

## Пробиотики в лечении вагинальных инфекций: эффективность с позиции доказательной медицины

М.В. Леонова, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail anti23@mail.ru

Ассоциация клинических фармакологов России; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

### Резюме

Проблема вагинальных инфекций у женщин (БВ и ВБК) остается актуальной как в связи с высокой распространенностью, так и в связи с недостаточной эффективностью противомикробной терапии и риском рецидивирования. Одним из путей решения является применение пробиотиков, в частности пробиотических лактобактерий, выполняющих защиту вагинальной среды против патогенов. В группе вагинальных лактобактерий доминирующими являются *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*. Лактобактерии во влагалищной среде обеспечивают важные защитные функции против патогенов благодаря продукции молочной и других органических кислот, поддерживающих pH < 4,5, высокой способности к адгезии эпителия и агрегации, с образованием биопленки и биосурфактантов, ингибированию связывания и адгезии патогенных бактерий, а также продукции антимикробных веществ, таких как H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, бактериоцины, и регуляции локального эпителиального иммунитета. Пробиотические лактобактерии могут применяться как вагинально, так и орально, эффективно колонизируя вагинальную среду. Проведено несколько метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности пробиотиков как в комбинации с антибиотиками, так и в монотерапии. Эффективность пробиотиков при БВ была подтверждена в 4 метаанализах, показавших значимое увеличение частоты излечения (ОР более 1,53), в том числе в режиме монотерапии без применения антибиотиков (ОР более 2,57). Эффективность пробиотиков при оральном применении превосходила вагинальные формы. В одном метаанализе РКИ была подтверждена эффективность пробиотических лактобактерий при ВБК как в достижении более высокой частоты излечения при оральном и вагинальном применении (ОР 1,41 и ОР 1,11 соответственно), так и в снижении частоты рецидивирования (ОР 0,34). Пробиотики включены в клинические рекомендации США, Канады с уровнем доказательности I–II, а также в отечественные рекомендации в качестве второго этапа лечения после курса противомикробной терапии. Таким образом, применение пробиотиков представляет альтернативную стратегию и способствует улучшению результатов лечения благодаря восстановлению экосистемы влагалища.

**Ключевые слова:** пробиотики, лактобактерии, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, метаанализ

**Для цитирования:** Леонова М.В. Пробиотики в лечении вагинальных инфекций: эффективность с позиции доказательной медицины. *Медицинский совет*. 2020;(13):148–154. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-148-154.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Probiotics in the treatment of vaginal infections: efficacy from the perspective of evidence-based medicine

Marina V. Leonova, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail anti23@mail.ru

Association of Clinical Pharmacologists of Russia; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

### Abstract

The problem of vaginal infections in women (BV and VVC) remains relevant due to both the high prevalence and the lack of effectiveness of antimicrobial therapy and the risk of recurrence. One solution is to use probiotics, in particular probiotic lactobacilli that protect the vaginal environment from pathogens. The group of vaginal lactobacteria is dominated by *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*. Lactobacteria in the vaginal environment provide important protective functions against pathogens due to the production of lactic and other organic acids that maintain pH < 4.5, high ability to adhere to epithelium and aggregation, with the formation of biofilm and biosurfactants, inhibition of binding and adhesion of pathogenic bacteria, as well as products of antimicrobial substances such as H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, bacteriocins, and regulation of local epithelial immunity. Probiotic lactobacteria can be used both vaginally and orally, effectively colonizing the vaginal environment. Several meta-analyses of randomized clinical trials (RCTs) were performed to evaluate the efficacy of probiotics in combination with antibiotics and in monotherapy. The efficacy of probiotics in BV was confirmed in 4 meta-analyses, which showed a significant increase in the frequency of treatment (RR more than 1.53), including in monotherapy without antibiotics (RR more than 2.57). The efficiency of probiotics in oral use exceeded vaginal forms. In one meta-analysis of RCTs the efficacy of probiotic lactobacteria in VVC was confirmed both in achieving a higher cure rate in oral and vaginal use (RR 1.41 and RR 1.11 respectively), and in reducing the frequency of relapse (RR 0.34). Probiotics are included in clinical recommendations of the USA, Canada with the level of evidence I-II, as well as in domestic recommendations as the second stage of treatment after antimicrobial therapy. Thus, the use of probiotics represents an alternative strategy and helps to improve treatment results through the restoration of the vaginal ecosystem.

**Keywords:** probiotics, lactobacteria, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, meta-analysis

**For citation:** Leonova M.V. Probiotics in the treatment of vaginal infections: efficacy from the perspective of evidence-based medicine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):148–154. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-148-154.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается рост вагинальных инфекций, при этом бактериальные вагинозы и кандидозные вагиниты занимают ведущее место среди гинекологических заболеваний в клинической практике.

