

Strategie probiotyczne w ginekologii i położnictwie – State of the Art 2015

Probiotyki są preparatami zawierającymi żywe drobnoustroje stosowanymi w celu poprawienia równowagi mikrobiologicznej organizmu. Celem probiozy jest zwiększanie populacji drobnoustrojów korzystnych dla gospodarza, które wtórnie mają za zadanie hamować rozwój niekorzystnych drobnoustrojów patogennych. Koncepcja probiozy pochodzi z początku XX wieku. Twórcą i inicjatorem tej koncepcji był Miecznikow, postulował on zasadność spożywania produktów zawiera-

jących pałeczki kwasu mlekowego w oparciu o obserwacje wieśniaków bułgarskich, których codziennym napojem był jogurt zawierający określony typ pałeczek kwasu mlekowego – *Lactobacillus bulgaricus*. Poantybiotykowe zaburzenia biocenozy spowodowały renesans zainteresowania probiozą. Ostatnie lata przyniosły dynamiczny postęp wiedzy na temat mechanizmów działania oraz przydatności klinicznej probiotyków, również w ginekologii i położnictwie [1].

Zródłem mikroorganizmów probiotycznych jest żywność zawierająca produkty fermentacji mleka oraz suplementy diety zawierające żywe kultury bakterii lub drożdży. Zawierają one pojedyncze gatunki mikroorganizmów lub są to preparaty złożone. Produkty takie mogą być określone mianem probiotyku pod warunkiem, że są podawane w odpowiedniej dawce i są zdolne do życia w organizmie gospodarza. Grupa ekspertów powołana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) oraz Organizację Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywie-

nia i Rolnictwa (FAO) określiła restrykcyjne kryteria dotyczące drobnoustrojów, które mogą być uznane za probiotyki. Zgodnie z wytycznymi WHO/FAO konieczne jest szczegółowe taksonomiczne określenie drobnoustroju zawartego w preparacie probiotycznym [2,3].

Probiotyki są wykorzystywane w leczeniu wielu chorób, np. biegunki, choroby Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zespołu jelita drażliwego, bakteryjnej waginozy, infekcji dróg moczowo-płciowych, a także w ramach strategii prewencyjnych. Ich główne mechanizmy działania

polegają na stymulacji układu immunologicznego, konkurencji z innymi mikroorganizmami o składniki odżywcze, produkcji substancji przeciwbakteryjnych takich jak: bakteriocyny, nadtlenek wodoru, kwas mlekowy [4].

Pierwsze doniesienia na temat ekosystemu pochwy pochodzą z 1892 roku, kiedy to Döderlein opisał pałeczki kwasu mlekowego (*Lactobacilli*) jako mikroflorę prawidłowej wydzieliny pochwowej. *Lactobacilli spp.* stanowią w 96% prawidłową mikroflorę pochwy. Wśród rodzaju *Lactobacilli* wyróżnia się ponad 50 gatunków. Najczęściej spotykanymi szczepami *Lactobacillus* w pochwie są *L. crispatus*, *L. janseni*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius* oraz *L. delbrueckii*. Niektórzy eksperci zalecają stosowanie dopochwowych preparatów probiotycznych zawierających szczepy stwierdzone w fizjologicznym ekosystemie pochwy w populacji, w której ma być zastosowany. Wykazano skuteczność probiotyczną w leczeniu zakażeń pochwy również mieszaniny szczepów rzadziej spotykanych w środowisku pochwy [5,6].

Pałeczki kwasu mlekowego *Lactobacillus sp.* pełnią funkcję ochronną poprzez wiązanie się z receptorami komórek nabłonka pochwy i blokowaniem przylegania innych patogenów. Bakterie z rodzaju *Lactobacilli* wytwarzają kwas mlekowy, który powoduje kwaśność wydzieliny pochwowej (pH 3,6-4,5) i ogranicza nadmierny wzrost bakterii. Bakterie te produkują także inne substancje warunkujące utrzymanie prawidłowego ekosystemu pochwy, tj. inhibitory proteaz, bakteriocyny (laktocydynę, acidolinę, laktobinę), nadtlenek wodoru (H₂O₂) oraz współzawodniczą o składniki dopełniacza i działają immunomodulująco [4,6,7].

