

Oldalainkon HTTP-sütiket használunk a jobb működésért. [További információ](#) [Elfogadom](#)



Rovatok Összefoglaló közlemény

Nőgyógyászat

A mikrobiom összetétele, változása a hüvelyben

2015-12-18 16:43

Az elmúlt néhány év molekuláris genetikai vizsgálatai meglepő eredményekre derítettek fényt. A vagina mikrobiomjának (VMB) nem várt komplexitását tárták fel a „mély” szekvenenciaanalízisek. Egyes hipotézisek szerint a barrier sérülését követően a patogén baktérium transzlokációját gyulladásos folyamat kíséri, mely malignussá válhat. Ezért a hüvelyi ökoszisztéma bakteriális vaginózis (BV) és vaginitisz miatt felborult egyensúlyának helyreállítása érdekében kiterjedt kutatásokat folytatnak.

„SZEXUÁLIS EGÉSZSÉGÜNK A JÖVŐ NEMZEDÉK EGÉSZSÉGÉNEK KULCSA.” DICZFALUSSY EGON

A vagina és az ektocervix fizikai és kémiai barriert jelentenek a behatoló kórokozók ellen, struktúrájuknak és a cervikovaginális folyadéknak köszönhetően védik a mikrobiótát. Az egészséges hüvelyflóra savas kémhatású, a savasságot a Lactobacillus fajok (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*) biztosítják annak érdekében, hogy megvédjék a hüvelyt más kórokozóktól. Ezeket a baktériumokat tekinthetjük a hüvelyi egészség biomarkereinek.¹

Az életkorral összefüggő változások ellenére is egységesebb a hüvelyi mikrobiom összetétele, mint a száj vagy a bél mikrobiomjáé. A baktériumközösségek viszonylag stabilak, de nagy különbségek mutatkoztak a vizsgált egyének között. A kor előrehaladtával, menopauza alatt vulvovaginális atrófia alakul ki.²

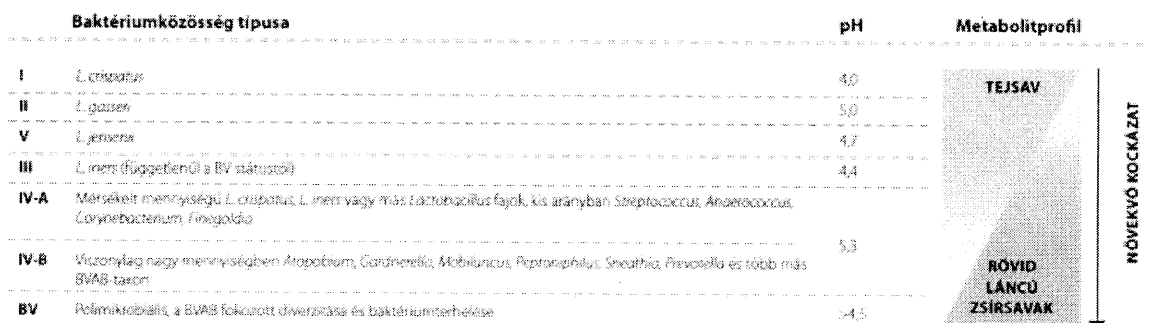
A reproduktív életkorba érkező nők mikrobiótáját a Laktobacillusok dominanciája jellemzi. A mikrobióta összetétele változó. Függ attól, hogy a nő hüvelyi úton vagy császármetszéssel született-e. Függ az életkortól is.² Megváltozik a várandósság ideje alatt, és a megváltozott összetételű mikrobiom szerepet játszhat a koraszülés kialakulásában. A védelmet nyújtó hatás irrigálószeres túlzott használatával csökkenhet.

BAKTERIÁLIS VAGINÓZIS ÉS VAGINITISZ

A bakteriális vaginózis (BV) – magas reinfekcióval, rekurranciával, perzisztenciával, relapszusokkal, biofilmképzéssel – a 20 éve alkalmazott antibiotikumterápia ellenére is a női szexuális egészség enigmája.^{3,4} A BV-s hüvely ökológiai rendellenessége, etiológiája ismeretlen, patogenezise nehezen értelmezhető. BV alakul ki a hüvelyi Laktobacillusok által fenntartott egyensúly hiánya esetén (1. ábra).