Бактериальный вагиноз (БВ) – наиболее распространенное вагинальное полимикробное заболевание, которое обычно встречается у женщин детородного возраста, но может наблюдаться и в период менопаузы. По эпидемиологическим данным частота выявления БВ в разных популяциях колеблется в диапазоне от 12 до 60% [1]. Наличие БВ связано с повышенным риском воспалительных заболеваний органов малого таза, неблагоприятных исходов беременности [2] и бесплодия [3], риска передачи и заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, ВИЧ и ВПЧ [4]. БВ описывается как нарушение микробиоты влагалища с уменьшением или истощением лактобацилл и избыточным ростом и преобладанием смешанных анаэробов, таких как *Gardnerella vaginalis*, виды *Prevotella* и виды *Atopobium*, а также *Bacteroides* spp. [4].

Традиционная антибактериальная терапия БВ метронидазолом или клиндамицином не всегда обеспечивает высокую эффективность в длительной перспективе, и после лечения наблюдаются высокий уровень рецидивов – до 50% в течение 6–12 мес. [5] и случаи развития кандидоза. Одной из значимых причин рецидивов БВ является персистенция активной бактериальной биопленки на слизистой влагалища, в основном состоящей из *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, которая длительно сохраняется после лечения метронидазолом [6].

Еще одной нерешенной проблемой остается эффективность лечения вульвовагинального кандидоза (ВВК). Отмечается высокая частота рецидивов ВВК после проведения обычной терапии азолами [7, 8]. По данным эпидемиологического исследования в 7 странах мира среди женщин моложе 50 лет частота ВВК варьировала от 23 до 49% (в среднем 39%), а частота рецидивирующего ВВК – от 14 до 28% (в среднем 23%) [8]. Одной из проблем лечения рецидивирующего ВВК может быть риск повышенной лекарственной устойчивости к азолам.

Таким образом, на протяжении более двух десятков лет проводятся исследования по применению пробиотиков, включающих определенные штаммы *Lactobacillus*, как эффективной стратегии для предотвращения вагинальных инфекций.

## СВОЙСТВА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛАКТОБАКТЕРИЙ ПРИ ВАГИНОЗАХ

Человеческие вагинальные *Lactobacillus* выражают вагинотропизм и в основном происходят из кишечной микрофлоры, которая колонизирует питательную среду влагалища, поддерживая стабильную микрофлору влагалища.

Группа лактобактерий рода *L. acidophilus* представляет основу нормальной вагинальной флоры, характеризуется высокой гетерогенностью и включает более 20 видов, из которых доминирующими являются четыре вида: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri* [9].

Все виды *Lactobacillus* продуцируют молочную, уксусную кислоту и перекись водорода, поддерживают pH влагалища менее 4,5, препятствуют росту патогенных бактерий и *Candida albicans* и, таким образом, считаются защитными в отношении патогенов БВ и ВВК [10]. *Lactobacillus* во влагалищной среде обеспечивают важные защитные функции против патогенов с помощью нескольких механизмов: 1) занятие определенных мест адгезии на эпителиальной поверхности влагалища; 2) ингибирование связывания и адгезии патогенных бактерий, 3) поддержание низкого pH; 4) продукция антимикробных веществ, таких как молочная кислота,  $H_2O_2$ , бактериоцины, биосурфактанты; 5) регуляция локального эпителиального иммунитета [11, 12].

Молочная кислота образуется лактобактериями в результате метаболизма и разложения гликогена, выделяющегося из эпителиальных клеток. Молочная кислота обеспечивает кислое значение pH влагалищной среды и действует как природный антимикробный препарат, что способствует росту лактобактерий и создает неблагоприятные условия, предотвращая неконтролируемый рост других бактерий, присутствующих во влагалище. Молочная кислота участвует в продукции  $H_2O_2$ , а также способствует действию бактериоцинов [13]. Кроме того, молочная кислота обладает специфическими микробицидными эффектами, снижая внутриклеточный pH и нарушая проницаемость клеточных мембран грамотрицательных бактерий [14]. Поэтому молочная кислота является ключевым фактором к поддержанию влагалищной среды.

Продукция  $H_2O_2$  лактобактериями является еще одним из наиболее важных защитных механизмов от колонизации патогенными или условно-патогенными микроорганизмами. В вагинальных экссудатах  $H_2O_2$  превращается в активные формы кислорода, такие как супероксидные анионы и свободные гидроксильные радикалы, которые очень токсичны для многих микроорганизмов и вирусных частиц, включая *G. vaginalis*, *C. albicans*, *Neisseria gonorrhoea*, HIV-1 и несколько видов анаэробов, в том числе *Bacteroides* spp. [12, 15]. Наибольшую способность продукции  $H_2O_2$  и молочной кислоты показали штаммы (по убыванию) *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. gasseri* [12].

Некоторые влагалищные виды *Lactobacillus* способны синтезировать антимикробные пептиды, известные как бактериоцины, а также противогрибковые соединения, такие как циклические дипептиды, пироглутаминовая кислота и лактоны, которые играют важную роль против *Candida* spp. [15]. Еще один механизм действия лактобактерий против патогенов связан с продукцией биосурфактанта, проявляющего антимикробные и антиадгезивные для патогенов свойства [16]. Ингибированию роста патогенов способствует конкуренция за питательные вещества.