Czynniki takie jak palenie tytoniu, irygacje pochwy, antykoncepcja hormonalna, stosowanie środków plemnikobójczych mogą powodować zaburzenia mikroflory pochwy poprzez zmniejszenie liczby bakterii *Lactobacillus* i wzrost pH, co sprzyja inwazji innych drobnoustrojów. Ważnym czynnikiem warunkującym prawidłową biocenozę pochwy jest estrogen, który powoduje uwalnianie glikogenu niezbędnego do produkcji kwasu mlekowego. Probiotyki znajdują coraz szersze zastosowanie w leczeniu i profilaktyce zakażeń pochwy [4].

W świetle obecnego stanu wiedzy przy wyborze probiotyku ginekologicznego należy kierować się następującymi kryteriami:

- udowodniona kolonizacja pochwy i układu pokarmowego (dotyczy probiotyku doustnego),
- działanie antagonistyczne wobec bakterii patogennych,
- silna adhezja do nabłonka pochwy,
- potwierdzona redukcja adhezji patogenów do nabłonka pochwy i jelit (dotyczy probiotyków doustnych),
- dokładna identyfikacja szczepów,
- oporność na antybiotyki swoista dla danego gatunku,
- oporność na działanie soku żołądkowego i soli żółci (dotyczy probiotyków doustnych),

- efekty potwierdzone badaniami obejmującymi istotne klinicznie punkty końcowe.

Szczególnie to ostatnie kryterium ma kluczowe znaczenie dla praktyki ginekologiczno-położniczej. Na rynku znajduje się wiele ginekologicznych preparatów probiotycznych, które nie były przedmiotem żadnych badań oceniających ich skuteczność oraz profil tolerancji.

Probiotyki odgrywają istotną rolę w zapobieganiu i leczeniu między innymi takich chorób z zakresu ginekologii i położnictwa, jak waginoza bakteryjna [*bacterial vaginosis* (BV)], grzybica pochwy, infekcje dróg moczowych oraz choroby przenoszone drogą płciową [8].

Podczas stosowania dopochwowych preparatów zawierających szczepy *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 oraz *Lactobacillus fermentum* RC-14 stwierdzono przywrócenie prawidłowej flory bakteryjnej pochwy u 50-79% pacjentek. Reid i wsp. w randomizowanym badaniu obejmującym 42 zdrowe pacjentki wykazali, że doustna dzienna dawka *L. rhamnosus* GR-1 i *L. fermentum* RC-14 zawierająca ponad 108 bakterii umożliwia utrzymanie, a nawet poprawę mikroflory bakteryjnej pochwy. W cytowanym badaniu prawidłową florę bakteryjną pochwy ocenianą skalą Nugenta stwierdzono przed leczeniem jedynie u 40% pacjentek. Po zastosowaniu probiotyku uzyskano poprawę ekosystemu pochwy u ponad 90% pacjentek [9,10].

W innym randomizowanym, kontrolowanym za pomocą placebo badaniu przeprowadzonym w grupie 64 zdrowych pacjentek potwierdzono, że preparat probiotyczny zawierający > 109 bakterii *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 i *Lactobacillus fermentum* RC-14 stosowany doustnie powoduje zmniejszenie kolonizacji pochwy przez bakterie patogenne oraz grzyby. Jednocześnie nie stwierdzono żadnych działań ubocznych prowadzonego leczenia. Autorzy uważają, że stosowanie odpowiednio wyselekcjonowanych probiotyków może być naturalną, bezpieczną i skuteczną metodą stabilizacji cyklicznie zmieniającej się flory bakteryjnej pochwy i sposobem zmniejszenia ryzyka infekcji zarówno u zdrowych kobiet, jak i u pacjentek z grupy ryzyka [9].

Coraz liczniejsza grupa ekspertów zaleca stosowanie w ginekologii i położnictwie terapeutycznych lub/i prewencyjnych strategii probiotycznych opartych o podawanie probiotyków różnymi drogami [5,11]. Zaletą probiotyku podanego dopochwowo jest szybkie miejscowe działanie. Na niewielką powierzchnię nabłonka pochwy jednorazowo podawana jest duża liczba silnie adherujących bakterii probiotycznych. Szczepy bakterii stosowane w preparatach probiotycznych do stosowania dopochwowego powinny (według WHO/FAO) spełniać następujące kryteria:

- należeć do fizjologicznej flory bakteryjnej pochwy,
- mieć dokładnie określony gatunek oraz szczep,
- wykazywać powinowactwo do nabłonka pochwy,
- wykazywać działanie antagonistyczne w stosunku do bakterii patogennych,

■ wykazywać oporność na antybiotyki swoistą dla danego gatunku [2,3].