01. ÁBRA

A vagina ökoszisztémájának mikrobiális közösségei és metabolitspektrumuk, valamint kedvezőtlen hatásuk a szexuális és reprodukcióv élet kimenetelére



Fordít: Alalunete M. et al. 2015

BV: bakteriális vaginózis; BVAB: bakteriális vaginózissal asszociált baktériumok.

A BV-vel összefüggésben polibakteriális diszbiózis alakul ki, melyben leggyakrabban *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Mobiluncus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Mycoplasma*, *Clostridium* fajok fordulnak elő.

Vaginitisz betegségben a normál hüvelyi mikrobiótát anaerob baktériumflóra váltja fel. A következő kórokozók fordulnak elő bakteriális vaginózis esetén: *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*. A méhnyak gyulladását *Chlamydia trachomatis* és *Neisseria gonorrhoeae* okozhatja. Egyéb kórokozók lehetnek a *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus fecalis*, *Listeria*, *Haemophilus* és a *Bacteroides fragilis*.⁶

HOGYAN FERTŐZŐDIK KÓROKOZÓKKAL A MÉH?

Fogantatás előtt is kimutathatók kórokozók tünetmentes nők méhében. A szájüregből hematogén disszemináció révén kerülhetnek a magzatba. A kórokozó baktériumok leggyakrabban a vagina felől, a cervixen keresztül migrálnak a méhbe, decíduitiszt, chorioamnionitist okozva. Trigger mechanizmus révén proinflammatorikus citokin képződés indukálódik, prosztaglandinok szabadulnak fel, miometriális kontrakciók jelentkeznek, és beindul a koraszülés. Azokban az esetekben, amikor a várandós asszony hüvelyében nem a *Lactobacillus*ok dominálnak, megnövekszik a koraszülés esélye. A BV, az aerob vaginitisz, az átmeneti flóra és az alacsony számú *Lactobacillus* flóra predisponáló tényezők a koraszülés kialakulására. A hüvelyi mikrobiom összetétele egyénekenként eltérő lehet BV diagnózis esetén, legtöbbször *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* és *Bacteroides* fajok, valamint *Mycoplasma hominis* van jelen nagy koncentrációban. Aerob vaginitiszben *Lactobacillus*ok helyett *Staphylococcus*ok, B csoportú *Streptococcus*ok, *Escherichia coli* és *Enterococcus*ok mutathatók ki. Az átmeneti flóra esetén domináns *Lactobacillus* mikrobióta és domináns BV flóra van jelen.⁷

„REPRODUCTIVE HEALTH IS A STATE OF COMPLETE PHYSICAL, MENTAL AND SOCIAL WELL-BEING AND NOT MERELY THE ABSENCE OF DISEASE ...” (A REPRODUKTÍV EGÉSZSÉG A TELJES FIZIKAI, MENTÁLIS ÉS SZOCIÁLIS JÓLÉT ÁLLAPOTA, S NEM CSUPÁN A BETEGSÉG HIÁNYA) AZ ENSZ KÖZGYŰLÉS 49. ÜLÉSÉNEK 128. HATÁROZATA, 1994

VÁRANDÓSSÁG, KORASZÜLÉS

Az áldott állapotot tekinthetjük védett állapotnak is. A várandósság ideje alatt ritkán fordulnak elő genitális infekciók. Ha kimutatunk is kórokozókat, nem minden esetben fordul elő patológiás folyamat. Megfigyelhetők antiinflammatorikus mediátorok és az endotoxintolerancia indukciója.⁸ A hüvelyi úton született újszülöttek esetében a *Lactobacillus* fajok, a császármetszéssel születettek körében a bőrflórához tartozó *Staphylococcus* fajok dominanciája figyelhető meg.