Еще одним важным свойством лактобактерий является способность адгезии к вагинальному эпителию. Адгезия лактобактерий к эпителиальной ткани является первым шагом к формированию барьера для предотвращения колонизации патогенными микроорганизмами [15]. Наибольшей способностью к адгезии обладает вид *L. rhamnosus* [15]. Кроме того, *Lactobacillus* spp. характеризуются высокой активностью к аутоагрегации, что демонстрируется образованием скоплений (агрегата) для штамма лактобацилл. Результатом аутоагрегации является образование биопленки, препятствующей адгезии патогенов к эпителиальным клеткам [12]. Биопленка – это особенно сложные биологические конгломератные структуры, где бактерии обычно процветают. Формирование биопленки включает в себя два основных независимых этапа: начальная адгезия к поверхности с накоплением конгломератов и образование матрицы из внеклеточных полимерных веществ, в которой переплетаются бактерии, и в результате образуется биопленка. Биопленка отвечает за поддержание экологической стабильности состояния, в котором бактерии сбалансированы и имеют взаимовыгодное взаимодействие [17]. Почти все виды лактобактерий обладают высокой способностью к образованию биопленок, а *L. acidophilus* показал наибольшее образование биопленки [16, 17]. Кроме того, *Lactobacillus* способны встраиваться в биопленки, созданные *G. vaginalis* (показано для штаммов *L. reuteri* RC-14, *L. rhamnosis* GR-1, *L. iners* AB-1, *L. crispatus*) и *A. vaginae* (показано для штаммов *L. reuteri* RC-14, *L. rhamnosis* GR-1), и приводить к нарушению биопленки, а также повышать эффективность действия антибиотиков и даже приводить к гибели бактерий [18, 19].

Способность лактобактерий к коагрегации, которая характеризуется образованием агрегатов между лактобациллами и другими генетически различными клетками, такими как бактериальные или грибковые патогены, является еще одним важным свойством. Благодаря коагрегации может создаваться микроокружение вокруг патогена с более высокой концентрацией ингибирующих веществ, а также механизм улавливания, который предотвращает адгезию патогена к вагинальному эпителию [12].

Аналогичные свойства лактобактерии проявляют в отношении грибов *C. albicans* и *C. glabrata*. Способность к подавлению роста грибковых мицелий обусловлено не только их продукцией кислот, в частности молочной кислоты, и поддержанием низких значений pH, но также и прямым фунгистатическим и фунгицидным действием за счет H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и бактериоцинов. Лактобактерии также показывают высокую активность к аутоагрегации с грибами, препятствуя колонизации влагалища. Наиболее хорошо изучены свойства штаммов *L. rhamnosus* GR и *L. reuteri* RC в отношении грибов, которые показали высокую антагонистическую активность [20, 21] и способность ингибировать образование грибковых биопленок [22].

## СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ВАГИНОЗАХ

Лактобактерии являются представителями микробиоты влагалища у женщин, снижение их количества провоцирует развитие патологической флоры и вагинозов. Для восстановления количества лактобактерий в вагинальном тракте применяются пробиотики, содержащие разные виды и штаммы *Lactobacillus*, вводимые перорально или интравагинально [10, 23].

Традиционным путем доставки пробиотических лактобацилл является интравагинальный. Тем не менее в ряде исследований было показано, что принимаемые орально пробиотики с лактобактериями способны достигать влагалища и колонизировать вагинальную среду. Такой путь применения пробиотических лактобактерий подтверждается наблюдениями, что нормальная микрофлора влагалища колонизируется из кишечника, что означает транслокацию микробной флоры из кишечника в мочеполовые пути [24].

Научный консенсус сформулировал критерии для бактериальных штаммов пробиотиков, применяемых орально при заболеваниях урогенитального тракта у женщин<sup>1</sup>:

- должны выживать во время желудочно-кишечного транзита;
- устойчивость к воздействию желудочной кислоты и желчных солей;
- антимикробная активность против потенциально патогенных бактерий;
- способность уменьшить адгезию патогена к поверхностям;
- иметь высокую способность прилипать к слизистым и/или эпителиальной ткани человека;
- устойчивость к спермицидам (применимо к пробиотикам для вагинального применения).

В ряде исследований *in vitro* изучались характеристики штаммов лактобактерий по их биологическим свойствам (продукция кислот, адгезия, антимикробные свойства) и выживаемости в условиях ЖКТ (моделирование pH, присутствие желчи) [25, 26]. Наиболее подходящими пробиотическими видами лактобактерий для урогенитальной сферы являются *L. rhamnosus* GR, *L. reuteri*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. acidophilus* (табл. 1) [12, 24, 25, 27–30].

Следует отметить, что сроки вагинальной колонизации после перорального введения лактобактерий более длительные по сравнению с прямым вагинальным введением пробиотиков [24]. Так, продолжительность курса при оральном применении составляла 2 мес. ежедневного приема пробиотических препаратов лактобактерий, а при вагинальном применении – ежедневно в течение 5–7 дней с последующим поддерживающим введением 1 раз в неделю до 2 мес. Кроме того, количество *Lactobacillus* в КОЕ, которые могут доставляться во влагалище при оральном приеме, обычно меньше, чем при прямом влагалищном введении.