Znakomitym uzupełnieniem występujących na rynku polskim probiotyków dopochwowych jest dostępny od niedawna preparat o przedłużonym działaniu.

Z kolei zaletą zastosowania probiotycznego preparatu dostępnego jest kolonizacja odbytu i pochwy, czyli podwójna osłona, która obejmuje zarówno układ pokarmowy (ważne zwłaszcza przy doustnej antybiotykoterapii i nawracających zakażeniach), jak i pochwę. Takie rozwiązanie zapewnia długotrwałe działanie i blokadę migracji patogenów z odbytu (szczególnie *Candida spp.*), co jest istotne zwłaszcza w zapobieganiu nawrotom infekcji [12].

W literaturze przedmiotu pojawia się coraz więcej argumentów za stosowaniem probiotyków w tamponach miesięczkowych. W literaturze przedmiotu można odnaleźć badania wskazujące na to, że mikroflora pochwy ulega głębokim zmianom w czasie krwawienia miesięczkowego [1]. Zwiększenie ilości bakterii chorobotwórczych połączone z podwyższeniem pH w czasie miesiączki powoduje powstanie warunków korzystnych dla rozwoju infekcji pochwowych. Stwierdzono, że w trakcie trwania miesiączki (2.-4. dzień cyklu) i bezpośrednio po jej zakończeniu (7.-12. dzień cyklu) zwiększa się częstość występowania bakterii z gatunku *Gardnerella vaginalis*, oraz wzrasta średnia ilość jednostek tworzących kolonie [4]. Wykazano, że kobiety po miesiączce 2,5-krotnie częściej ($p < 0,001$) mają zmienioną florę bakteryjną pochwy w porównaniu z kobietami w innej fazie cyklu. Krwawienie miesięczkowe klasyfikuje się jako czynnik w podobnym stopniu zaburzający mikroflorę pochwy jak stosowanie antybiotyku. Z powyższych powodów nowoczesne strategie probiotyczne w ginekologii uwzględniają dopochwowe podawanie probiotyków podczas miesiączki. Optymalnym sposobem takiej aplikacji jest stosowanie tamponów menstruacyjnych nasyconych odpowiednimi probiotykami. Badanie z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane za pomocą placebo, potwierdziło skuteczność stosowania tamponów zawierających probiotyki ze szczepów *Lactobacillus gasseri* LN40, *Lactobacillus fermentum* LN99 oraz *Lactobacillus rhamnosus* LN113 po leczeniu antybiotykiem dopochwowym (klindamycyna). Wskaźniki wyleczenia waginozy bakteryjnej były wyższe w grupie kobiet stosujących probiotyki w tamponie po leczeniu antybiotykami w porównaniu z grupą placebo (kobiety stosujące tampony niezawierające probiotyków) [13].

Badania kliniczne sugerują, że stosowanie probiotyków zarówno doustnie, jak i dopochwowo może być skuteczne w profilaktyce i wspomaganiu leczenia asymptomaticznej i objawowej *Bacterial Vaginosis*. W badaniu dotyczącym stosowania *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 i *Lactobacillus reuteri* RC-14 u pacjentek z BV stwierdzono normalizację mikroflory pochwy w 81% przypadków w porównaniu z 50% kobiet otrzymującymi placebo [10,14,15].

Stosowanie probiotyków może być skutecznym wspomaganie klasycznej terapii bakteryjnej waginozy. Najbardziej efektywne wydaje się być podawanie wysokiej dawki (większej niż 10^7 CFU) niektórych szczepów z gatunku *Lactobacillus* – *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. brevis*. Wiele badań wskazuje, że podawanie probiotyków po leczeniu przyczynowym zapalenia sprzyja normalizacji mikroflory pochwy [16].

Wykazano wysoką skuteczność dopochwowego podawania bakterii probiotycznych ze szczepu *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 w normalizacji flory bakteryjnej pochwy u pacjentek po terapii antybiotykowej BV [17].

