, а назначение вагинальных таблеток комплексного пребиотика местного действия восстанавливает собственную нормальную микрофлору влагалища.

Ключевые слова: сывороточный иммуноглобулин А, местный иммунитет, дисбиоз влагалища, пробиотики, пребиотики, вагинальный микробиоценоз, рН влагалищной среды.

Середні рівні концентрації сироваткового ІgА на момент початку лікування в обох групах дослідження не мали достовірних відмінностей. Через 6 тиж лікування системним пробіотиком ми зафіксували підвищення вмісту сироваткового ІgА у плазмі крові в основній групі у порівнянні з контрольною групою на 20%, у контрольній групі відзначали підвищення рівня ІgА на 8%.

Отже, запропонована нами комплексна схема лікувально-діагностичних заходів при порушенні біоценозу піхви у жінок репродуктивного віку з використанням системного пробіотика у поєднанні з комплексним пребіотиком місцевої дії переконливо свідчать про ефективність терапії і підвищення імунітету слизових оболонок та стійкості до інфекції.

ВИСНОВКИ

1. Використання системного пробіотика підвищує ефективність лікування порушень біоценозу піхви.

2. Включення у схему лікування порушень біоценозу піхви системного пробіотика сприяє підвищенню імунітету слизових оболонок, а призначення вагінальних таблеток комплексного пребіотика місцевої дії відновлює власну нормальну мікрофлору піхви.

3. Визначення рН піхви і кількості умовно-патогенної флори вагінального середовища у жінок з дисбіозом піхви є інформативним діагностичним заходом, що дозволяє порівняти кількість умовно-патогенної флори із кількістю лактобацилл і призначити етіопатогенетичну терапію.

The effect of probiotics on the level of immunoglobulin A in women with violation of the biocenosis of the vagina

O.I. Ostapenko, V.P. Kvashenko, I.K. Akimova, I.N. Nosova

The objective: the study of immunomodulatory effects of a probiotic, which contains lyophilized *Lactobacillus* (*Lactobacillus rhamnosus*) – 13 mg ($2,0 \times 10^9$ CFU) and lyophilized bifidobacteria (*Bifidobacterium lactis*) – 4 mg ($2,0 \times 10^9$ CFU) the level of serum immunoglobulin ІgА as a marker of local immunity in the plasma of women of reproductive age with the violation of the biocenosis of the vagina.

Patients and methods. The study involved 86 patients of reproductive age with the violation of the vaginal biocenosis, which were divided into two groups according to received treatment.

A survey was conducted for all patients in both groups: determine the level of serum ІgА, measuring pH of vaginal environment and the quantification of lactobacilli and pathogenic flora with the help of test-system «Florotsenoz» before treatment and in 6 weeks after treatment. The state of vaginal microbiocenosis in both groups before treatment was homogeneous. Patients in both groups as therapy at the first stage of treatment received, if necessary antimicrobial therapy depending on the selected flora. In the second stage (restoration of microflora) patient of the main group received systemic probiotic combined with a complex prebiotic local action, patients in the control group, the probiotic locally in the form of the vaginal candles or tablets.

Results. The research stated the increasing level of serum ІgА in blood plasma of patients of the main group compared to control group at 20%, normalizing the pH of the vaginal environment in the main group in 94% of cases, which indicates an increase of immunity in mucosal.

Conclusion. The inclusion of the systemic probiotic in the scheme of treatment of disorders of biocenosis of the vagina system enhances the increasing of immunity of the mucous membranes, and the vaginal tablets prebiotic of local action restores the own normal microflora of the vagina.

Key words: serum immunoglobulin A, local immunity, vaginal dysbiosis, probiotics, prebiotics, vaginal microbiocenosis, the pH of the vaginal environment.

Сведения об авторах

Остапенко Ольга Ивановна – ООО «Институт планирования семьи», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8.
E-mail: dr.olga_ukraine@mail.ru

Квашенко Валентина Павловна – ООО «Институт планирования семьи», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8.
E-mail: fh.kvashenko@gmail.com

Акимова Ирина Константиновна – ООО «Институт планирования семьи», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Носова Инна Николаевна – Институт неотложной и восстановительной терапии имени В.К. Гусака НАМН Украины, ООО «Институт планирования семьи», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (066) 441-80-15.
E-mail: n_inna_n@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беседін В.М., Жемела О.М. Клінічне застосування швидких тестів для визначення рН вагінальних виділень // Медичні аспекти здоров'я жінки. – № 4 (56). – 2012.
2. Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. 1998. 5:107–112.
3. Володин Н.Н., Коршунов В.М., Гладько И.А., Кафарская Л.И., Сидоров А.А., Ахметова Л.М. Влияние микрофлоры родовых путей беременных на течение периода новорожденности недоношенных детей // Вопросы охраны материнства и детства. – 1986. – 31. – 3. – С. 53–56.
4. Акушерский риск: максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. – М.: Эксмо, 2009.
5. Fukushima Y., Kawata Y., Hara H., Terada A., Mitsuoka T. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. Int J Food Microbiol – 1998; 42:39–44.
6. Cebra J.J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. Am J Clin Nutr 1999; 69:1046S–1051S.
7. Link-Amster H., Rochat F., Saudan K.Y., Mignot O., Aeschlimann J.M. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. FEMS Immunol Med Microbiol 1994;10: 55–63.
8. Marteau P., Vaerman J.P., Dehennin J.P., Bord S., Brassart D., Pochart P., et al. Effects of intrajejunal perfusion and chronic ingestion of Lactobacillus johnsonii strain Lal on serum concentrations and jejunal secretions of immunoglobulins and serum proteins in healthy humans. Gastroenterol Clin Biol 1997;21:293–8.
9. Spanhaak S., Havenaar R., Schaafsma G. The effect of consumption of milk fermented by Lactobacillus casei strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. Eur J Clin Nutr 1998; 52: 899–907.
10. Quan C.P., Berneman A., Pires R., Avrameas S., Bouvet J.P. Natural polyreactive secretory immunoglobulin. A autoantibodies as a possible barrier to infection in humans. Infect Immun 1997; 65:3997–4004.
11. Romyantseva T., Bellen G., Savochkina Y., Guschin A., Donders G. Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. Received: 11 October 2015 / Accepted: 29 December 2015 Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016.
12. Wheeler J.G., Bogle M.L., Shema S.J., Shirrell M.A., Stine K.C., Pittler A.J., et al. Impact of dietary yogurt on immune function. Am J Med Sci 1997; 313:120–3. Med Microbiol 1994;10:55–63.

Статья поступила в редакцию 13.02.17