<sup>1</sup> FAO/WHO. 2002 Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group. Available at: [https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf).

● **Таблица 1.** Свойства видов *Lactobacillus*, применяемых для урогенитальной сферы [12, 26]

● **Table 1.** Properties of *Lactobacillus* species used for urogenital field [12, 26]

Виды и штаммы	Свойства
<i>L. rhamnosus</i> GR	высокая адгезия к вагинальному эпителию, хорошо колонизирует влагалище, устойчив к спермициду, способен ингибировать рост и адгезию урогенитальных патогенов, слабо продуцирует H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
<i>L. reuteri</i> RC	высокая адгезия к вагинальному эпителию, хорошо колонизирует влагалище, способен ингибировать рост и адгезию урогенитальных патогенов, продуцирует H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
<i>L. fermentum</i>	высокая адгезия к вагинальному эпителию, хорошо колонизирует влагалище, продуцирует H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> и высокоэффективный биосурфактант, высокая антагонистическая активность против урогенитальных бактерий и грибов
<i>L. plantarum</i>	высокая адгезия к вагинальному эпителию, продуцирует H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , высокая антагонистическая активность против урогенитальных бактерий и грибов
<i>L. gasseri</i>	вариабельная адгезия к вагинальному эпителию, продуцирует H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , высокая антагонистическая активность против урогенитальных бактерий
<i>L. acidophilus</i>	низкая адгезия к вагинальному эпителию, высокая продукция молочной кислоты и H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , слабо ингибирует адгезию и рост патогенов

При этом различались и дозировки *Lactobacillus*: при оральном приеме составляли 10<sup>8</sup>–10<sup>9</sup> КОЕ/сут и при вагинальном применении 10<sup>4</sup>–10<sup>9</sup> КОЕ/сут [27]. Оптимальной дозировкой *Lactobacillus* считается не менее 10<sup>8</sup>–10<sup>9</sup> КОЕ/сут независимо от способа применения [24, 31]. В исследованиях у пациенток с БВ оральное применение *L. rhamnosus* GR, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. gasseri* достаточно длительным курсом 2 мес. способствовало высокой колонизации влагалища с тенденцией к увеличению числа *Lactobacillus* через 1 мес. и с максимальным увеличением – через 2 мес. (рис.) [32–34].

Соответственно, положительное влияние пробиотиков, содержащих виды *Lactobacillus*, на восстановление и

поддержание физиологической микробиоты влагалища может способствовать существенному улучшению результатов лечения и обеспечению противорецидивного эффекта при бактериальном или грибковом вагинальном дисбиозе.

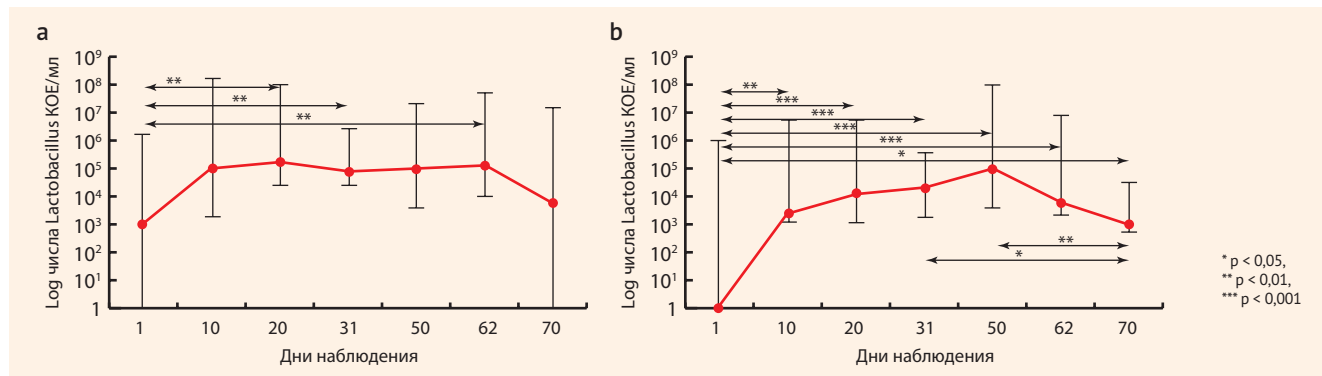
## РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗОВ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ВАГИНОЗАХ

В КИ эффективность пробиотиков оценивалась: 1) в качестве одновременного лечения противомикробными лекарственными средствами, применяемыми для лечения БВ и ВВК, 2) в качестве последующего лечения противомикробными лекарственными средствами, применяемыми для лечения и/или профилактики БВ и ВВК, 3) в качестве монотерапии с целью улучшения вагинальной экосистемы влагалища для лечения и/или профилактики БВ, ВВК.