Nawrót waginozy bakteryjnej to istotny klinicznie problem, dotykający aż 30-40% pacjentek. Obniżenie ilości kolonii *Lactobacillus* w pochwie jest związane ze zwiększeniem ryzyka nawrotu infekcji. Wykazano, iż długoterminowe przyjmowanie probiotyków u pacjentek z nawracającymi zakażeniami zmniejsza ryzyko ponownego wystąpienia tej dysbakteriozy [11].

Za pomocą randomizowanego i kontrolowanego przy użyciu placebo badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazano, że zastosowanie preparatu dopochwowego zawierającego żywe bakterie kwasu mlekowego *Lactobacillus fermentum* 57 A, *Lactobacillus plantarum* 57 B, *Lactobacillus gasseri* 57 C skutkuje kolonizacją pochwy przez co najmniej jeden z tych szczepów, czemu towarzyszyło znamienne obniżenie pH pochwy oraz spadek wartości skali Nugenta [5].

Szereg badań wskazuje na korzystny wpływ stosowania probiotyków w zakażeniach grzybiczych pochwy. Z badań *in vitro* wynika, że szczepy *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 i *Lactobacillus fermentum* RC-14 są zdolne do hamowania wzrostu oraz przylegania *Candida albicans* do nabłonka pochwy. W badaniu Reid i wsp. w efekcie stosowania powyższych dwóch szczepów stwierdzono zmniejszenie całkowitej liczby drożdżaków w ekosystemie pochwy. Autorzy wiążą korzystne działanie probiotyków z hamowaniem wzrostu grzybów oraz zmniejszeniem penetracji drożdżaków z okolicy odbytu do pochwy. Dostępne badania sugerują także, że stosowanie szczepów *Lactobacilli* zarówno doustnie, jak i dopochwowo może powodować zmniejszenie ryzyka nawracających zakażeń grzybiczych [7].

Przedmiotem nielicznych przeprowadzonych dotychczas badań był związek pomiędzy ograniczeniem częstości infekcji pochwy w czasie ciąży w efekcie stosowania probiotyków a zmniejszeniem ryzyka porodu przedwczesnego [18]. *Bacterial vaginosis* jest czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego. Reid i wsp. przedstawili w 2003 roku potencjalny mechanizm, w którym szczepy *Lactobacilli* poprzez hamowanie rozwoju BV mogą powodować zmniejszenie ryzyka przedwczesnego odpływania płynu owodniowego oraz porodu przedwczesnego. Hoyme i Saling

w 2004 roku stwierdzili korzystny wpływ samooceny pH pochwy przez pacjentkę i wczesnego dopochwowego stosowania *Lactobacillus acidophilus* na zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego. Inni autorzy wykazali, że doustne podawanie szczepu *Lactobacillus jahnsonii* La1 jest skuteczną metodą zapobiegania i leczenia infekcji pochwy podczas ciąży i może korzystnie wpływać na zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego. W badaniu przeprowadzonym przez Colodner i wsp. podawanie jogurtu zawierającego *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* i *Bifidum longum* u pacjentek z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego zapobiegało nawrotom BV po leczeniu antybiotykami [7,8,19,20].

Głównymi patogenami powodującymi infekcje dróg rodnych w trakcie ciąży są *Escherichia coli* i *Streptococcus agalactiae*. Badania *in vitro* wskazują, że korzystne działanie probiotyków nie polega wyłącznie na produkcji specyficznych bakteriocynów działających bakteriobójczo w stosunku do *E. coli* i *S. agalactiae*, ale również na hamowaniu przylegania tych patogenów do nabłonka dróg moczowo-płciowych [4]. Inne prace wskazują, że włączenie do diety probiotyku w 81% zmniejsza ryzyko infekcji genitalnych u ciężarnych [21].

Zastosowanie probiotycznego preparatu dopochwowego zawierającego bakterie ze szczepu *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 u pacjentek z przedwczesnym odptywaniem płynu owodniowego przed 32. tygodniem ciąży, u których stosowano ampicillinę znacząco wydłużało czas trwania ciąży [22].

Wykazano korzystny wpływ terapii probiotykami na zmniejszenie częstości zakażeń układu moczowego. Reid i wsp. w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepią próbą stwierdzili, że dopochwowe podawanie (1x w tygodniu) *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 i *Lactobacillus fermentum* B-54 znacząco zmniejsza częstość infekcji dróg moczowych (z 6 na 1,6 epizodów w ciągu roku). W 2001 roku wykazano, że doustne podawanie *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 i *Lactobacillus fermentum* RC-14 jest skuteczną metodą obniżania ryzyka infekcji układu moczowego [14,23,24].

