

Wpływ hormonów na stan mikrobiomu pochwy. Waginoza bakteryjna u pacjentek przyjmujących antykoncepcję hormonalną

Hormonal role on female reproductive tract microbiota. Bacterial vaginosis incidents in patients using contraception

lek. Grzegorz Chojnacki, mgr Aleksandra Chojnacka, dr hab. n. med. Michał Wiciński prof. UMK
Katedra Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

■ **Słowa kluczowe:** antykoncepcja hormonalna, mikrobiom pochwy, *Lactobacillus*, waginoza bakteryjna.

■ **Keywords:** hormonal contraception, vaginal microbiota, bacterial vaginosis.

■ **Abstract:** Normal and abnormal are complex ecosystems of many bacterial species influenced by genes, environmental and behavioral factors. In physiological conditions, the dominant species are *Lactobacillus* spp. Hormonal contraception reduces the number of cases of bacterial vaginosis. The pathophysiology is complex, including changes in the glycogen and antibody content of the vaginal epithelium.

Wprowadzenie

Mikrobiom (syn. mikrobiota) to ogół mikroorganizmów obecnych w danym siedlisku, obejmujący bakterie, grzyby, wirusy, pierwotniaki. Wahanie w składzie wrażliwej mikrobioty pochwy nazywane jest **dysbiozą**, która może być przyczyną infekcji i niepokojących dolegliwości u pacjentek, takich jak świąd, ból, kłucie lub pieczenie okolicy sromu i pochwy, często połączone z nieprawidłową wydzieliną o nieprzyjemnym zapachu. Prawidłowa i nieprawidłowa mikrobiota pochwy to złożone ekosystemy obejmujące ponad 200 gatunków bakterii, na które wpływają geny, czynniki środowiskowe i behawioralne, pochodzenie etniczne czy zmieniające się stężenia hormonów w zależności od okresu życia kobiety. W zdrowej pochwie dominuje kilka gatunków pałeczek kwasu mlekowego, lecz nie zawsze te same gatunki u każdej osoby. Wspomagają one

system obronny wraz z substancjami przeciwbakteryjnymi, cytokinami i innymi czynnikami, zapobiegając tym samym infekcjom, co w przypadku ciężarnych pacjentek minimalizuje ryzyko porodu przedwczesnego [1].

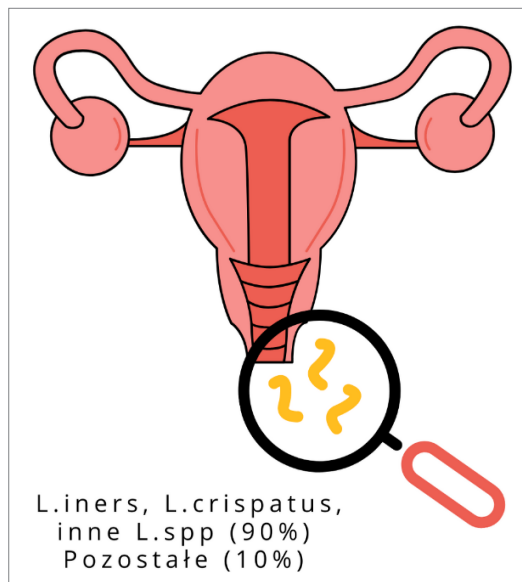
Klinicznie dysbioza najczęściej występuje pod postacią waginozy bakteryjnej i infekcji grzybiczych. Na mikrobiom pochwy wpływa wiele różnych czynników, w tym stosowanie antykoncepcji stanowiącej podstawowy element kontroli urodzeń. Celem antykoncepcji u kobiet jest hamowanie owulacji, niedopuszczenie do zapłodnienia i zagnieżdżenia zapłodnionej komórki jajowej. Ogólnosiawiatowo w 2019 r. w grupie wiekowej kobiet 15.-49. r.ż. stosowanie antykoncepcji w formie hormonalnej kształtowało się na poziomie co najmniej 263 mln kobiet [2]. Epidemiologia zaburzeń w mikrobiomie pochwy jest trudna do określe-

nia ogólnieświatowo, jednakże badania wymazu z pochwy na amerykańskiej grupie kobiet w wieku 14-49 lat w latach 2001-2004 wykazały, że częstość występowania waginozy bakteryjnej oscyluje na poziomie 29,2% [3]. Praca ta ma podsumować i przedstawić w jasny sposób dotychczasowe badania oceniające mikrobiom pochwy u kobiety stosującej antykoncepcję hormonalną. Inne czynniki takie jak higiena, nałogi, ekspozycja seksualna czy zmiana partnerów seksualnych mają również wpływ na ekosystem bakteryjny w pochwie, jednak nie będą omawiane w artykule.