В первый Кокрейновский метаанализ А.С. Senok et al. в 2009 г. по оценке эффективности перорального или вагинального применения пробиотических штаммов *Lactobacillus* для лечения БВ из имевшихся 350 исследований по строгим критериям отбора было включено только 4 РКИ (n = 452) [35]. В этих РКИ пробиотики назначались в виде монокультуры или комбинации штаммов *Lactobacillus*, которые применялись в сочетании с антибиотиками или без них, а сравнение пробиотиков проводили с плацебо или с активной терапией антибиотиками. Главным результатом оценки эффективности учитывали частоту микробиологического излечения БВ на 30-й день лечения и рассчитывали относительный риск (ОР < 1 свидетельствовал в пользу пробиотиков). Ввиду значительных различий в дизайнах исследований анализ был проведен по каждому РКИ. По данным 1 РКИ (n = 125) оральное применение пробиотик/метронидазол имело преимущество в большей частоте достижения микробиологического излечения в сравнении с метронидазол/плацебо – 88% против 40% пациенток (ОР 0,09, p < 0,00001). В другом РКИ (n = 40) вагинальное применение пробиотика в сравнении с вагинальным применением метронидазола имело тенденцию к лучшему микробиологическому

● **Рисунок.** Влияние перорального применения смеси *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. gasseri*) 108 КОЕ/мл в течение 60 дней на общее количество (а) вагинальных лактобацилл и (б) ректальных лактобацилл в исследовании 37 у женщин с БВ (адапт. из [32])

● **Figure.** Effect of oral application of *Lactobacillus* formula (*L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. gasseri*) 108 CFU/ml for 60 days on the total amount of (a) vaginal lactobacillus and (b) rectal lactobacillus in a study of 37 women with BV (adapted from [32])



излечению – 88% против 50% пациенток (ОР 0,27,  $p = 0,068$ ) и было сопоставимо по клиническому эффекту в виде купирования симптомов БВ, но отмечался достоверно меньший риск развития побочных эффектов (ОР 0,08,  $p = 0,0058$ ). В этих двух РКИ применялись пробиотические штаммы *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14*. В следующем исследовании ( $n = 255$ ) оценивали эффективность применения вагинальной формы пробиотика (*L. fermentum*, *L. casei rhamnosus*, *L. gasseri*) после курса линкомицина в сравнении с плацебо, и не было получено преимущества пробиотиков (частота излечения 55% и 63% соответственно). В последнем исследовании ( $n = 32$ ) применение вагинальной формы пробиотика (*L. acidophilus*) с эстриолом показало достоверно лучший эффект микробиологического излечения в сравнении с плацебо – 88% против 14% (ОР 0,02,  $p = 0,014$ ) и клинического излечения – 88% против 22% (ОР 0,04,  $p = 0,017$ ). В целом результаты метаанализа по эффективности пробиотических лактобактерий при БВ были оценены как противоречивые, но многообещающие [35].

Более поздние метаанализы были выполнены уже с большей мощностью по количеству включенных КИ и с более убедительными результатами (табл 2).

Метаанализ Н. Huang et al. охватывал результаты 12 РКИ ( $n = 1304$ ) [36]. В этих РКИ пробиотики назначались в сочетании с антибиотиками (последовательное применение после курса антибиотиков) или без них в монотерапии, а сравнение пробиотиков проводили с плацебо или с отсутствием терапии. Главным результатом оценки эффективности учитывали частоту клинико-микробиологического излечения БВ на 30-й день лечения и рассчитывали относительный риск (ОР > 1 свидетельствовал в пользу пробиотиков). Совокупный результат показал, что добавление пробиотиков может значительно улучшить показатель клинико-микробиологического излечения у взрослых пациентов с БВ на 53% (ОР 1,53,  $p = 0,0008$ ), в том числе клинического излечения по критерию Amstel – на 38% (ОР 1,38,  $p = 0,01$ ) и микробиологического излечения по критерию Nugent – на 93% (ОР 1,93,  $p = 0,06$ ). Кроме того, в метаанализе проводилась оценка эффективности пробиотиков в зависимости от способа применения, и было отмечено значительное улучшение показателя излечения БВ как при пероральном приеме (ОР 1,99;  $p < 0,00001$ ), так и при вагинальном применении (ОР 1,43;

$p = 0,008$ ). Также эффективность пробиотиков имела преимущества как при монотерапии (ОР 4,13;  $p = 0,03$ ), так и в комбинации с антибиотиками (ОР 1,38;  $p = 0,01$ ).

Два самых последних метаанализа Z. Wang et al. и C. Li et al. 2019 г. представляют более детальное изучение исходов применения пробиотических лактобактерий для лечения БВ и подтверждают их эффективность.