A koraszülések 40–50%-ában kimutathatók baktériumok. Balázs és mtsai⁹ 2009 és 2012 között négy északkelet-magyarországi megyében szült 18 ezer nő adatait elemezték. A roma származásúak között magasabb volt a koraszülöttek és a kis súlyú újszülöttek aránya: 10%-nak találták a koraszülöttek arányát a romák és 7,9%-nak a nem romák között, a legfeljebb 2500 grammal születettek arányát pedig 14,2%-nak a romák és 7,6%-nak a nem romák között. Kockázati tényezők voltak a szegényesebb táplálkozás, a dohányzás, az iskolázottság és

az egészségnevelés hiánya, ≥ 3 gyermek, várandósság alatti alkoholizálás és alacsony szocioökonómiai státus.

HÜVELYFLÓRA ÉS FERTŐZÉSEK, KARCINÓMÁK

Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, herpes simplex vírus I és herpes simplex vírus II típusok, humán papillómavírus (HPV-) és HIV-fertőzések fordulnak elő leggyakrabban. A normál vaginális mikrobióta és barrier protektív hatással bír bizonyos szintig a HIV-fertőzésre és más nemi úton terjedő fertőzésekre.

Epidemiológiai tanulmányok meggyőzően bizonyítják, hogy ezek a kórokozók megzavarják a vaginális mikrobiomot (VMB), nevezetesen az átmeneti flóra és a BV növelik a HIV-fertőzés kockázatát.¹⁰ A vagina feltehetően nagy valószínűséggel fogékony a sejtéhez társult HIV-re pubertás előtt és a menopauza után.¹¹

A hüvely mikrobiótájának perturbációja különböző tünetekkel jár: fájdalommal, szexuális diszfunkcióval, vizeletürítési panaszokkal.¹² Bár a bél és a hüvely mikrobiótája egymástól szeparált, ha a barrier sérül, patogén baktérium transzlokáció alakulhat ki, ami alacsony fokozatú gyulladásos folyamattá alakul, és más megbetegedéshez vezethet, karcinómát is beleértve.¹³ Az uterus karcinómája miatt sugárkezelésen átesett nők hüvelyatrófiáját figyelték meg Dinkelspiel és mtsai.¹⁴ Jelenleg még hiányosak az ismereteink a bél- és a hüvelyi mikrobiom, valamint a nőgyógyászati karcinómák összefüggésének kutatási eredményeit illetően, a közeljövőben áttörés várható.

TOVÁBBI MEGJEGYZÉSEK

Kezelések hatása a mikrobiomra.

Az orális és lokális metronidazol az elsőként választandó terápia a BV és a T. vaginalis kezelésére.¹⁵ Az amerikai járványügyi hatóság (CDC) a nem várandósok részére alternatívaként a tinidazol tablettát és gélt engedélyezte. Vicariotto és mtsai¹⁶ javasolták a L. fermentum LF15 (DSM 26955) és a L. plantarum LP01 (LMG P-21021) alkalmazását, mert hatásosak akut Gardnerella-fertőzésekben, szignifikánsan javítják a komfortérzést.

A normál hüvelyflóra helyreállításának lehetőségei. A BV kialakulása és kezelése után felmerül az igény a hüvely ökoszisztémájának helyreállítására. A gyógyulás eredményesebb és gyorsabb, a rekurrens fertőzések megelőzhetők a kórokozók eradikációjával, az ezt követő lokális prebiotikum (jótékony hatású baktériumok növekedését elősegítő szerek) és probiotikum (élő mikroorganizmusok) kezeléssel. A felsorolt kezelési eljárásokkal a vagina rekolonizálható.¹⁷

Modern mikrobiom-vizsgálati módszerek.

Kenyon és mtsai¹⁸ a molekuláris szekvenálási módszerekkel 5–8 klaszterbe sorolták a VMB-t. Ebből egy klaszter jellemzi a BV típusú asszonyok mikrobiomját. A nagy kockázatú nők esetében három klaszter is jelen lehet a VMB-ben. Noha a VMB stabil, a BV mégsem tekinthető önálló entitásnak. Huang és mtsai¹⁹ a VMB nem várt komplexitását tárták fel „mély” szekvenanciaanalízissel. A jelenség további kutatásokat igényel a rekurrens fertőzések és a koraszülés elkerülése érdekében. A hüvelyflóra és a női genitális traktus karcinómái közti összefüggést piroszekvenálási módszerrel vizsgálják a kutatók.