■ Mikrobiom pochwy

Wiedza na temat składu mikrobiomu pochwy od czasu opisanego w 1892 r. przez Alberta Doderleina pałeczek kwasu mlekowego uległa znacznej poprawie, szczególnie w ostatnim dziesięcioleciu za sprawą *Human Microbiome Project*, który umożliwił badanie składu mikrobiomu w różnych częściach organizmu człowieka, ujawniając, że mikrobiom żeńskich dróg rodnych stanowi ok. 9% wszystkich bakterii w ciele kobiety. Obejmuje głównie bakterie *Lactobacilli* u zdrowych kobiet, chociaż zidentyfikowano inne rodzaje, m.in. *Prevotella*, *Gardnerella* i *Bifidobacterium*, *Mobiluncus spp.*, *Bacterioides spp.* [4], czy nawet *Candida spp* [5]. [Mikrobiom pochwy u zdrowych kobiet w wieku rozrodczym zawiera biomasę około miliarda bakterii na gram wydzieliny pochwową o niewielkiej różnorodności, składającą się głównie z jednego lub kilku gatunków *Lactobacillus*, stanowiących do 95% wszystkich bakterii w układzie rozrodczym [6,7].

Skład mikrobioty pochwy różni się w zależności od tego, w jakim okresie życia kobieta aktualnie się znajduje. Po *menarche* stopniowy wzrost stężenia estrogenów prowadzi do produkcji i akumulacji glikogenu, który jest konieczny do wzrostu pałeczek kwasu mlekowego i kolonizacji nabłonka pochwy. Fizjologicznie dominacją *Lactobacillus* (główne gatunki to *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri*



Rysunek 1. Skład gatunkowy mikroflory pochwy [10]

oraz *L. jensenii*) utrzymuje się w wieku rozrodczym kobiety [8]. Pomenopauzalnie odsetek gatunków *Lactobacillus* ponownie spada z powodu spadku stężenia estrogenów. Co ciekawe, zawartość *Lactobacillus*, a także niskie pH pochwy utrzymuje się u kobiet otrzymujących hormonalną terapię zastępczą w okresie menopauzy [9].

Zdolność do produkcji kwasu mlekowego, a tym samym obniżenie pH pochwy wraz z produkcją innych związków takich jak bakteriocyny i nadtlenku wodoru, ułatwia adhezję *Lactobacilli spp.* do komórek nabłonka pochwy i konkrowanie o składniki odżywcze z innymi bakteriami, powstrzymując tym samym ich wzrost i powstawanie stanów chorobowych [11]. Jednym z poznanych stanów, w którym wahania hormonalne mają wpływ na stosunek ilościowy i jakościowy mikrobioty pochwy, jest cykl menstruacyjny. W momencie krwawienia miesięcznego, kiedy stężenie progesteronu i estrogenów jest niskie, mikrobiota jest bardziej zróżnicowana, natomiast w momencie wzrostu stężenia estrogenów i progesteronu różnorodność bakteryjna jest mniejsza, na rzecz przewagi *Lactobacillus spp.* [12].

■ Bakteryjne zapalenie pochwy (waginoza bakteryjna)

Zmiany stosunków ilościowych i jakościowych własnej flory bakteryjnej pochwy, przy braku stwierdzenia jednoznacznego czynnika infekcyjnego, nazywane jest waginozą bakteryjną. Pojęcie to wiąże się ze zmniejszeniem przewagi *Lactobacillus spp.* nad innymi drobnoustrojami będącymi w składzie mikrobioty, tj. *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella sp.*, których wzrost wykształca na powierzchni nabłonka biofilm z dużą zawartością enzymów proteolitycznych. Toruje to drogę dla kolonizacji przez beztlenowce, takie jak *Atopobium vaginae* czy *Megasphaera* i wiele innych [13].

Klinicznie bakteryjną waginozę można zdiagnozować, stosując **kryteria Amsela** [14] opublikowane w 1983 r. Do zdiagnozowania BV konieczne jest spełnienie 3 z 4 następujących kryteriów:

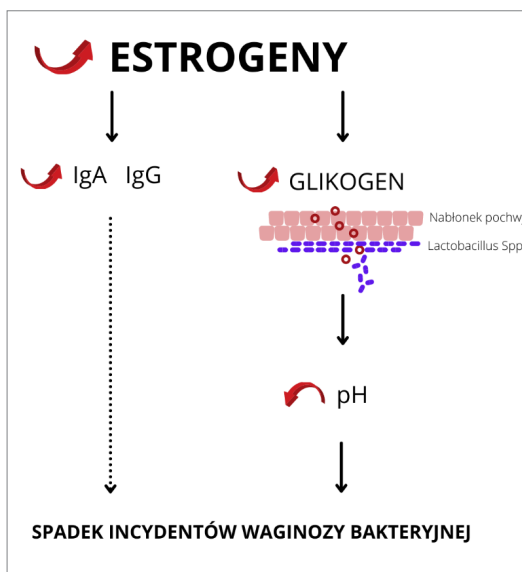
1. jednorodna wydzielina pochwową z niewielką ilością leukocytów;
2. odczyn pochwy pH > 4,5;
3. specyficzny, rybi zapach, wzmagający się po stosunku płciowym oraz po dodaniu do wydzieliny pochwową wodorotlenku potasu (KOH);
4. obecność komórek jeżowych (*clue cells*) w preparacie mikroskopowym.