В метаанализе Z. Wang et al. было включено 10 РКИ ( $n = 2047$ ) [34]. В этих РКИ пробиотики назначались в виде монокультуры или комбинации штаммов *Lactobacillus*, которые применялись в монотерапии или в комбинации с антибиотиками в сравнении с плацебо. Главным результатом оценки эффективности учитывали частоту клинического излечения БВ на 28–30-й и 60-й дни лечения и рассчитывали относительный риск (ОР > 1 свидетельствовал в пользу пробиотиков). Результаты показали значимый клинический эффект при применении пробиотиков в монотерапии на 30-й день – ОР 2,57 ( $p < 0,00001$ ), но не показали преимущества при использовании в комбинации с антибиотиками – ОР 1,11 ( $p$  н.д.). Снижение показателя критерия Nugent на 30-й день наблюдалось при монотерапии пробиотиком и составило -3,54 ( $p < 0,00001$ ), а в группе комбинированной терапии с антибиотиком – только -1,20 ( $p$  н.д.). Эффективность пробиотиков была существенно выше при оральном применении – ОР 1,37 против ОР 1,00 при вагинальном применении. Количество штаммов *Lactobacillus* в лекарственной форме не имело значения для эффективности пробиотиков. Вместе с тем важное значение в достижении лучшей клинической эффективности имела дозировка *Lactobacillus*, и достоверное увеличение частоты излечения отмечено для дозы  $>10 \times 10^8$  КОЕ – ОР 1,72 ( $p = 0,002$ ), тогда как для дозы  $\leq 1 \times 10^8$  эффект не отличался от плацебо (ОР 1,01). При оценке более долгосрочного эффекта пробиотиков при монотерапии отмечено некоторое снижение ОР до 1,58 ( $p = 0,0003$ ), но отсутствие эффекта для комбинации с антибиотиком (ОР 0,97). Был сделан вывод, что применение пробиотиков в режиме монотерапии может оказывать кратковременный и долгосрочный благоприятный эффект для лечения БВ, но не имеет преимуществ при использовании после курса антибиотиков [37].

В метаанализе C. Li et al. было отобрано 14 РКИ ( $n = 1372$ ), которые были разделены по схемам примене-

- **Таблица 2.** Обобщенные результаты метаанализов РКИ по оценке эффективности пробиотиков для лечения БВ
- **Table 2.** Summarized results of meta-analyses of RCTs on the evaluation of the efficacy of probiotics for the treatment of BV

Метаанализ, автор, год	Число РКИ, N больных	Основные результаты: частота излечения	Дополнительные результаты: частота излечения по способам применения
Huang H. et al., 2014 [34]	12 РКИ, N = 1304	ОР = 1,53* vs плацебо и АБ	ОР орально = 1,99* ОР вагинально = 1,43*
Wang Z. et al., 2019 [35]	10 РКИ, N = 2047	монотерапия ОР = 2,57* комбинация с АБ ОР = 1,11	ОР орально = 1,38 ОР вагинально = 1,0
Li C. et al., 2019 [36]	14 РКИ, N = 1372	монотерапия ОР = 4,39* vs плацебо монотерапия ОР = 1,03 vs монотерапия АБ комбинация с АБ ОР = 1,28* vs монотерапия АБ	ОР орально = 1,81 ОР вагинально = 1,11

Примечания: ОР – относительный риск увеличения частоты излечения в сравнении с контролем; \* – наличие статистической значимости.

ния пробиотиков: в режиме монотерапии в сравнении с плацебо (3 РКИ), в режиме монотерапии в сравнении с антибиотиками (2 РКИ), в режиме комбинации с антибиотиками в сравнении с монотерапией антибиотиками (9 РКИ) [36]. Первичным исходом эффективности лечения БВ учитывали клинический эффект (излечение от симптомов БВ) и рассчитывали относительный риск (ОР > 1 свидетельствовал в пользу пробиотиков). Результаты оценки эффекта пробиотиков при монотерапии показали 63,73% излечения против 11,9% на плацебо (ОР 4,39,  $p = 0,0001$ ). Оценка эффекта монотерапии пробиотиками против монотерапии антибиотиками показала 58,12% и 79,1% соответственно (ОР 1,03), но различия не получили статистической значимости. При сравнении эффективности пробиотиков в комбинации с антибиотиками против монотерапии антибиотиками отмечено излечение у 78,38% и 66,31% соответственно (ОР 1,28,  $p = 0,02$ ). При этом дополнительный анализ подгрупп применения пробиотиков в зависимости от пути введения выявил ОР 1,81 для орального приема и ОР 1,11 для вагинального применения, но в отсутствии статистической значимости. Таким образом, подтверждены преимущества применения пробиотиков как в монотерапии, так и в сочетании с антибиотиками для лечения БВ [38].

