

▶ Kommentár

▶ A mikrobiom összetétele, változása a hüvelyben

DR. DEÁK JUDIT

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 gyulladásozó 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 mikrobiomjái. 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 *Lactobacillus*ok dominanciája jellemzi. A mikrobióta összetétele változó. Függetlenül attól, hogy a nő hüvelyi úton vagy szá-

szármetszéssel született-e. Függetlenül az életkortól is.² Megváltozik a várandósság ideje alatt, és a megváltozott összetételű mikrobiom szerepet játszhat a koraszülés kialakulásában. A védelmet nyújtó hatás irrigálószerrel 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 *Lactobacillus*ok által fenntartott egyensúly hiánya esetén (1. ábra).

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*.⁵

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, deciduitiszt, chorioamnionitist okozva. Trigger mechanizmus révén proinflammatorikus citokin képződés indukálódik, prosztaglandinok szabadulnak fel, miometriális kontrakciók je-

„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

lentkeznek, 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 egyénenként 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

VÁRANDÓSSÁG, KORASZÜLÉS

Az áldott állapotot tekinthetjük védett állapotnak is. A várandósság ideje alatt ritkán

01.
ÁBRA

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

Baktériumközösség típusa	pH	Metabolitprofil
I <i>L. crispatus</i>	4,0	
II <i>L. gasseri</i>	5,0	
V <i>L. jensenii</i>	4,7	
III <i>L. iners</i> (függetlenül a BV státustól)	4,4	
IV-A Mérsékelt mennyiségű <i>L. crispatus</i> , <i>L. iners</i> vagy más <i>Lactobacillus</i> fajok, kis arányban <i>Streptococcus</i> , <i>Anaerococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Fingoldia</i>		
IV-B Viszonylag nagy mennyiségben <i>Atopobium</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Prevotella</i> és több más BVAB-taxon	5,3	
BV Polimikrobiális, a BVAB fokozott diverzitása és baktériumterhelése	>4,5	

Forrás: Aldunate M, et al, 2015⁵

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

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 bőrfloorához tartozó *Staphylococcus* fajok dominanciája figyelhető meg.

A koraszülések 40–50%-ában kimutathatók baktériumok. Balázs és mtsai⁹ 2009 és 2012 között négy északkelet-magyarországi megyében született 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 alkoholfogyás 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-infekciók 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 sejthez 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 szeparálta, ha a barrier sérül, patogén baktérium transzlokáció alakulhat ki, ami alacsony fokozatú gyulladáshoz vezet, 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 géltablettát 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 komfortérzetet.

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 megelőzhetőek a kórokozók eradikációjával, az ezt követő loká-

lis 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 aszszonyok 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 vizsgálgják a kutatók.

KONKLÚZIÓ

Nem jelenthetjük ki egyértelműen, hogy a *Lactobacillus*ok által dominált VMB az egészséges hüvely mikrokörnyezete és hogy a BV a leggyakrabban leírt polibakteriális diszbiózis következménye. A kiterjedt diszbiózis jól korrelál a Nugent-pontszámokkal, 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 voltak²¹

A szerző és munkahelye:

DR. DEÁK JUDIT

PhD. Egyetemi tanár, Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet



Levelezési cím:

deak.judit@med.u-szeged.hu



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: Czirok 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, Sribnovski 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, Greczner 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, Jespers 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;210:53, 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;48:5106–112
17. Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-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