W literaturze można znaleźć wiele badań prospektywnych oceniających współzależność infekcji dróg rodnych i stosowania antykoncepcji. Wiele z tych badań nie rozróżnia istotnych danych, takich jak rodzaj i ilość substancji aktywnej w leku. W tym artykule dokonaliśmy jednak dodatkowej analizy tych czynników, które w naszej opinii są warte uwagi. Wyniki metaanalizy z 2013 r. z czasopisma *PLoS One* pokazały, że stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych ogólnie (bez podziału na postać farmaceutyczną czy sam rodzaj substancji czynnej) wiązało się ze zmniejszeniem o 22% przypadków BV. To samo badanie porównało stosowa-

nie dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej z jednoskładnikową tzw. mini-pill, ukazując, że obie te metody wiązały się z podobną redukcją ryzyka waginozy bakteryjnej [15].

Jedna z prac będąca częścią *Human Vaginal Microbiome Project* oceniła zależność między hormonalną antykoncepcją a składem jakościowym mikrobiomu pochwy. Stosowanie dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej i progestagenu w formie depot obniżało ryzyko wystąpienia BV, co więcej DTA zwiększało liczbę pałeczek kwasu mlekowego względem innych bakterii będących przyczyną dolegliwości, natomiast progestagen w formie depot nie wpłynął istotnie na przewagę *Lactobacillus spp.* [16].

Kolejna duża publikacja przeglądowa, reasumująca wyniki 36 prac, potwierdziła redukcję incydentów BV u pacjentek stosujących dwuskładnikową tabletkę antykoncepcyjną i medroksyprogesteron odpowiednio o 10–20 i 18–30% [17]. Warto wspomnieć o pracach oceniających produkty probiotyczne, w skład których wchodziły m.in. bakterie z grupy *Lactobacillus spp.* Produkty te wykazują korzystny wpływ na mikrobiotę pochwy, bez praktycznie żadnych skutków ubocznych, stanowiąc istotny element



Rysunek 2. Estrogeny oddziałujące na dolne drogi rodne

wspomagający terapię bakteryjnej waginozy [18,19], dlatego **słuszne jest rozważenie dodatkowej suplementacji probiotykami u kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję** [20].

■ Dyskusja

Postulowano kilka hipotez, aby wyjaśnić, dlaczego estrogen może hamować rozwój bakteryjnego zapalenia pochwy.

Dominująca hipoteza jest taka, że estrogen zwiększa poziom dostępnego glikogenu w komórkach nabłonka, co ułatwia wzrost opisanych wcześniej pałeczek kwasu mlekowego [21]. Glikogen zapewnia również korzystne środowisko dla wzrostu innych mikroorganizmów, w tym *Candida albicans*, co może wiązać się z częstszymi infekcjami grzybiczymi u tych kobiet [22]. Jednak te hipotezy nie wyjaśniają, dlaczego pacjentki przyjmujące medroksyprogesteron i kobiety po menopauzie, które mają znacznie niższy poziom estrogenu, są również mniej narażone na incydenty bakteryjnego zapalenia pochwy. Postawiono hipotezę, że może wynikać to z braku krwawienia miesięcznego [23].

Patofizjologia jest więc złożona, trzeba wziąć pod uwagę, że hormony jajnikowe – estrogen i progesteron nie tylko modulują cykl miesięczkowy, ale również wywierają istotny wpływ na procesy immunologiczne w żeńskim układzie rozrodczym [24]. Choć wpływ cyklu hormonalnego jest generalnie bardziej widoczny w macicy, jajowodach i jajnikach, to mechanizmy immunologiczne dolnych dróg rodnych na czele z wahaniami poziomu przeciwciał w wydzielinach dróg rodnych w trakcie cyklu menstruacyjnego są dobrze udokumentowane. Fluktuacja ta jest związana głównie ze zmianami w tempie wytwarzania przeciwciał i składzie jakościowym limfocytów B. Poziomy IgA i IgG w śluzie szyjki macicy wzrastają ok. 3 dni przed owulacją i zmniejszają się w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego, równoległe ze wzrostem stężenia progesteronu [25].