Эффективность пробиотиков для лечения ВВК у небеременных женщин была недавно оценена в Кокрейновском систематическом обзоре Н.У. Xie et al. [39]. Всего было включено 10 РКИ ( $n = 1656$ ) по оценке действия оральных и вагинальных пробиотиков, используемых в качестве дополнительной терапии к противогрибковым препаратам в сравнении с монотерапией противогрибковыми препаратами. Эффективность оценивали клинически и микробиологически в краткосрочный период (через 14 дней от начала лечения), через 1 мес. и через 3 мес.; рассчитывали относительный риск (ОР > 1 свидетельствовал в пользу пробиотиков). Пробиотики незначительно улучшали краткосрочное клиническое (ОР 1,14,  $p = 0,0011$ ) и микробиологическое излечение (ОР 1,06,  $p = 0,0057$ ). Тем не менее не было отмечено значительного эффекта влияния пробиотиков на длительную клиническую или микробиологическую эффективность лечения через 3 мес. после лечения. Анализ, в зависимости от способа применения пробиотиков, показал увеличение риска достижения кратко-

срочного клинического излечения для орального приема (ОР 1,41,  $p = 0,013$ ) и вагинального введения (ОР 1,11,  $p = 0,014$ ). Применение пробиотиков способствовало лучшему снижению частоты рецидивов ВВК в течение 1 мес. (ОР 0,34,  $p = 0,0025$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный к настоящему времени большой пул РКИ и обобщение их результатов в метаанализах свидетельствуют, что пробиотики, в частности пробиотические лактобактерии, существенно улучшают результаты лечения БВ и повышают клиническую и микробиологическую эффективность антибактериальной терапии БВ. Кроме того, пробиотики показали свою эффективность при применении в режиме монотерапии при БВ в сравнении с плацебо и сопоставимый эффект в сравнении с антибиотиками, что позволяет рассматривать применение пробиотиков как альтернативную стратегию лечения БВ. Важно, что эффективность применения пробиотиков, благодаря восстановлению влагалищной микрофлоры, позволяет более длительно поддерживать достигнутый клинический эффект, уменьшая риск рецидивов. Обращение в метаанализах к вопросу способа применения пробиотиков установило, что не только вагинальное введение, но и оральный прием пробиотиков достаточно эффективен в обеспечении колонизации влагалищной среды и обеспечении клинической эффективности при БВ. В аспекте ВВК получены сходные данные пробиотиков по повышению эффективности стандартной терапии азолами.

Необходимо заметить, что, несмотря на отсутствие доказательных рекомендаций в отношении пробиотиков при БВ в европейских рекомендациях, в клинических руководствах пробиотическим продуктам США и Канады 2020 г. применение оральных и вагинальных форм пробиотиков на основе *Lactobacillus* для лечения БВ и ВВК отнесено к уровню доказательности рекомендации I–II, причем в отношении штаммов *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14*, содержащихся в капсулах «Вагилак», уровень доказательности I.



Поступила / Received 14.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 04.08.2020

Принята в печать / Accepted 20.08.2020

## Список литературы / References

- Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):505–523. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
- Leitch H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(3):375–390. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
- van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809–1815. doi: 10.1093/humrep/det096.
- Marrazzo J.M. Interpreting the epidemiology and natural history of bacterial vaginosis: are we still confused? *Anaerobe.* 2011;17(4):186–190. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.016.
- Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J., Garland S.M., Morris M.B., Moss L.M. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis.* 2006;193(11):1478–1486. doi: 10.1086/503780.
- Swidsinski A., Mendling W., Leoning-Baucke V., Swidsinski S., Dörffel Y., Scholze J. et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):97.e1–97.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.039.
- Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):15–21. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
- Blostein F., Levin-Sparenberg E., Wagner J., Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol.* 2017;27(9):575–582. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.08.010.
- Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., Hassan S.S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Romero R. The Vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BIOG.* 2011;118(5):533–549. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
- Falagas M., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(7):657–664. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01688.x.

11. Reid G., Beuerman D., Heinemann C., Bruce A.W. Probiotic Lactobacillus dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001;32(1):37–41. doi: 10.1111/j.1574-695X.2001.tb00531.x.
12. Santos C.M.A., Pires M.C.V., Leao T.L., Hernandez Z.P., Rodriguez M.L., Martins A.K.S. et al. Selection of Lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology.* 2016;162(7):1195–1207. doi: 10.1099/mic.0.000302.
13. Haya J., García A., López-Manzanara C., Balawi M., Haya L. Importance of lactic acid in maintaining vaginal health: a review of vaginitis and vaginosis etiopathogenic bases and a proposal for a new treatment. *Open J Obstet Gynecol.* 2014;4(13):787–799. doi: 10.4236/ojog.2014.413109.
14. Alakomi H.L., Skyttä E., Saarela M., Mattila-Sandholm T., Latva-Kala K., Helander I.M. Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *App Environ Microbiol.* 2000;66(5):2001–2005. doi: 10.1128/aem.66.5.2001-2005.2000.
15. Gil N.F., Martinez R.C.R., Gomes B.C., Nomizo A., De Martinis E.C.P. Vaginal Lactobacilli as potential probiotics against *Candida* spp. *Braz J Microbiol.* 2010;41(1):6–14. doi: 10.1590/S1517-83822010000100002.
16. Gomaa E.Z. Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability. *J Gen Appl Microbiol.* 2013;59(6):425–436. doi: 10.2323/jgam.59.425.
17. Ventolini G. Update on vaginal Lactobacilli and biofilm formation. *J Bacteriol Mycol.* 2014;1(1):2 Available at: <https://austinpublishinggroup.com/bacteriology/fulltext/bacteriology-v1-id1001.php>.
18. Saunders S., Bocking A., Challis J., Reid G. Effect of Lactobacillus challenge on Gardnerella vaginalis biofilms. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2007;55(2):138–142. doi: 10.1016/j.colsurfb.2006.11.040.
19. McMillan A., Dell M., Zellar M.P., Cribby S., Martz S., Hong E. et al. Disruption of urogenital biofilms by Lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;86(1):58–64. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
20. Köhler G.A., Assefa S., Reid G. Probiotic interference of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 with the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans*. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:636474. doi: 10.1155/2012/636474.
21. Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H.F., Sandai D., Than L.T.L. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing *Candida glabrata* isolates. *J Appl Microbiol.* 2015;118(5):1180–1190. doi: 10.1111/jam.12772.
22. Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H.F., Sandai D., Than L.T. In vitro modulation of probiotic bacteria on the biofilm of *Candida glabrata*. *Anaerobe.* 2015;34:132–138. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.05.009.
23. Mastromarino P., Vitali B., Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol.* 2013;36(3):229–238. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23912864/>.
24. Bastani P., Homayouni A., Tabrizian V.G., Ziyadi S. Dairy Probiotic Foods and Bacterial Vaginosis: A Review on Mechanism of Action. In: Rigobelo E. (ed.) *Probiotics*. IntechOpen; 2012. doi: 10.5772/50083.
25. Reid G., Bruce A.W. Selection of Lactobacillus strains for urogenital probiotic applications. *J Infect Dis.* 2001;183(1):S77–S80. doi: 10.1086/318841.
26. Dhewa T., Bajpai V., Saxena R.K., Pant S., Mishra V. Selection of lactobacillus strains as potential probiotics on basis of in vitro attributes. *Int J Probiotics Prebiotics.* 2010;5(1):45–52. Available at: [http://www.nchpjournal.com/admin/uploads/article\\_811.pdf](http://www.nchpjournal.com/admin/uploads/article_811.pdf).
27. Mogha K.V., Prajapati J.B. Probiotics for treating bacterial vaginosis. *Rev Med Microbiol.* 2016;27(3):87–94. doi: 10.1097/MRM.0000000000000080.
28. Biagi E., Candela M., Fairwether-Taight S., Franceschi C., Brigidi P. Ageing of human metaorganism: the microbial counterpart. *Age.* 2012;34:247–267. doi: 10.1007/s11357-011-9217-5.
29. Mikelsaar M., Zilmer M. Lactobacillus fermentum ME-3 -an antimicrobial and antioxidative probiotic. *Microbial Ecology in Health and Disease.* 2009;21(1):1–27. doi: 10.1080/08910600902815561.
30. Назаренко Л.Г., Соловьева Н.П. Применение орального пробиотика как альтернативная клиническая стратегия профилактики акушерских и перинатальных инфекций. *Здоровье женщины.* 2013;(6):91–96. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21029415>.
31. Nazarenko L.G., Solovyova N.P. The use of oral probiotics as an alternative clinical strategy for the prevention of obstetric and perinatal infections. *Zdorov'e zhenshchiny = Women's Health.* 2013;(6):91–96. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21029415>.
32. Bertazzoni E., Donelli G., Midtvedt T., Nicoli J., Sanz Y. Probiotics and clinical effects: is the number what counts? *J Chemother.* 2013;25(4):193–212. doi:10.1179/1973947813Y.0000000078.
33. Reid G., Charbonneau D., Erb J., Kochanowski B., Beuerman D., Poehner R., Bruce A.W. 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 Immunol Med Microbiol.* 2003;35(2):131–134. doi: 10.1016/S0928-8244(02)00465-0.
34. Morelli L., Zonenenschain D., Del Piano M., Cognein P. Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics. *Clin Gastroenterol.* 2004;38(6):S107–S110. doi: 10.1097/O1.mcg.0000128938.32835.98.
35. Strus M., Chmielarczyk A., Kochan P., Adamski P., Chetmicki Z., Chetmicki A. et al. Studies on the effects of probiotic Lactobacillus mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(2):210–215. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.05.001.
36. Senok A.C., Verstraeten H., Temmerman M., Botta G.A. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006289. doi: 10.1002/14651858.CD006289.pub2.
37. Huang H., Song L., Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(6):1225–1234. doi: 10.1007/s00404-013-3117-0.
38. Wang Z., He Y., Zheng Y. Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(20):3859. doi: 10.3390/ijerph16203859.
39. Li C., Wang T., Li Y., Zhang T., Wang Q., He J. et al. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol.* 2019;864:172660. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172660.
40. Xie H.Y., Feng D., Wei D.M., Mei L., Chen H., Wang X., Fang F. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11):CD010496. doi: 10.1002/14651858.CD010496.pub2.

#### Информация об авторе:

**Леонова Марина Васильевна**, чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, клинический фармаколог, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России»; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; e-mail: anti23@mail.ru

#### Information about the author:

**Marina V. Leonova**, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Clinical Pharmacologist, Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists of Russia"; Association of Clinical Pharmacologists of Russia; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: anti23@mail.ru