KONKLÚZIÓ

Nem jelenthetjük ki egyértelműen, hogy a Laktobacillusok által dominált VMB az egészséges hüvely mikroökoszisztémája és hogy a BV a leggyakrabban leírt polibakteriális diszbiózis következménye. A kiterjedt diszbiózis jól korrelál a Nugent-pontszámmal, a vagina pH-jával, ugyanakkor nem mutatható ki korreláció az Amsel-kritériumokkal. A L. crispatus jótékonyabb hatású, mint a L. iners. A diszbiózis következetesen összefüggést mutatott a HIV, HPV és T. vaginalis fertőzésekkel. A Candida fajokkal történt hüvelykolonizáció sokkal általánosabb domináns Lactobacillus VMB esetén, mint diszbiózisban.²⁰

A Human Microbiome Project (HMP) konzorciuma beszámolt a humán mikrobiom összetételéről, struktúrájáról 300 egészséges felnőtt 18 testtájékáról gyűjtött minták alapján. Különböző testtájékokról származó mintákból szoros összefüggést mutattak ki a gyermekkorban anyatejjel tápláltak között nemük, iskolázottságuk és társadalmi helyzetük szerint. A száj és a bél mikrobiomja eltérő volt, a mikrobiom taxonómiai összetétele is különbözött. A száj mikrobiomja volt a legkevésbé stabil. A hüvely és a bél mikrobiomjai stabilak voltak.²¹

Irodalom:

1. Petrova MI, Lievens E, Malik S, et al. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol* 2015;6:81
2. Zapata HJ, Quagliarello WJ. The Microbiota and Microbiom in Aging: Potential Implications in Health and Age-Related Diseases. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:776–781
3. Deák J, Nagy E, Gardó S. Bakteriális vaginózis. In: Czirik É, szerk. *Klinikai és járványügyi bakteriológia*. Melánia Kiadó, Bp., 1999
4. Bradshaw CS, Brotman RM. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis – striving for long-term cure. *BMC Infectious Diseases* 2015;15:292
5. Aldunate M, Srbínovski D, Hearps AC, et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol* 2015;6:164
6. Hainer BL, Gibson MV. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2011;83(7):807–815
7. Witkin SS. The vaginal microbiom, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG* 2015;122:213–219
8. De Andrade Ramos B, Kanninen TT, Sisti G. Microorganisms in the female genital tract during pregnancy: tolerance versus pathogenesis. *Am J Reprod Immunol* 2015;73:383–389
9. Balázs P, Rákóczi I, Greczer A, et al. Risk factors of preterm birth and low birth weight babies among Roma and non-Roma mothers: a population-based study. *Eur J Public Health* 2013;23(3):480–485
10. Buve A, Jaspers V, Crucitti T, et al. The vaginal microbiota and susceptibility to HIV. *AIDS* 2014;28:2333–2344
11. Cone RA. Vaginal Factors and Cell-Associated HIV. *JID* 2014;210:S3, 617–621
12. Chase D, Goulder A, Zenhausern F, et al. The vaginal and gastrointestinal microbioms in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol* 2015;138(1):190–200
13. Schwabe RF, Jobin C. The microbiom and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(11):800–812
14. Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, et al. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int* 2013;583891
15. Sobel R, Sobel JD. Metronidazole for the treatment of vaginal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(7):1109–1115
16. Vicariotto F, Mogna L, Del Piano M. Effectiveness of the Two Microorganisms Lactobacillus fermentum LF15 and Lactobacillus plantarum LP01, Formulated in Slow-release Vaginal Tablets, in Women Affected by Bacterial Vaginosis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:S106–112
17. Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Martinezde- Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. *Adv Drug Deliv Rev* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.06.008>
18. Kenyon CR, Osbak K. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis. *Curr Opin Ob Gyn* 26 (6):448–454
19. Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, et al. The changing landscape of the vaginal microbiom. *Clin Lab Med* 2014;34(4):747–761
20. Van de Wijgert JHHM, Borgdorff H, Verhelst R, et al. The Vaginal Mikrobiota: What Have We Learned after a Decade of Molecular Characterization? *PLoS ONE* 2014;9(8):e105998. DOI: 10.1371/journal.pone.0105998
21. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014;509(7500):357–360

Dr. Deák Judit