Procesy prowadzące do powstania stanów patologicznych na przykładzie powyżej opisanego bakteryjnego zapalenia pochwy są w takim wypadku złożone i nie zależą wyłącznie od zmiany składu jakościowego i ilościowego mikrobiomu dolnych dróg rodnych. Zmiany poziomu hormonów płciowych kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną, szczególnie z komponentem estrogenowym w składzie, mają również istotny element modulujący układ immunologiczny na poziomie przeciwciał.

■ Wnioski

Stosowanie hormonalnej antykoncepcji przez kobietę niewątpliwie ingeruje w skład ich mikrobiomu pochwy. Wahania w składzie mikrobioty predysponują do powstania różnych stanów patologicznych, będących przyczyną skarg pacjentek i kontaktów z lekarzem ginekologiem. Konieczne jest przeprowadzenie dokładniejszych badań podsumowujących działanie poszczególnych składników antykoncepcji konkretnie na procesy zachodzące w obrębie tkanki układu rozrodczego kobiety, co pomoże zapobiegać incydentom chociażby waginozy bakteryjnej. ©

Autor korespondujący:
lek. Grzegorz Chojnacki
grchojnacki@gmail.com
Nadesłano: 02-03-2021

Piśmiennictwo:

1. Mending W. Vaginal microbiota. in *Advances in Experimental Medicine and Biology* (2016). doi:10.1007/978-3-319-31248-4_6.
2. *Contraceptive Use by Method 2019*. *Contraceptive Use by Method 2019* (2019). doi:10.18356/1bd58a10-en.
3. Koumans EH, et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex. Transm. Dis.* (2007) doi:10.1097/OLQ.0b013e318074e565.
4. Methé BA, et al. A framework for human microbiome research. *Nature* (2012) doi:10.1038/nature11209.
5. Cauchie M, Desmet S & Lagrou K. *Candida* and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. *Res. Microbiol.* (2017) doi:10.1016/j.resmic.2017.02.005.
6. Srinivasan S. et al. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One* (2010) doi:10.1371/journal.pone.0010197.
7. Delaney ML & Onderdonk AB. Nugent score related to vaginal culture in pregnant women. *Obstet. Gynecol.* (2001) doi:10.1016/S0029-7844(01)01402-8.
8. Ravel J, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2011) doi:10.1073/pnas.1002611107.
9. Brotman RM, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* (2018) doi:10.1097/gme.0b013e3182a4690b.
10. Shipitsyna E, et al. Composition of the Vaginal Microbiota in Women of Reproductive Age – Sensitive and Specific Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis Is Possible? *PLoS One* (2013) doi:10.1371/journal.pone.0060670.
11. Moreno I & Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract mi-

- crobiota on human reproduction. *Reproductive Medicine and Biology* (2019) doi:10.1002/rmb2.12249.
12. Gajer P, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci. Transl. Med.* (2012) doi:10.1126/scitranslmed.3003605.
 13. Redelinghuys MJ, Geldenhuys J, Jung H & Kock MM. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (2020) doi:10.3389/fcimb.2020.00354.
 14. Amsel R, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am. J. Med.* (1983) doi:10.1016/0002-9343(83)91137-3.
 15. Vodstrci LA, et al. Hormonal Contraception Is Associated with a Reduced Risk of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* (2013) doi:10.1371/journal.pone.0073055.
 16. Brooks JP, et al. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. *Contraception* (2017) doi:10.1016/j.contraception.2016.11.006.
 17. Van De Wijgert, J. H. H. M, Verwijs MC, Turner AN & Morrison CS. Hormonal contraception decreases bacterial vaginosis but oral contraception may increase candidiasis: Implications for HIV transmission. *AIDS* (2013) doi:10.1097/QAD.0b013e32836290b6.
 18. Bodean O, Munteanu O, Cirstoiu, Secara D & Cirstoiu M. Probiotics – a helpful additional therapy for bacterial vaginosis. *J. Med. Life* (2013).
 19. 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) doi:10.1007/s00404-013-3117-0.
 20. Oduyebo OO, Anorlu RI & Ogunsola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2009) doi:10.1002/14651858.CD006055.pub2.
 21. Eschenbach DA, et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin. Infect. Dis.* (2000) doi:10.1086/313818.
 22. Sobel JD, et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1998) doi:10.1016/S0002-9378(98)80001-X.
 23. Hummelen R, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One* (2011) doi:10.1371/journal.pone.0026602.
 24. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel MV, Biswas N & Fahey JV. Endocrine Regulation of the Mucosal Immune System in the Female Reproductive Tract. in *Mucosal Immunology: Fourth Edition* (2015). doi:10.1016/B978-0-12-415847-4.00110-5.
 25. Morrison CS, et al. Hormonal Contraception and the Risk of HIV Acquisition: An Individual Participant Data Meta-analysis. *PLoS Med.* (2015) doi:10.1371/journal.pmed.1001778.