Niedawno opublikowane doniesienia wykazały korzystne działanie terapii probiotykowej na ryzyko zakażenia wirusem HIV. Uważa się, że infekcja BV może zwiększać podatność na zakażenie wirusem HIV. Nieliczne badania wskazują, że szczepy *Lactobacillii* mogą być naturalną barierą ochronną skierowaną przeciwko wirusowi, zarówno poprzez produkcję kwasów, śluzu, jak i specyficznych białek antywirusowych. Jednakże inni badacze uważają, że szczepy produkujące nadtlenek wodoru mogą aktywować HIV-1 i zwiększać produkcję wirionów, dlatego szczepy o takich właściwościach np. *L. crispatus* CTV05 nie powinny być stosowane u pacjentek o dużym ryzyku infekcji HIV [25,26].

Pierwsze badania nad wpływem suplementacji probiotycznej na matczyny metabolizm glukozy zostały przeprowadzone przez badaczy fińskich. W randomizowanym

badaniu analizowano wpływ poradnictwa dietetycznego połączonego ze stosowaniem probiotyków na wystąpienie cukrzycy ciążowej u pacjentek z BMI do 25. Odnotowano 64% znamiennej statystycznie spadek wystąpienia cukrzycy ciążowej w porównaniu do grupy kontrolnej. Użytko również znamienne statystycznie zmniejszenie poziomu glukozy we krwi, redukcję poziomu insuliny, wzrost insulinowrażliwości w porównaniu do grupy kontrolnej. W związku z tym, że elementem badania była również edukacja dietetyczna, nie można wnioskować, że wprowadzenie wyłącznie probiotyków przyniosłoby porównywalną korzyść. W tej samej grupie badawczej odnotowano spadek poziomu cholesterolu oraz poprawę profilu lipidowego po porodzie. U położnic z tej grupy zaobserwowano mniejszy obwód talii w porównaniu do grupy kontrolnej. Badacze fińscy prowadzili 10-letnią obserwację potomstwa matek otrzymujących *L. rhamnosus* w ostatnim miesiącu ciąży. Zaobserwowali spadek występowania otyłości u dzieci w okresie 4-letnim, jednak bez znaczącej różnicy w obserwacji 10-letniej [4].

Inne badanie prowadzone przez Barretta i współpracowników również potwierdza pozytywny wpływ włączenia probiotyków we wczesnej ciąży na zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy ciążowej [27].

Największym aktualnie prowadzonym badaniem analizującym wpływ probiotyków na wystąpienie cukrzycy ciążowej u kobiet z BMI powyżej 25 jest badanie SPRING prowadzone w Queensland. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo bierze udział 540 kobiet stosujących ten sam probiotyk zawierający *L. rhamnosus* GG i *Bifidobacterium lactis*. Dodatkowym mocnym punktem protokołu tego badania jest precyzyjny kwestionariusz dietetyczny zawierający pytania dotyczące spożywania produktów fermentacji mleka. Wyniki tej analizy będą opublikowane w roku 2016 [4].

Zaparcia są powszechnym problemem występującym podczas ciąży. Wykazano poprawę rytmu wypróżnień u ciężarnych przyjmujących preparat złożony z różnych szczepów bakteryjnych [4].

W nowoczesnej praktyce ginekologiczno-położniczej indywidualizowane strategie probiotyczne zyskują na znaczeniu. Nie ma już miejsca na zalecenia typu „proszę zastosować jakikolwiek probiotyk”. To położnik/ginekolog, a nie farmaceuta czy internet powinien decydować o wyborze preparatu. Należy zalecać naszym pacjentkom stosowanie preparatów spełniających dokładnie zdefiniowane m.in. przez WHO kryteria, spośród których najważniejsze to skuteczność udowodniona w badaniach o wysokim stopniu wiarygodności. W każdym przypadku „szyta na miarę” strategia probiotyczna musi mieć dokładnie sprecyzowany cel kliniczny, do realizacji którego należy dobierać preparaty o optymalnym składzie, drogę podawania probiotyków i czas/okres ich stosowania.

PIŚMIENICTWO

1. Danysz A. Trilac bakterie które leczą. Krotex-Poland, 3-4.
2. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1 2002; 1-11.
3. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 1-4 October, 1-34.
4. Griffin C. Probiotics in obstetrics and gynaecology Review article Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2015; 55: 201–209 DOI: 10.1111/ajo.12303.
5. Opinia Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotycząca stosowania preparatów inVag®, prOVag® i prOVag żel® w ginekologii i położnictwie Ginekol Pol. 2012, 83, 233-236.
6. Peterek J. Ekosystem pochwy. Med Wieku Rozwojowego 2002 VI, 3 Supp.1.
7. Famularo G., Pieluigi M., Coccia R. Microecology, bacterial vaginosis and probiotics: perspectives for bacteriotherapy. Med Hypoth 2001;56:421-30.
8. Reid G., Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1202-8.
9. Reid G., Charbonneau D., Erb J. 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; 35:131-4.
10. Reid G., Bauerman D., Heinemann C., Bruce A. Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. FEMS Immunol Med Microbiol 2001; 32:37-41.
11. Stapleton A., Au-Yeung M., Hooton T., Fredricks D., Roberts P., Czaja Ch., Yarova-Yarova Y., Fiedler T., Cox M., Stamm W. Randomized, Placebo-controlled Phase 2 Trial of a *Lactobacillus crispatus* Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection CID 2011;52 (15 May).
12. Petricevic L., Domig K.J., Nierscher F.J., Krondorfer I., Janitschek C., Kneifel W., Kiss H. Characterisation of the oral, vaginal and rectal *Lactobacillus* flora in healthy pregnant and postmenopausal women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012; 160:93-9.
13. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania probiotyku w tamponie *ellen*® Ginekol Pol. 2012, 83, 633-638.
14. Reid G., Bruce A.W., Fraser N., Heinemann C., Owen J., Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. FEMS Immunol Med Microbiol 2001; 30:49-52.
15. Reid G., Jass J., Sebuly M.T., et al. Potential uses of probiotics in clinical practice. Clin Microbiol Rev 2003; 16: 658-72.
16. Mastromarino P., Vitali B., Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics NEW MICROBIOLOGICA, 36, 229-238, 2013.
17. Petricevic L., Witt A. The role of *Lactobacillus casei* rhamnosus Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. BJOG. 2008; 115:1369-74.
18. Nishijima K., Shukunami K., Kotsuji F. Probiotics affects vaginal flora in pregnant women, suggesting the possibility of preventing preterm labor. J Clin Gastroenterol 2005; 39:447-8.
19. Hoyme U.B., Saling E. Efficient prematurity prevention is possible by pH self-measurement and immediate therapy of threatening ascending infection. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 115:148-53.
20. Nachum Z., Colodner R., Salim R., Gabarin D., Batino S., Shalev E. Probiotic yogurt for the prevention of bacterial vaginosis recurrence in pregnant women at risk for preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2005; 193, S195.
21. Othman M., Alfirevic Z., Neilson J.P. Probiotics for preventing preterm labour (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD005941. DOI: 10.1002/14 651 858.CD005941.pub2.
22. Kavak S.B., Kavak E., Ilhan R., Atilgan R., Arat O., Deveci U., Sapmaz E. The efficacy of ampicillin and *Lactobacillus casei* rhamnosus in the active management of preterm premature rupture of membranes remote from term. Drug Des Devel Ther. 2014; 8:1169-73.
23. Reid G., Bruce A.W. Selection of *Lactobacillus* strains for urogenital probiotic applications. J Infect Dis 2001; 183: 77-80.
24. Hoel C.E., Altwein J.E. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology. Europ Urol 2005; 47:288-296.
25. Reid G., Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. Microb Infect 2002; 4:319-324.
26. Anukam K., Osazuwa E., Ahonkhai I., Ngwu M., Osemene G., Bruce A.W., et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind placebo controlled trial. Microb Infect 2006; 8:1450-1454.
27. Barrett H.L., Dekker Nitert M., Conwell L.S., Callaway L.K. Probiotics for preventing gestational diabetes (Review) Issue 2. Art. No.: CD009951. DOI: 10.1002/14 651 858.CD009951.pub2.

**dr n. med Ewa Woźniakowska, lek Karolina Piecak,
prof. dr n. med Tomasz Paszkowski**

III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie