

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Іванова С.А., Коньков Д.Г., Яковлева О.О.

**Мікробіоценоз жінки,
його метаболічна
активність та адекватна
корекція пробіотиками**

(навчальний посібник для інтернів та лікарів)

Вінниця - 2022

ВВЕДЕННЯ

Динамічний та інтенсивний розвиток отримала нова галузь фармакогеноміки – фармакомікробіоміка. Її основна ціль – це вивчення взаємодії мікробіому і застосовуваних препаратів. Визначено, що, крім антибіотиків, ще ряд фармакологічних препаратів негативно впливає на мікробіотоп, порушуючи стан здоров'я пацієнта, при цьому знижуючи ефективність лікування основного захворювання.

Медична мікробіологія вивчає взаємовідношення людини зі світом мікробів. По ступеню небезпеки для організму мікроби розподіляються на непатогенні, патогенні та умовнопатогенні. Умовна хвороботворність відображає залежність від додаткових факторів – порушенням колонізаційної резистентності, зміною імунологічних реакцій та ін. Мікроорганізми, які приймають участь в розвитку патологій отримали назву «опортуністичні» від англ. «opportunistic» - підходяща (зручна) нагода, можливість. Опортуністична – це вторинна інфекція або інфекційне ускладнення, яке виникає в мікробіоті вагіни, кишківника, шкіри та ін. під впливом негативних факторів.

Організм жінки та її вагінальний мікробіом знаходяться в стані відносної гармонії, яка може варіюватися від еубіоза до дисбіоза.

Порушення мікробіому або кишківника, або вагіни неможливо розглядати як монопроцес. Мікробіота та організм людини – це єдина система, яка має дуже складну організацію.

Спільний геном мікробіоти організму людини включає понад 3 млн генів, це велика кількість родів (понад 1800) та видів бактерій (приблизно 30 000). Лише п'яту частину бактерій можна вирощувати на поживних середовищах (культуральне дослідження), інші відносяться до групи некультивованих мікроорганізмів.

Розвиток досліджень вагінального мікробіому починався з мікроскопічного та бактеріологічного методів, отримання мікроорганізма і визначення його значення в розвитку захворювання.

Новою віхою розвитку досліджень по вивченню мікробіоти стало повногеномне чи метагеномне сквенування, яке дозволяє ідентифікувати не тільки бактерії, але й віруси, найпростіші, гриби. Як правило, усі, засновані на секвенуванні, методики в значній мірі залежать від методу виділення ДНК із біоматеріала, що часто є основним джерелом технічних варіацій

результатів. Для вивчення екосистеми вагіни використовують новітні підходи, такі як метатранскриптоміка, метаболоміка, метапротеоміка та ін.

Однак, вимоги клініки змусили повернутися до класичного методу досліджень – культурального, що дозволяє охарактеризувати окремі види бактерій, грибів.

Основні функції вагінальної мікробіоти – підтримка цілісності слизових оболонок, захист від патогенів (колонізаційна резистентність), видалення і нейтралізація токсинів, моделювання імунного захисту та ін.

Механізм розвитку змін у вагінальному мікробіотопі є доволі складним. Принципову роль відіграє склад власного мікробіому, його метаболічна та функціональна властивість.

Зміст

Розділ 1. Мікрофлора вагіни, її функції та значення.....	4
1.1. Особливості мікрофлори за віком.....	4
1.2. Вплив лактобактерій на слизову оболонку піхви.....	11
1.3. Взаємодія мікробіоти з імунною системою.....	14
Розділ 2. Дисбіотичні порушення нормального складу мікрофлори піхви.....	17
2.1. Оцінка стану мікрофлори піхви.....	17
2.2. Зміни екосистеми вагіни.....	22
Розділ 3. Мікробіологічні критерії оцінки стану вагіни.....	26
3.1. Забір матеріалу для мікробіологічних досліджень.....	30
3.2. Мікробіологічна та лабораторна діагностика фази розвитку дисбіозу....	33
3.3. Мікробіологічні критерії діагностики дисбіозу вагіни.....	37
Розділ 4. Загальні принципи застосування пробіотиків в акушерстві та гінекології	42
4.1. Вимоги до пробіотиків за міжнародними рекомендаціями.....	42
4.2. Ризики побічних реакцій пробіотиків.....	46
4.3. Основні підходи до лікування дисбіозу вагіни.....	49
Заключення.....	60
Висновки.....	61
Література.....	62

РОЗДІЛ 1.

МІКРОФЛОРА ВАГІНИ, ЇЇ ФУНКЦІЇ ТА ЗНАЧЕННЯ

Нормальна мікрофлора – це сукупність мікробіоценозів, що займають свої екологічні ніші на шкірі, слизових оболонках організму людини і супроводжують людину протягом всього життя. Мікроорганізми, що представляють мікробіоту, складаються між собою в різноманітних взаємовідносинах (нейтралізма, конкуренції, мутуалізму, коменсалізма, синергізму, паразитизму та ін.). Зміна чисельності того чи іншого виду мікроорганізмів в певному біотопі, або виникнення невластивого даному місцю проживання виду, служить сигналом для адаптаційних або інших змін у відповідному мікробіотопі.

Особливістю нормальної мікрофлори статевих шляхів жінок – є різноманіття її видового складу, обумовленого облігатними і факультативними анаеробами і, в значно меншій мірі, аеробними і мікроаерофільними мікроорганізмами.

1.1. Особливості мікрофлори за віком

Становлення мікрофлори статевих шляхів у різні періоди життя жінки неоднаково (варіює в широких межах) і відображає вплив комплексу чинників внутрішнього і зовнішнього середовища. Під час вагітності, що протікає без патології, плід стерильний. Перед народженням і в ранньому післяпологовому періоді слизова оболонка піхви дівчинки знаходиться під переважним впливом естрогену і прогестерону плацентарного походження, складається з 3-4 шарів плоского епітелію проміжного типу. Епітеліальні клітини багаті глікогеном, що є поживним середовищем для молочнокислих бактерій.

Піхву новонародженої дівчинки колонізують аеробні і факультативно-анаеробні мікроорганізми. Через кілька днів, після народження дівчинки, епітелій, що вистилає піхву, накопичує глікоген – ідеальний субстрат для розмноження лактобактерій, який формує мікрофлору піхви. У разі народження за допомогою кесаревого розтину склад мікробів, що колонізують організм новонародженої, суттєво інший (залишається дефіцит лактобацил, ентеробактерій, дифтероїдів). Лактобактерії розщеплюють глікоген клітин епітелію піхви з утворенням молочної кислоти, що призводить до зрушення рН піхвового середовища в

кислу сторону (до 3,8 - 4,5), це обмежує зростання і розмноження бактерій, чутливих до кислого середовища. Біфідобактерії захищають слизову оболонку макроорганізма від токсинів, перешкоджають розпаду секреторного IgA, стимулюють утворення інтерферону, накопичення лізоциму та ін. Через три тижні після народження у дівчаток відбувається повне руйнування материнських естрогенів. В цей час епітелій піхви тонкий і легко піддається впливу, він представлений тільки базальними і парабазальними клітинами. Вміст глікогену в ньому зменшено, що призводить до зниження кількості представників нормальної мікрофлори, перш за все, лактобактерій, а також до зниження рівня органічних кислот, які продукуються ними. Зменшення рівня органічних кислот призводить до підвищення рН піхвового середовища від 3,8 - 4,5 до 7,0-8,0, що дає можливість колонізувати вагіну алкофільними мікроорганізмами.

Для другого місяця життя і перебігу всього пубертатного періоду, аж до активації оваріальної функції, характерне зниження загальної кількості мікроорганізмів в піхві. Найбільш часто в якості представників аеробного і факультативно анаеробної мікрофлори присутні епідермальні і сапрофітні стафілококи, ентерококи, діфтероїди, рідше – кишкова паличка і ентеробактерії, в деяких випадках біфідобактерії і лактобактерії; у здорових дівчаток до складу ендогенної мікрофлори можуть входити бактерії з гемолітичними властивостями (загальна кількість мікроорганізмів $1 \cdot 10^2 - 1 \cdot 10^5$ КУО/мл).

Мікрофлора піхви дівчаток **препубертатного віку** (9-12 років) аж до менархе багата факультативно анаеробними і мікроаерофільними мікроорганізмами: присутні лактобактерії, молочнокислі стрептококи та ін. У цей період мікробіоценоз піхви відносно стабільний. У період активації оваріальної функції організм дівчини синтезує ендогенні естрогени, під дією яких клітини епітелію піхви накопичують глікоген, що призводить до формування естроген-стимулюючого епітелію піхви, збільшенню кількості рецепторних ділянок для адгезії лактобактерій, до потовщення епітеліального шару. З цього моменту лактобактерії є домінуючими мікроорганізмами мікрофлори піхви, і в подальшому вони збережуть цей свій статус протягом усього репродуктивного періоду.

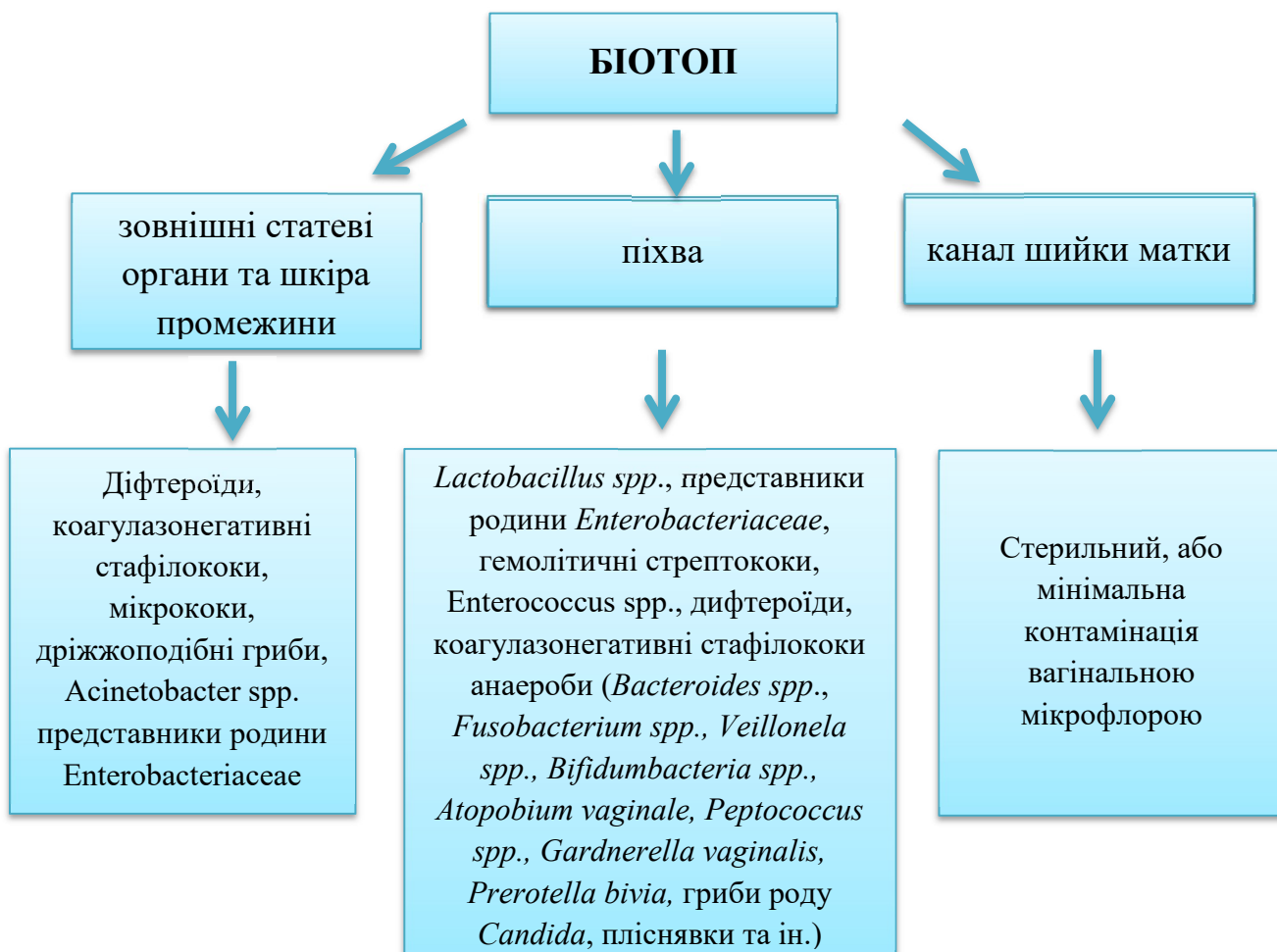
Метаболізм лактобактерій сприяє стабільному зрушенню рН середовища піхви в кислий бік до 3,8 - 4,5, у вагінальному середовищі зростає окисно-відновний потенціал, що створює несприятливі умови для росту і розмноження алкалофільних мікроорганізмів. Мікрофлора піхви цього періоду схильна до циклічних змін і представлена домінуючим пулом

H₂O₂, що продукують лактобактерії. Загальне мікробне число становить 10⁶ – 10⁸ КУО/мл, кількісно анаероби (до 95-97%) значно переважають над аеробами.

Пубертатний, або підлітковий період (до 15 років) характеризує ритмічна фізіологічна гіпертрансудація у вигляді слизових виділень. Збільшено кількість епітеліальних шарів, а кольпоцитологічна картина наближена до такої у дорослої жінки.

Мікробіоценоз піхви у жінок **репродуктивного віку** в нормі складається з мікроорганізмів, які постійно живуть в цій екологічній ніші. Індогенна мікрофлора перевершує за чисельністю популяції випадкову, представництво бактеріальних фенотипів стабільно, що узагальнено нами (мал. 1, табл. 2, табл. 3).

Мікроорганізми, які представляють нормальну мікрофлору репродуктивної системи жінки



Мал. 1. Нормальна мікрофлора репродуктивної системи жінки

Таблиця 2

Загальна характеристика деяких мікроорганізмів, присутніх у піхві і здатних приймати участь в розвитку дисбіозу

1. Мікроаерофільні бактерії:	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Atopobium vaginale</i> • <i>Gardnerella vaginalis</i> (при бактеріальному вагінозі домінують в піхві) 	
2. Облігатно анаеробні бактерії:	
Грампозитивні	Грамнегативні
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Clostridium spp</i> • <i>Propionbacterium acnes</i> • <i>Mobiluncus spp</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteroides spp</i> • <i>Prevotella spp</i> • <i>Porphyromonas spp</i>
3. Факультативно-анаеробні бактерії:	
Грампозитивні	Грамнегативні
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Corynebacterium spp</i> • <i>Staphylococcus spp</i> • <i>Streptococcus spp</i> • <i>Enterococcus faecalis</i> • <i>Enterococcus faecium</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella spp</i> • <i>Escherichia spp</i> • <i>Enterobacter spp</i> • <i>Proteus spp</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
4. Грибкова флора:	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida spp</i> • Пліснявки (пеніциліум, мукор, аспергіли) 	

Таблиця 3

Мікроорганізми, які найбільш часто є збудниками інфекційно-запальних захворювань нижнього відділу жіночої статеві системи

1. Віруси:
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Herpes simplex virus</i> • <i>Human papilloma</i>
2. Бактерії:
<p>а) внутрішньоклітинні паразити</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Clamidia trachomatis</i> • <i>Ureaplasma urealyticum</i> • <i>Mycoplasma hominis</i> • <i>Mycoplasma genitalium</i> <p>б) збудники венеричних захворювань</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Neisseria gonorrhoeae</i> • <i>Treponema pallidum</i>
3. Найпростіші:
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Trichomonas vaginalis</i>

Репродуктивний період. Представниками нормальної мікрофлори піхви у жінок репродуктивного віку, крім лактобацил, є анаеробні грамнегативні палички роду *Fusobacterium* і грамнегативні коки роду *Veillonella*. Серед транзиторних мікроорганізмів піхви частіше за інших вдається виділити коагулазонегативні стафілококи і, в першу чергу, *Staphylococcus epidermidis*. Крім того, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mycoplasma hominis* присутня в помірній кількості. В меншій кількості зустрічаються *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Eubacterium spp.* Порівняно рідко (менш ніж у 10% обстежених) виявляють *Clostridium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*, *E. coli* та інші коліформні бактерії.

Загальна чисельність транзиторних мікроорганізмів в нормі не перевищує 3-5% від всього пулу мікроорганізмів біоценозу. У здорових жінок репродуктивного віку загальна кількість мікроорганізмів досягає 40 і більше видів лактобацил, що складають 95-98% біотопу.

Лактобацили піхви відносяться до естрогензалежних мікроорганізмів. Адгезуючись на епітеліальних клітинах вагіни, лактобактерії беруть участь в ферментативному розщепленні глікогену, продукуючи молочну кислоту (знижує рівень рН до 4,0 - 4,5), виділяючи перекис водню та ін. протимікробні речовини. Низький рівень рН забезпечує найбільш сприятливі умови для життєдіяльності лактобацил і перешкоджає розмноженню ацидофобних бактерій. При цьому виникає редокс-потенціал тканин, є висока концентрація коротких ланцюгових жирних кислот, низька концентрація вільного кисню, що складає умови для відносного анаеробіозу.

При цій унікальній ситуації обмежується зростання супутніх лактобактеріям численних видів мікроорганізмів, створюються умови, які не сумісні з існуванням інших бактерій. Серед умовно-патогенних мікроорганізмів частіше за інших визначаються коагулазнегативні стафілококи (*S. epidermidis*), *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Mycoplasma hominis* і звичайно облігатні анаероби (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* і інші). Зустрічаються, але в меншій кількості, мікрококи, пропіонбактерії, вейлонелли, еубактерії, часто виділяють асоціації двох, трьох і більше видів мікроорганізмів (*E. coli* і коліформні бактерії, в поєднанні *Actinomyces spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *S. aureus*, *Mycoplasma fermentaus*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp* і ін.)

Вагітність

Як було вказано вище, при фізіологічних умовах у вагінальному мікробіомі поза вагітності переважають представники облигатної мікрофлори - *Lactobacillus* [Cao B. et. al., 2014], включаючи *Lactobacillus iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* або *L. jensenii*, а також анаеробні бактеріальні спільноти, такі як *Prevotella*, *Dialister*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Fingoldiata Mobiluncus* [Amir M. et. al., 2020]. При тому, що механізми захисних властивостей облигатної мікрофлори піхви пов'язані із блокуванням рецепторів адгезії для сторонніх мікроорганізмів; конкуренцією із екзогенної інфекцією за харчові субстанції; стимуляцією рухливості епітелію слизового шару піхви і процесу його оновлення; продукцією жирних кислот, перекисів та бактеріоцидів; індукцією імунної відповіді по відношенню до патогенних мікроорганізмів; продукцією стимуляторів імуногенезу, активаторів фагоцитарної й ферментативної активності. Домінування *Lactobacillus crispatus* асоційоване з високою часткою лактофлори та низькою кількістю умовно-патогенних мікроорганізмів в мікробіоцинозі піхви, що дозволяє розглядати переважання даного виду як сприятливий фон для підтримки нормоцинозу. У пацієток з вираженими дисбіотичними порушеннями, як правило, єдиним детектуємим видом лактобацил є *Lactobacillus iners* [Коньков Д. Г., 2020].

Вагінальний мікробіом зазнає змін під час вагітності, що характеризується зменшенням різноманіття у вагітних жінок у порівнянні з невагітними, з домінуванням видів *Lactobacillus*, *Clostridiales*, *Bacteroidales* та *Actinomycetales*. Відповідно до цих висновків, Romero та його колеги також спостерігали домінування видів *Lactobacillus* під час вагітності, припускаючи, що вагінальний мікробіом відносно стабільніший під час вагітності, ніж у невагітних жінок [Romero R. et. al., 2014]. Факторами, що сприяють стабільності мікрофлори піхви при вагітності, можуть бути відсутність циклічних гормональних флуктуацій, менструальних кровотеч, а також зниження сексуальної активності [Ailamazian E.K., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M., 2016].

Клінічно аномальні зміни вагінальної флори пов'язані із ризиком розвитку передчасних пологів та асоційованих із ними неонатальними ускладненнями. Наприклад, *Gardnerella vaginalis* пов'язана з підвищеним ризиком передчасних пологів, оскільки зменшується частота синтезу лактобактерій [Callahan B.J. et. al., 2017], тоді як дані проекту Human Microbiome Project (НМР) вказують на меншу кількість вагінального *Lactobacillus crispatus* у випадках передчасних пологів [Fettweis J.M. et. al.,

2019]. Проте, на відміну від наведеного вище, дослідження, проведене Stout та колегами, не змогло виявити жодних унікальних таксонів, пов'язаних із передчасними пологами, але спостерігало зменшення мікробної різноманітності та кількості у недоношених малюків [Stout, M.J. et. al., 2017]. Асоційовані з бактеріальним вагінозом бактерії можуть синтезувати ферменти лізису, такі як сIALідаза та муциназа, що можуть послаблювати захисну властивість цервікального слизу й сприяти бактеріальній інвазії верхніх відділів генітального тракту [Ailamazian E.K., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M., 2016].

Проте, той факт, що дуже багато вагітних жінок з бактеріальним вагінозом благополучно виношують здорову дитину, свідчить про те, що певні фактори материнського організму здатні контролювати ці процеси. Було показано, що генетична схильність до надмірних імунних реакцій (детермінуєма поліморфізмами в гені TNF- α) у поєднанні з бактеріальним вагінозом асоційована з набагато більш високим ризиком передчасних пологів, ніж присутність даного генотипу або наявність даного синдрому окремо. Вважають, що в майбутньому ідентифікація і кількісна оцінка факторів імунної відповіді, можливо, будуть застосовуватися для виявлення тих жінок з бактеріальним вагінозом, у яких ризик несприятливих наслідків вагітності підвищений [Ailamazian E.K., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M., 2016].

Причина низького різноманіття вагінального мікробіома під час вагітності залишається в основному незрозумілою, але деякі припускають, що це може бути, частково, через підвищення рівня прогестерону, хоріонічного гонадотропіну та естрогену [MacIntyre D.A. et. al., 2015]. Домінування видів *Lactobacillus* у вагінальному мікробіомі та, як наслідок, збільшення кислотності можуть забезпечити захист від інфекцій сечовивідних шляхів під час вагітності.

Пренатальний вплив вагінальної мікрофлори на здоров'я новонароджених досі чітко не зрозумілий, але дисбіоз матері під час вагітності був пов'язаний з низкою ускладнень вагітності, включаючи преєклампсію, плацентарну дисфункцію та діабет вагітних [Amir M. et al., 2020]. Дисбіоз матері також може мати довгострокові наслідки для здоров'я потомства, використання антибіотиків під час вагітності було пов'язано з розвитком метаболічних та алергічних розладів пізніше в дитячому віці, включаючи ожиріння та астму у немовлят [Alhasan MM et al, 2020; Isaevska E, et al., 2020; Lamont RF, Møller Luef B, Stener Jørgensen J., 2020]. Більше того, опубліковане дослідження продемонструвало, що зміна мікробного складу під час вагітності за допомогою лікування пробіотиками запобігало розвитку

ожиріння як у матерів, так і у нащадків [Paul H. et al., 2016], в той час як в іншому дослідженні спостерігалось, що введення пробіотиків під час вагітності змінювало експресію платоподібних (toll-like) рецепторів (TLR) в плаценті та в меконії немовлят [Rautava S. et al., 2012].

Аномальна вагінальна флора також була пов'язана з розвитком малої маси тіла при народженні. Мета-аналіз 2015 року представляє декілька досліджень, які пов'язували колонізацію піхви *U. urealyticum* або *M. hominis*, а також бактеріальний вагіноз із низькою масою тіла немовлят при народженні [Vedmedovska N.; Rezeberga, D.; Donder, G.G.G., 2015]. Автори постулюють: висхідні статеві інфекції можуть призвести до внутрішньоутробного запалення та пошкодження трофобласту, що ймовірно було асоційовано із розвитком дисфункції плаценти та порушенням росту плода.

1.2. Вплив лактобактерій на слизову оболонку піхви

Серед умовно-патогенних мікроорганізмів виявляють непатогенні грампозитивні палички роду *Corynebacterium* і коагулазонегативні стафілококи, ці мікроорганізми мають здатність виробляти каталазу, що допомагає виживанню цих мікроорганізмів в створеному лактобацилами перекисному середовищі. Серед облигатноанаеробних бактерій значення має група *Bacteroides - Prevotella*, яка відіграє роль етіологічних агентів при запальних захворюваннях геніталій. Підвищена кількість бактероїдів fragilis-групи говорить про патологію піхви. У верхніх відділах піхви домінують лактобактерії та біфідобактерії. У цервікальному каналі присутні епідермальні стафілококи, пептострептококи і діфтероїди.

Мікрофлора піхви в репродуктивному віці схильна до циклічних коливань в залежності від фаз менструального циклу. У перші дні циклу збільшується рН середовища піхви до 5,0 - 6,0. Це пов'язано з попаданням в піхву великої кількості числа дегенерованих клітин ендометрія і елементів крові. На цьому тлі зменшено загальну кількість лактобацил і збільшена чисельність факультативних і облигатних анаеробних бактерій, за рахунок чого збережено мікробну рівновагу. По закінченню менструації вагінальний біотоп швидко повертається до вихідного стану. Популяція лактобацил швидко відновлюється і досягає максимального рівня в середині секреторної фази, коли вміст глікогену в епітелії піхви є найбільшим. Цей процес супроводжує збільшення вмісту молочної кислоти і зниження рН до 3,8 - 4,5. У другій фазі менструального циклу домінують лактобацили, а кількість облигатних анаеробів і коліформних бактерій знижено.

ВІКОВІ ЗМІНИ. Бактеріальна мікрофлора, що розташована на слизовій оболонці, виконує антагоністичну роль, перешкоджаючи інвазії патогенів (колонізаційна резистентність). Прогресуючий дефіцит естрогенів, обумовлений виснаженням яєчників, викликає розвиток вікових атрофічних змін слизової оболонки сечостатевого тракту. Піхвова атрофія приводить до зниження вмісту глікогену в епітелії піхви, зменшенню колонізації лактобацилами і відсутності молочної кислоти. Як і в підлітковому періоді, в клімактерії відбувається збільшення рН піхвового середовища від 5,5 до 7,5. Піхву і нижні сечові шляхи колонізують грамнегативні факультативноанаеробні види родини ентеробактерій, в основному кишкова паличка, і типові представники мікрофлори шкірних покривів (коки).

Методи молекулярної біології, які швидко розвиваються, дозволяють уточнити механізми дії лактобактерій на організм жінки, насамперед в забезпеченні колонізаційної резистентності вагіни та інгібуванні умовно-патогенної мікрофлори. До розуміння таких механізмів антагоністичної дії лактобактерій відносять:

- конкуренція з умовно-патогенними мікроорганізмами за поживні речовини
 - наявність рецепторів адгезії
 - продукування антагоністично активних речовин
 - стимулювання захисних систем хазяїна
 - елімінація патогенів
 - елімінація токсинів та інших речовин із організму.

Заселяючи слизову оболонку геніталій, лактобактерії беруть участь в формуванні екологічного бар'єру і забезпечують колонізаційну резистентність слизових.

Природною формою існування будь-яких мікроорганізмів є іммобілізований стан у вигляді фіксованих мікроколоній, що досягається шляхом адгезії мікробів до слизових оболонок [Швець О.В., 2020].

Сьогодні добре вивчена природа речовин-адгезинів в різних мікроорганізмів, маючих спорідненість до певних рецепторів на слизових поверхнях. В сучасних уявленнях цитоадгезія розглядається як початковий етап в патогенезі захворювання, викликаного патогенними або умовно-патогенними мікроорганізмами, але і як загальнобіологічна властивість, за допомогою якої мікроорганізми колонізують слизові оболонки.

Роль адгезинів в різних мікроорганізмів виконують поверхнево розміщені структури клітин: фімбрії, пілі, капсульні антигени, білкової або полісахаридної природи, фосфоліпіди та ін.

Процес адгезії та колонізації органів (тканин) залежить від деяких моментів:

1. Стану поверхневих структур бактерій, які містять лектини, медіатори адгезії
2. Біологічно активних сполучень, утворених клітинами та органами хазяїна. *Lactobacillus fermentum* виділяє активний компонент – протеїн з високою антиадгезійною активністю, який інгібує адгезію ряду умовно-патогенних бактерій (наприклад, *Enterococcus faecalis*).
3. Структури слизової оболонки впливають на десквамацію епітеліальних клітин, складу та кількості муцину, метаболізму мукозного епітелію, глікогену вагінального епітелію та ін.
4. Імунних механізмів, а саме вмісту секреторних імуноглобулінів, насамперед IgA (sIgA).
5. Макрофагів, комплементу, лізоциму, лактоферрину та ін. бактерицидних субстанцій.

При несприятливих умовах проживання мікробіоти адгезивність асоціантів може значно знижуватися, що зумовлено витісненням їх мікроорганізмами з більш вираженою активністю.

Антагоністична дія лактобактерій також пов'язана з утворенням біологічно активних речовин з широким спектром антимікробної дії по відношенню до багатьох патогенів.

Лактобактерії виділяють антибіотикоподібні субстанції: *гельветицин*, *лактобrevин*, *булгарицин*, *лактоцини B, F, I, M*, *плантарицин*, які інгібують ріст та розмноження патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів при нейтральному та низькому рН середовища. Широкий спектр антимікробної активності має ацидоцин.

Крім антибіотикоподібних речовин, пробіотичні бактерії в процесі життєдіяльності утворюють і інші речовини з антибактеріальною активністю, зокрема, активний дезінфектант, як перекис водню і фермент лізоцим, руйнуючий клітинні стінки грам-позитивних бактерій.

Використання пробіотиків при вагінозах попереджає опосередковане цитокінами пошкодження слизової оболонки вагіни (деякі штами лактобацил секретують пептиди, які перешкоджають цитокіндукованому апоптозу клітин). Пробіотики приймають активну участь в закритті бактерійних рецепторних ділянок; продукції і секреції антимікробних речовин, конкурентному виснаженні поживних речовин та ін.

Пробіотики мають дію на імунну систему через toll-подібні рецептори (TLR). Через TLR здійснюється регуляція кластерів диференціації (CD80, CD83, CD86). Пробіотики при взаємодії з TLR можуть посилювати імунну відповідь або індукувати режим толерантності [Baldwin E.A., Walter-Antonio M., 2015].

Вивчаючи імуномодулюючу дію лактобактерій, Бондаренко В.М. (1998), ще раніше встановив: взаємодія лактобактерій з макрофагом є стимулом для продукування ІЛ-10 і ІЛ-12. Встановлена залежність рівня продукування інтерлейкінів від концентрації та виду бактерій.

Одним із механізмів протизапальної дії лактобактерій є посилення трофічних і проліферативних реакцій епітеліальних клітин.

Не дивлячись на складну організацію і досконалість захисних механізмів слизових оболонок, бактеріальні та вірусні патогени нерідко успішно долають усі бар'єри, проникаючи у внутрішнє середовище організму і викликаючи захворювання. Цьому можуть сприяти різні внутрішні та зовнішні фактори, які здійснюють негативний вплив на слизову оболонку вагіни. Важливим фактором є ослаблення захисних сил організму хронічними супутніми хворобами.

Подолання бар'єру імунного захисту слизових оболонок пов'язано з постійною адаптацією патогену до дії захисних сил організму хазяїна і зі змогою комбінованої атаки слизової оболонки різними патогенами (віруси, бактерії, гриби, найпростіші). З цієї точки зору, особливий інтерес представляє порушення захисних механізмів при одночасній дії вірусних та бактеріальних патогенів.

1.3. Взаємодія мікробіоти з імунною системою

Однією із функцій нормальної мікрофлори є неспецифічна стимуляція імунної системи, а відсутність нормального мікробного ценозу викликає численні порушення імунної відповіді. Нормальна мікрофлора надає постійне антигенне «роздратування» імунної системи, і викликає утворення

нормальних антитіл в низьких титрах. Секреторні імуноглобуліни (sIgA) знаходяться на поверхні слизової оболонки піхви, становлять основу місцевої несприятливості і перешкоджають патогенам проникати в глибокі шари тканин. Останні не лише блокують адгезію мікроорганізмів до епітеліальних клітин бар'єру, але й нейтралізують їх біологічну активність. Особливе значення надається дефензінам – мультифункціональним катіонним пептидам, які руйнують бактерії [Абатуров О.Е., 2019].

Однак, ряд мікроорганізмів, які отримали можливість активно розмножуватися при розвитку дисбіоза, виявляють негативну дію на функції імунної системи піхви (табл. 4).

Таблиця 4

Дія факторів агресії мікроорганізмів на деякі функції імунної системи вагіни

Мікроорганізми	Функції імунної системи
Мікоплазми	<ul style="list-style-type: none"> - протеази, руйнуючі sIgA - пошкодження поверхні фагоцитів, порушення фагоцитозу
Мобілуноккулус	<ul style="list-style-type: none"> - інгібує функціональну активність полінуклеарних фагоцитів
Гарднерели	<ul style="list-style-type: none"> - продукують гемолізін, який є лейкотоксичним фактором - сукцинат – інгібує хемотоксичну активність лейкоцитів та їх фагоцитарну активність
Бактероїди	<ul style="list-style-type: none"> - інгібують хемотаксис лейкоцитів (мають капсулу) - ферменти протеїнази, які руйнують секреторні імуноглобуліни (sIgA)
Стафілококи (патогенні)	<ul style="list-style-type: none"> - продукують гемолізини - гемолізини руйнують еритроцити - перешкоджають фагоцитозу - білок А зв'язує Fc фрагмент IgG - лейкоцидини руйнують лейкоцити
Клебсієли	<ul style="list-style-type: none"> - інгібує функціональну активність полінуклеарних фагоцитів - капсула перешкоджає фагоцитозу, дії бактерицидних факторів в сироватці крові, активації компонентів комплементу
Гриби рода Кандіда	<ul style="list-style-type: none"> - фосфоліпази і кислі фосфатази блокують розвиток реакцій місцевого імунітету - ферменти, руйнуючі sIgA

***Примітка.** Кандидозний вульвовагініт зустрічається серед жінок, які приймають внутрішньо-маткові контрацептиви, або які знаходяться на останньому триместрі вагітності – стан обумовлений опосередкованим імунодепресивним впливом високих концентрацій прогестерону і фактора пов'язаного з α -глобуліном сироватки.

Отже, представлений нами спектр мікроорганізмів, активно колонізуючих вагіну (табл. 4), негативно впливає, пригнічуючи та порушуючи функції місцевого та загального імунітету, через продукцію активних метаболітів.

Імунологічні аспекти вагінальної екології включають в себе стан гуморального і клітинного ланок імунітету. Вважається, що наявність відповідних імуноглобулінів в вагінальному секреті може слугувати перешкодою прикріплення бактерій і вірусів до мембран клітин епітелія, активуючи каскад комплементу у винищенні чутливих мікроорганізмів і активізує поглинання мікроорганізмів фагоцитами.

Вміст імуноглобулінів може значно варіювати в залежності від дня менструального циклу і характеру патології. Клітинний імунітет представлений Т-лімфоцитами. Велике значення відводиться антигенпродукуючим клітинам. Специфічна Т-клітинна відповідь має місце або у вигляді хелперної відповіді Th-1 або Th-2, в залежності від характеру продукуючих цитокінів або від активованої гілки ІС.

Функція Th-1 клітин активується інтерлейкіном 12 (IL-12) і направлена на продукцію IL-2 і γ -інтерферона, інгібуючих синтез антитіл.

Th-2 клітини активуються ІЛ-4 і продукують інтерлейкіни, які стимулюють гуморальну імунну відповідь, інгібуючи клітинну імунну відповідь.

Відповідь локальних імунних показників залежить від індивідуальних особливостей жінки [Cauci S. та ін., 2002]. Так, жінки, маючи фенотип HZA-DR2 мають більше виражений характер вироблення антитіл, ніж інші жінки. Характерну особливість генів мають деякі жінки з високою активністю прозапального цитокину IL-1 і здатністю запобігати колонізацію вагіни *U.urealiticum*. Сам по собі статевий контакт також впливає на імунний статус вагіни. Сперма провокує викид IL-10 і інгібує продукцію гамма-інтерферона, що може сприяти проліферації інфекційних агентів у вагіні [Гончук О.М., Герасимова Т.В., Морозова О.В., 2015].

Сучасні знання про нормальну мікрофлору генітального тракту дозволяють розглядати мікробіоту, як особливий метаболічно активний орган, який виконує широкий спектр важливих функцій. Досліджені структура та функціональні властивості приепіталіальної біоплівки, визначена її ключова роль у взаємодії організму з власною мікробіотою та екзогенним мікробним світом [Широбоков В.П., 2011; Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., 2020].

РОЗДІЛ 2.

ДИСБІОТИЧНІ ПОРУШЕННЯ НОРМАЛЬНОГО СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ ПІХВИ

В літературі є чимало повідомлень, в яких дослідники доводять етіологічну роль різних умовно-патогенних мікроорганізмів, як монозбудників неспецифічних вагінітів. Самостійними етіологічними агентами були названі гарднерели, генітальні мікоплазми, ешерихії, патогенні стафілококи, бактероїди та інші анаероби. Описані вище мікроорганізми одночасно є представниками автохтонної мікрофлори здорової жінки, і тому необхідність виявлення чергового монозбудника спростована. Встановлено, що стійкість вагінальної екосистеми залежить від згаданих багатьох факторів ендogenous і екзогенного походження. Умови дезадаптації є тлом, на якому розвиваються дисбіотичні процеси, зокрема, у вагінальному мікробіоценозі. Ступінь порушення мікробіоценозу може бути різна і стосуватися як виду асоціантів, так і кількісного складу.

Класичним прикладом такого вагініта є кандидозний вульвовагініт, а також вульвовагініти у дівчаток, викликані коліформними бактеріями, ентерококами, коагулазонегативними стафілококами та ін. [Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., 2000].

В репродуктивному віці симптоматика вагініту розвивається через дисбіоз, коли захворювання має полімікробну етіологію і не супроводжується ознаками запалення (при гарднерельозі).

Схематично можна уявити, що зміни вагінального мікробіоценозу розвиваються від нормоценозу через проміжний тип до вираженого дисбіозу, крайній ступінь якого проявляється симптомокомплексом, він має чітку мікробіологічну характеристику.

2.1. Оцінка стану мікрофлори піхви

Дисбіоз піхви, як і дисбіози інших екосистем, завжди вторинний. Дисбіоз піхви може бути проявом різних патологічних процесів в організмі або зовнішніх впливів. Найчастіше, це порушення (зміни) гормональної регуляції. Мікробіота вагіни є динамічною екосистемою, чутливо реагує на зміну рівня статевих гормонів в крові, тому необхідно проводити дослідження біоматеріалу, знаючи фазу менструального циклу, також звертати увагу на рН і Eh вагінального секрету.

Бактеріальний вагіноз – це комплекс патологічних змін вагінального середовища, який обумовлений рясним ростом різноманітних мікроорганізмів. Даний синдром характеризується появою виділень з неприємним запахом при мінімальній запальній реакції слизових оболонок

або взагалі без ознак запалення. Відсутність виразної запальної реакції припускає використання терміну "вагіноз", а не "вагініт", або "дисбіоз піхви".

Відбувається різке зниження кількості лактобацил, які в нормі забезпечують пригнічення росту хвороботворних мікроорганізмів. В результаті активно розмножуються гарднерели, бактероїди, пептококи, гриби роду *Candida*, або інші мікроорганізмами.

Встановлено, що при цьому захворюванні провідну роль відіграють анаероби. Вперше гарднерели були виділені Leopold в 1953 році із сечі чоловіка з неспецифічним уретритом, а потім з цервікального каналу жінки – статевого партнера. У 1954 р. Gardner і Dukes при проведенні клініко-епідеміологічного дослідження жінок з неспецифічним кольпітом виявили бактерію, яку назвали *Haemophyllus vaginalis*.

Цим терміном широко користувались до 1961 року, коли було виявлено, що при культивуванні цих мікроорганізмів не потрібні чинники росту, які необхідні для гемофілів.

Подальше вивчення показало їх морфологічному подібність з коринебактеріями, на підставі чого і був запропонований термін *Corynebacterium vaginale*, однак пізніше були отримані докази, що даний мікроорганізм не є представником роду *Corynebacterium*.

У 1980 році на підставі вивчення структури клітинної стінки, ферментативних властивостей, ДНК гібридизації, результатів електронно – мікроскопічних досліджень було запропоновано виділені мікроорганізми віднести в окремий рід – гарднерели, які відносяться до анаеробних мікроорганізмів.

Збудник був названий на честь H.L. Gardner, а захворювання назвали «гарднерельозний вагініт» або «гарднерельоз». Бактеріальний вагіноз (БВ) – відносно новий термін, який у більшості своїй трактується як загальний інфекційний вагінальний синдром у жінок. Захворювання виділено у окрему нозологічну форму, як бактеріальний вагіноз (БВ). Було запропоновано наступне визначення БВ: це самостійне захворювання, що характеризується появою піхвових виділень з неприємним запахом, при відсутності у них патогенних збудників і ознак запалення слизової оболонки. У міжнародній класифікації хвороб це захворювання належить до розподілу «Вагініти».

Серед чоловіків таке захворювання не реєструється. Гарднерели та інші мікроорганізми виділяються як представники транзиторної мікрофлори уретри, однак їх активного розмноження не відбувається за відсутності необхідної кількості глікогену в клітинах уретри. У чоловіків, як правило, гарднерели не приживаються на слизовій оболонці уrogenітального тракту, але можуть знаходитись після статевого контакту.

При оцінці піхвового мікробіоценозу особливе значення має загальна кількість мікроорганізмів (КУО) в 1 мл секрету. В нормі воно складає 10^7 - 10^8 КУО/мл. Основну масу (більше 90%) складають лактобактерії. Умовно – патогенні мікроорганізми (бактерії, віруси, найпростіші, гриби) знаходяться в незначній концентрації і представлені 40-50 видами (мал. 1, 2, 3).

Всі умовно-патогенні види є потенціальними патогенами і володіють властивістю викликати гнійно-запальні захворювання при зміні екології піхви.

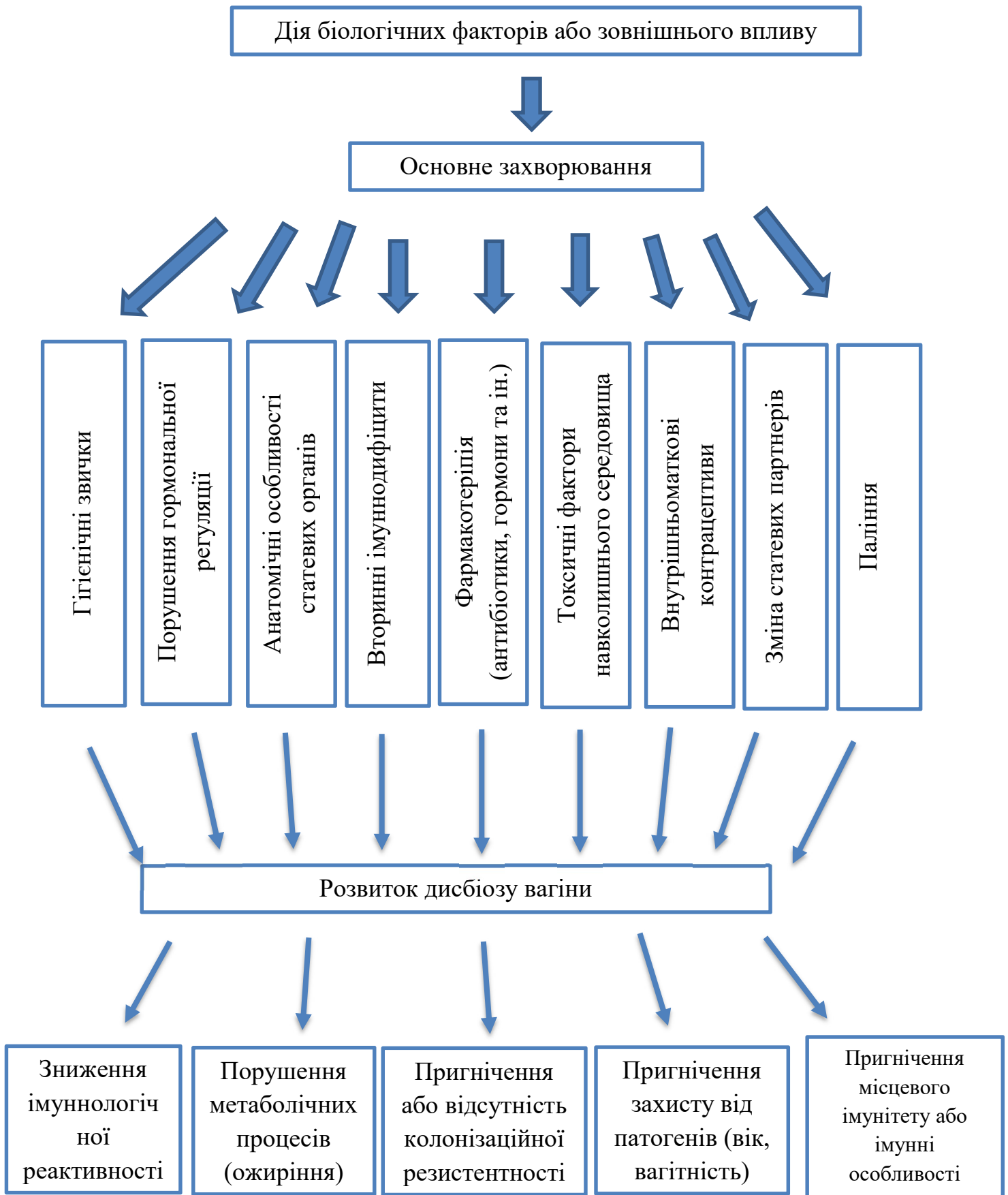
При бактеріальному вагінозі різко збільшується ризик зараження венеричними захворюваннями. Це, в першу чергу, пов'язано зі змінами колонізаційної резистентності слизових оболонок піхви. Внаслідок елімінації лактобактерій відмічається різке падіння окисно-відновного потенціалу тканин і збільшується рН піхвового секрету. За цих умов інфекційні патогени стають найбільш агресивними і викликають запальний процес, який має найбільш важкий перебіг (відсутність стримуючого фактору).

При бактеріальному вагінозі загальне число бактерій різко збільшується, кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) досягає, за нашими даними [Иванова С.А., Яковлева О.А., 2015], від 10^9 до 10^{12} в мл. Переважають гарднерели, облігатні анаероби, різні види грибів та інші. На цьому тлі елімінує нормальна мікрофлора піхви (зникають лактобактерії та інші мікроорганізми).

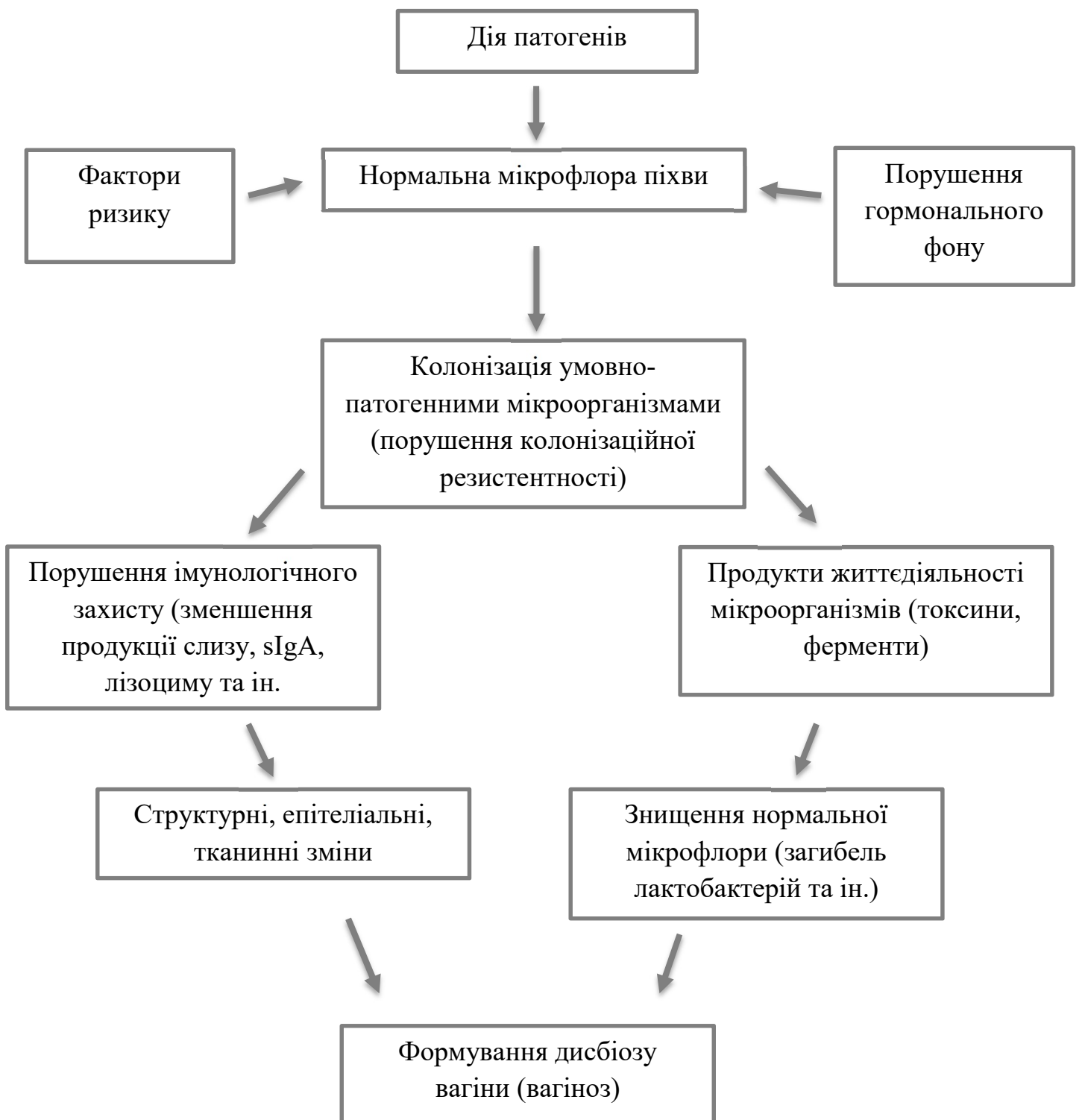
На тлі різкого зменшення резидентної лактофлори виникає симбіоз ряду умовно-патогенних бактерій, кількість яких перевищує в десятки і сотні тисяч разів їх відсоток у складі нормального мікробіоценозу піхви.

При цьому різко знижується кількість лактобацил (10^4 КОЕ/ мл і нижче) або вони відсутні зовсім, кількість пептострептококів, бактероїдів, мобілонкус зростає в 10000 разів, а гарднерел – в 1000 разів. Концентрація бактерій в 1 мл секрету піхви зростає до 10^{12} КУО/мл та більше. Серед факультативних анаеробів, аеробів переважають мікроорганізми кишкового походження, а кишкова паличка та фекальні стрептококи присутні завжди. Аеробні види складають малу частину мікробного пейзажу. Співвідношення анаеробів та аеробів досягає 100: 1 або 1000: 1.

Ситуація, яка склалася, змінює взаємовідносини між мікрофлорою піхви та макроорганізмом. На тлі пониження колонізаційної резистентності, і змін місцевого імунітету, умовно-патогенні і патогенні мікроорганізми і продукти їх життєдіяльності здійснюють негативний вплив на слизову оболонку вагіни, макроорганізм в цілому; провокують розвиток патології вже інфекційно – запального характеру (схему розвитку дисбіозу вагіни та його алгоритм узагальнено нами – мал. 2, 3).



Мал. 2. Схема розвитку дисбіозу вагіни в залежності від чинників



Мал. 3. Алгоритм розвитку бактеріального вагінозу

2.2. Зміни екосистеми вагіни

Механізми, які призводять до змін вагінальної екосистеми і розвитку БВ, до теперішнього часу недостатньо вивчені. Існує ряд наступних теорій:

- гормонального дисбалансу
- мікробного антагонізму
- порушення імунокомпетентності та інші.

Особливої думки заслуговує питання про можливість статевої передачі БВ.

Ми хочемо визначити нашу точку зору по цьому питанню. За нашими спостереженнями, без сумніву, факторами розвитку БВ є системне використання, а також місцеве застосування антимікробних препаратів та гормональний дисбаланс, які переважають серед ряду чинників.

На ділянках тіла людини існують відповідні екосистеми, які характерні для індивідуума. В різні періоди життя вони можуть змінюватись кількісно, однак, якісний склад мікроорганізмів найбільш постійний.

Чи існує статевий шлях передачі мікроорганізмів, які приймають участь в розвитку БВ? Ні. Такої передачі не відбувається. Мікроорганізми, які приймають участь в розвитку БВ, відносяться до умовно-патогенних. Для будь-якого умовно-патогенного мікроорганізма, який потрапив в той чи інший біотоп, щоб вижити, необхідно закріпитись (адгезуватись) на ділянці шкіри або слизової оболонки. В умовах здорового організму цей процес дуже проблематичний, так як слизові оболонки та шкіра покриті тонкою біоплівкою, яка складається з представників нормофлори, вони ведуть активну боротьбу за існування (колонізаційна резистентність). Необхідно цю біоплівку зруйнувати, щоб дати можливість умовно-патогенним мікроорганізмам (агресорам) закріпитись і в подальшому активно розмножитись (колонізувати) в даній ділянці.

Однак, не можна забувати про неспецифічні механізми захисту слизових оболонок, які елімінують невідповідні для даної ділянки мікроорганізми, секреторні імуноглобуліни та ін.

Для того, щоб мікроорганізм окупував ділянку слизової оболонки, він повинен мати міцні фактори агресії, які притаманні патогенам – адгезини, токсини, ферменти патогенності та ін. І звичайно, обов'язково умовою розвитку патологічного процесу є стан макроорганізму (імуноне, гормональне тло, тривалий прийом антибіотиків та ін.).

Важливу роль у виникненні БВ має зниження функції яєчників, в результаті чого гальмується процес синтезу глікогену в клітинах слизової

оболонки піхви. У захисті організму від інфекції важливе місце належить місцевому імунітету, під яким розуміють складний комплекс механізмів різної природи, що захищає покриви організму, вони безпосередньо сполучаються з зовнішнім середовищем. До них відносять: цілість слизової оболонки піхви, конкурентну взаємодію патогенних мікроорганізмів з бактеріями нормальної мікрофлори, слабо кислий рН вагінального вмісту, нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити та інше. Важливу роль у виникненні БВ має процес пригнічення місцевого імунітету. Мікроорганізми, які присутні в піхві жінок з БВ, продукують сіалідази, вірулетні якості яких обумовлені не тільки їх здатністю руйнувати муцин і підвищувати адгезивність бактерій, але й пригнічувати (руйнувати) sIgA.

Отримані дані щодо достовірної кореляції зв'язку між частотою БВ, вагінального кандидозу та рівнем sIgA. Таким чином, пригнічення локального імунітету виражається у зниженні концентрації імуноглобулінів, особливо секреторного імуноглобуліну А, активності лізоциму, комплементу, фагоцитарної активності макрофагів та ін.

Мікроорганізми, які асоційовані з БВ, дуже рідко визначаються в уретрі чоловіків та на слизовій голівки статевого органу (за нашими даними, кількість на цій ділянці патогенних стафілококів не перевищує 2 ІгКУО/мл, та вони швидко відмирають.

Отже, на теперішній час накопичено багато достовірних даних про відсутність статевого шляху передачі БВ:

- 1) відсутність прямого зв'язку між БВ і класичними венеричними захворюваннями [Серов В.Н. та ін., 2007].
- 2) частота БВ не збільшується при зростанні числа статевих партнерів
- 3) БВ виявлений у 6-13% лесбіянок, тоді як класичні венеричні захворювання дуже рідко зустрічаються в цій групі.
- 4) при обстеженні підлітків БВ виявлено у 15%, які ведуть активне статеве життя і у 12% вірго [Кохренідзе Н.А., Кравченко М.Е., 2010];
- 5) найбільш вагомий доказ – лікування статевих партнерів (пацієнток з БВ) не впливало на частоту рецидивів захворювання. [Єфимов Б.А., Тютюнник В.Л., 2008; Dazgahi N., Jonson J., Donkoz M., 2019].

Так, частота виявлення вагінозу коливається в широких межах, варіює, за даними різних авторів, від 18 до 60 – 80% . За даними Наукового центру АГИ РАМН (Москва), БВ виявлений у 24% практично здорових жінок, які не мали скарг і звернулись за профілактичним оглядом, та у 61% жінок зі скаргами на наявність значних виділень з піхви. Частота БВ у дівчаток –

підлітків, за даними Є.С. Березовської, Н.О. Макарової, М.А. Гемберга та ін. складає 35,3% від загальної кількості вульвовагінітів. За даними Thomasonetal (1997), на частку БВ припадає до 50% усієї патології піхви. За нашими даними, БВ виявлений у 45- 95% жінок, які мають скарги на наявність довготривалих та значних виділень з піхви. Тобто, наявність тривалого БВ слід розглядати, як фактор ризику, що загрожує здоров'ю жінки [Иванова С.А., Яковлева О.А., 2015].

БВ-захворювання, яке само по собі не несе прямої загрози життю та здоров'ю жінки, однак при цьому в нижніх відділах статевого тракту накопичуються та постійно зберігаються в надзвичайно високих концентраціях умовно- патогенні мікроорганізми, які є основними збудниками гнійно-запальних захворювань малого тазу. Інфікування матки, додатків, очеревини відбувається лімфогенним, гематогенним шляхом або безпосередньо через цервікальний канал. За допомогою УЗД було доведено, що в середині менструального циклу відбуваються активні скорочення матки, що призводять до засмоктування цервікального вмісту та транспортування його до маткових труб. Все це викликає швидке переміщення мікроорганізмів та вірусів у верхні відділи статевих шляхів.

Серед факторів, які сприяють розвитку висхідної інфекції у жінок, що страждають на БВ, слід відмітити використання ВМС, аборти, пологи, хірургічні втручання. Підтвердженням висхідного шляху є те, що при запальних захворюваннях органів малого тазу, які мали місце у жінок з БВ, якісний склад мікрофлори у пунктаті був аналогічний мікробному складу виділень з піхви [Iansaz Li et. al., 2013].

Установлено прямий кореляційний зв'язок між БВ та персистенцією мікроорганізмів в ендометрії, що сприяє збільшенню частоти невиношування вагітності [Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш., 2016].

Причин, які викликають порушення нормальної мікрофлори піхви багато, можемо навести деякі з них:

- зміни гормонального фону жінки
- мікробний антагонізм
- лікування антимікробними препаратами (в першу чергу, місцево)
- застосування імунодепресантів, цитостатиків
- променева терапія
- ендокринна патологія, в першу чергу, цукровий діабет
- оперативні втручання
- наявність запальних захворювань статевих органів (сексуальна поведінка)

- вроджені вади статевих органів
- шкідливі звички – алкоголізм, тютюнопаління, наркоманія
- гіпо- та авітамінози, недостатнє харчування
- анемії
- використання ВМС (внутрішня маткова спіраль)
- часте застосування сперміцидів
- дисбіоз кишечника
- уrogenітальні інфекції (хламідіоз, герпес, цитомегаловірус та інші)
- гострі та хронічні стреси
- алергічні захворювання та ін.

Встановлено, що загальний стан неспецифічної імунологічної резистентності у здорових жінок і жінок з бактеріальними вагінозом мало відрізняється. В дослідженнях на підлітках було доведено, що частота виявлення бактеріального вагінозу однакова у тих, хто живе статевим життям, та у тих, які статевих контактів не мали [Коколина В.Ф., Зубкова О.В., 2013].

У лесбіянок, серед яких дуже мало захворювань, що передаються статевим шляхом, частота бактеріального вагінозу така ж, що і в загальній популяції.

Таким чином, нормальна мікрофлора піхви є міцними факторами захисту, і лише її порушення може викликати зміни екології біотопа і розвиток вагінозу.

Отже, бактеріальний вагіноз є захворюванням, яке безпосередньо пов'язане зі змінами мікрофлори в певній екосистемі, для відновлення якої необхідно прикласти значних зусиль.

РОЗДІЛ 3. МІКРОБІОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ СТАНУ ВАГІНИ

Розвиток дисбіозу, в тому числі і бактеріального вагінозу, пов'язаний із заміщенням резидентної мікрофлори піхви анаеробною полімікробною асоціацією мікроорганізмів. При цьому, відсутній будь-який один специфічний інфекційний агент, лише змінюється кількість та якість мікроорганізмів, які в недомінуючій кількості можуть бути присутні в мікроекосистемі піхви здорової жінки (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.*, а також *Candida spp.*).

У здорової жінки з нормальною мікрофлорою піхви рівень рН < 4,7, що сприяє росту «кислотолубивих» бактерій і інгібує ріст більшої частини умовно-патогенних мікроорганізмів, які краще себе почувають при слаболужних значеннях. Мікрофлора піхви міцно пов'язана зі всією екосистемою організму людини і різними її функціями. Існує декілька регуляторів мікрофлори піхви. В першу чергу, – це естроген, який прямо впливає на рівень транссудації, товщину епітелію. Відмічена пряма залежність: чим нижче рівень естрогену, тим тонший епітелій, тим менше глікогену, і збільшення рН. Особливе значення мають розчини для спринцювання – сперміциди та ін., які негативно впливають на лактобактерії і тим самим змінюють показники рН. Наступними факторами є менструація та сперма, вони збільшують рН піхви.

Одними із впливів, які мають змінити мікрофлору піхви, безумовно є прийом маткових контрацептивів, часта зміна статевих партнерів, медикаментозна терапія, токсичні фактори навколишнього середовища. Потужним фактором захисту слизових є колонізаційна резистентність, цим терміном позначають механізми, які забезпечують захист слизових оболонок від доступу агресивної флори і подальшого проникнення в організм хазяїна.

Для реалізації своїх функцій патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми повинні адгезуватися на пристінковому шарі, подолавши мукозний бар'єр.

По-перше – це біоплівка, яка є продуктом спільного функціонування макроорганізму і симбіотичної мікрофлори (це слиз, продукований клітинами), лактобактерії та їх низькомолекулярні метаболіти.

Специфічна адгезія мікроорганізмів в суворо визначених екологічних нішах забезпечується бактеріальними лектинами, глікопротеїновими рецепторами мембран епітеліальних клітин слизової оболонки. Бактерії, пов'язані зі слизовими оболонками піхви, створюють мукозну флору.

Захисний ефект біоплівки забезпечується рядом факторів: це фізико-хімічні (рН субстрату, редокс-потенціал, в'язкість), хімічні фактори (низькомолекулярні метаболіти флори), специфічні фагоцитуючі клітини макроорганізму, секреторний IgA та ін.

Мікроорганізм, в першу чергу, лактобактерії, за рахунок адгезії до епіталіальних клітин піхви беруть участь у формуванні колонізаційної резистентності, вони конкурують з УПМ за рецептори епіталіальних клітин, перешкоджаючи пенетрації ними слизової оболонки. Лактобактерії мають здатність надавати безпосередньо антибактеріальний ефект шляхом продукції біологічно активних і антимікробоподібних метаболітів. Утворення молочної кислоти не є єдиним критерієм антагоністичної активності лактобактерій піхви, продуктом метаболізму також є синтез перекису водню.

В механізмі антагоністичної активності лактобактерій, дія перекису водню більш суттєва, ніж ефект продукованих ними органічних кислот.

Інтерес дослідників щодо механізмів захисної ролі лактобактерій обумовлений вегетуванням цих мікроорганізмів у всіх площинах людського тіла і різноманіттям виконуваних ними фізіологічних функцій.

Встановлена участь лактобактерій в стимуляції фагоцитарної активності нейтрофілів, макрофагів, синтезу Ig, утворенні інтерферонів, інтерлейкінів, фактору некрозу пухлин і т.д.

Особливе значення мають лактобактерії в формуванні колонізаційної резистентності піхви, що необхідно враховувати при рекомендаціях використання біопрепаратів в лікуванні дисбіозу.

Домінуючим видом вагінальної мікрофлори є *Lactobacillus spp* від 92,0% до 98% (частіше за все це *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. case*, *L. leishmanii*, *L. phantarum*).

Проблемі вивчення вагінальної мікрофлори у жінок репродуктивного віку присвячено багато робіт, починаючи з класичних досліджень Додерлейна, 1893 року. В наукових роботах останнього десятиріччя з'явилися відомості не тільки щодо вивчення видового складу, але й визначення чисельності кожного фенотипу, який входить в мікробіоценоз; таким чином, має місце не тільки якісна, але й кількісна оцінка мікробіоценозу піхви. Запропоновані загальні та специфічні методи оцінки мікробної екології піхви: гістохімічні, морфологічні, молекулярно-генетичні та ін.

Найбільш обговорюваним і застосовуваним методом вивчення стану біоценозу піхви – є рутинне бактеріологічне дослідження, мікроскопія, ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) – діагностика, серологія в динаміці.

Найбільш інформативним методом діагностики дисбіоза вагіни є класичне бактеріологічне дослідження з визначенням не тільки мікроорганізмів, але і їх кількості.

В останні роки широке поширення отримав спосіб визначення мікроорганізмів за допомогою ПЛР-діагностики. В основі методу лежить комплементарне добудовування ділянки геномної ДНК або РНК збудника, здійснюване *in vitro* за допомогою фермента термостабільної ДНК полімерази. За допомогою ПЛР-діагностики є можливість визначати навіть деякі представники мікрофлори з внутрішньоклітинною або мембранною локалізацією. Метод визначає швидкість виконання, однак інформативність дослідження висока тільки щодо відношення обмеженого кола умовно патогенних та патогенних мікроорганізмів. Даний метод, за рекомендаціями клінічних мікробіологів, краще використовувати для верифікації інфекційної патології.

Для оцінки стану мікроекології піхви використовують мікроскопічне, бактеріологічне (мікологічне) дослідження. Культивування анаеробних мікроорганізмів представляє певні труднощі (використання спеціальних засобів, апаратури, довготривалість вирощування та ін.)

Клініцисти доволі часто ставлять діагноз бактеріального вагінозу на основі характерних симптомів і результатів мікроскопічного дослідження пофарбованих мікропрепаратів, призначаючи лікувальні препарати з груп імідазолів, дуже часто лікування виявлялось неякісним, виникали рецидиви.

При використанні антибактеріальних препаратів знищуються не лише патогенні бактерії, але й всі представники нормальної мікрофлори піхви, включаючи *Lactobacillus spp.* При цьому навіть застосування препаратів біфідо- і лактобактерій не покращує ситуацію. Так, незважаючи на проведенні комплекс заходів, частота рецидивів бактеріального вагінозу через 3-6 місяців після лікування становить 15-30%, а протягом 1-го року рецидиви можливі у 50-70% пацієток [Побединский Н.М. и соавт., 2006; Livengood С.Н., 2009].

В останні роки стали частішими рецидивні форми бактеріального вагінозу, пов'язані з розвитком резистентності до загальноприйнятих препаратів, у зв'язку з чим збільшується кількість випадків невдалого лікування. Зокрема, щодо представників полімікробної асоціації бактеріального вагінозу відомий розвиток резистентності до метронідазолу у *Mobiluncus spp.*, *A. vaginae*, *M. hominis*.

І тільки зараз ситуація стає зрозумілою. Декілька років тому описаний новий мікроорганізм *Atopobium vaginale*, який включається в патогенез бактеріального вагінозу, і є, на думку деяких дослідників, більш специфічним маркером, ніж *G. vaginalis*. Якщо вказаний мікроорганізм знаходиться в асоціації з іншими анаеробними мікробами, захворювання неефективно піддається терапії метронідазолом. Пізніше було встановлено, що *Atopobium vaginale* характеризується високим рівнем стійкості до метронідазолу.

Види *Atopobium* – грампозитивні анаеробні, нерухомі, неспороутворюючі еліптичні коки, або палички, які виробляють велику кількість молочної кислоти. *A. vaginale* і *G. vaginalis*, як вже показали експериментальні дані, формують біоплівку товщиною 12 мкм заввишки за два дні. Використання метронідазолу призводить до формування отворів у вагінальних біоплівках, але **не інгібує** (не викорінює) ці мікроорганізми.

Виявлення *A. vaginal* проводиться за допомогою праймерів (запропонованих М.І. Ferris та співавтори, 2007), термостабільної ДНК-полімерази (Taq-полімераза, «ДіаЛат», Москва) в термоциклере МС-2 «Терцик» (АО «ДНК-Технологія, Москва).

Виражена запальна реакція з боку вагінального епітелію при бактеріальному вагінозі зазвичай відсутня. Масивне розростання змішаної флори пов'язане із втратою «нормальних» *Lactobacillus spp.*, особливо перекиспродукуючих. Завдяки розвитку лабораторних методів діагностики, зокрема методу ампліфікації нуклеїнових кислот із виявленням мікроорганізмів, що тяжко культивуються, констатована висока частота виявлення при бактеріальному вагінозі *Atopobium vaginae* (*A. vaginae*) (77-96%) поряд із *G. vaginalis* (35-79%) [Побединский Н.М. и соавт., 2006; Bradshaw C.S. et.al., 2006; Сафронова М.М., Гренкова Ю.М., 2009]. Але при рецидивному бактеріальному вагінозі *A. vaginae* виявлена у 75%, а *G. vaginalis* – у 100% випадків, що дозволяє говорити про безсумнівно більшу відповідальність останньої за рецидивування захворювання [Bradshaw C.S. et. al., 2006]. Уточнена особливість, яка полягає у тому, що *A. vaginae* майже ніколи не буває моноінфекцією, без супроводу *G. vaginalis*. При асоціації цих збудників рецидивний бактеріальний вагіноз діагностують у 83% пацієнток [Bradshaw C.S. et. al., 2006; Da Backer E. et al., 2010].

При дослідженні мікрофлори піхви запропоновано диференціювати резидентну (синоніми – індигенна, автохтонна) і факультативну (тимчасову). Основні особливості мікрофлори пов'язані з факультативним компонентом. Вагінальні виділення характеризують скоріше порожнинну, ніж пристінкову мікрофлору, остання більш стабільна та фізіологічна.

Неспецифічні запальні процеси урогенітального тракту (вагініт, цервіцит, уретрит, і ін.) можуть бути обумовленим анаеробними і аеробними УПМ. У розвитку неспецифічних бактеріальних інфекцій певне значення має оральний і анальний секс, при яких в уретру чоловікові або піхву жінки потрапляють мікроорганізми невластиві для цих анатомічних зон.

Частою причиною запалення є коліформні грамнегативні бактерії родини *Enterobacteriaceae spp*, бактерії родини *Bacteroides spp*, *Prevotella spp*, *Fusobacterium spp*, грампозитивні коки родини *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp* та інші.

З мікроорганізмів, що мешкають в ротовій порожнині, найбільшу небезпеку становлять *S. pneumonia*, стрептококи групи А і В, *M. catarrhalis* і інші.

Часто інфікування відбувається при різних лікарських маніпуляціях, при порушеннях правил особистої гігієни та ін. Певну роль у поширенні цих інфекцій грають гельмінти.

Велике значення в розвитку інфекцій вагіни, викликаних УПМ, мають вірусні захворювання (віруси простого герпесу 1, 2 типу, цитомегаловірус і ін.), при яких порушується цілісність слизової оболонки, факторів місцевого та загального імунітету, що створює умови для розвитку (розмноження) мікроорганізмів, які знаходяться в біотопі.

Розвиток неспецифічної бактеріальної інфекції протікає латентно, має в'ялий характер, іноді набуває гостро-тяжкий характер (при умові, якщо мікроорганізми мають фактори агресії).

3.1. Забір матеріалу для мікробіологічних досліджень

Важливим фактором, який впливає на успіх мікробіологічної діагностики мікробіоти вагіни, є конкретний спосіб забору матеріалу, отриманого від пацієнтки. Основні правила, яких повинні завжди дотримуватися при заборі матеріалу наступні:

- матеріал для дослідження повинен бути взятим в день звернення пацієнтки;
- забір матеріалу завжди повинен здійснюватися до початку антибактеріальної терапії;
- напередодні взяття матеріалу пацієнтка не повинна здійснювати інтимний туалет, не повинна мати статевого зв'язку;
- бактеріологічна обробка досліджуваного матеріалу робиться швидко для запобігання загибелі бактерій і для уникнення розмноження в дослідному матеріалі бактерій-коменсалів.
- забір матеріалу з цервікального каналу:

використовують дзеркало (стерильне), щоб забезпечити доступ до шийки матки. Видалити слиз і секрет із гирла цервікального каналу тампоном і викинути його. Новим стерильним тампоном (можна транспортним) обережно, але ретельно відібрати матеріал всередині цервікального каналу і транспортувати в лабораторію.

- вагінальний секрет:

видалити протиранням старий секрет та виділення. Стерильним тампоном (можна піпеткою) взяти секрет зі стінок піхви. Для приготування мазка потрібно використовувати інший тампон або інструмент.

Мікроскопія пофарбованих мазків допускає виявлення мікроорганізмів, присутніх в біоматеріалі, в кількості, зазвичай перевищуючим $1 \cdot 10^4 - 1 \cdot 10^5$ КУО/мл. По морфологічним ознакам, на думку авторів досліджень, можна визначити морфотипи лактобацил, гарднерел, фузобактерій, грампозитивних і негативних коків, коліморфних паличок, дріжжеподібних грибів (дріжжеві клітини, бластоспори, псевдоміцелій) та ін.

Діагностику бактеріального вагінозу можна обґрунтовано базувати на даних мікроскопії – мікропрепарати пофарбовані за методом Грама. При бактеріальному вагінозі морфотипи грамнегативних анаеробних бактерій (бактероїди, мобілунокс) і гарднерели виявляються в мазках в масивній кількості, як ні при якій іншій патології.

В мікропрепараті, який забарвлений за методом Грама, в першу чергу, визначається перевага Г⁺ або Г⁻ мікроорганізмів, оцінка загального мікробного обсім'яніння, а також якісна характеристика деяких мікроорганізмів.

Використання методу Романовського–Гімза дає можливість оцінити клітинну реакцію: стан вагінального епітелію, лейкоцитарну реакцію, наявність та участь у фагоцитозі агранулоцитів, ін. (табл. 5).

Для культурального дослідження використовують 5 % кров'яний агар (найбільш універсальним середовищем), середовище для виділення генітальних мікоплазм, середовище Сабуро, середовище МРС (для культивування лактобацил) та ін.

Результати культурального дослідження дають можливість оцінити видовий склад і кількість факультативних анаеробів (в тому числі і грибів), а також лактобактерій (підтвердити належність до родини лактобацил лактоморфотипів), які виявлені при мікроскопії забарвлених вагінальних мазків та нативних препаратів.

Сучасні методи визначення мікроорганізмів за допомогою молекулярно-діагностичних тестів дозволяють виявляти мінімальну

кількість патогенів в біологічному матеріалі. Однак, саме по собі виявлення тих або інших мікроорганізмів, які є представниками нормальної мікрофлори, складає великі труднощі. Ми вважаємо за необхідне проводити класичне культуральне дослідження з обов'язковим визначенням кількості (КУО) мікроорганізмів (бактерії, гриби) в 1 мл досліджуваного матеріалу.

Бактеріологічна діагностика дозволяє не тільки виділити чисту культуру мікроорганізмів, провести її ідентифікацію, а також визначити її чутливість до антибіотиків.

З метою видової ідентифікації гарднерел використовують метод газорідинної хроматографії. Цей метод складний і його використовувати в практичній медицині недоцільне, як і ДНК-гібридизація та ПЛР. Досить перспективним є метод експрес-діагностики гарднерельозу за допомогою реакції імунофлюорисценції (РІФ). Однак, лабораторна діагностика утруднена у зв'язку з необхідністю використання комерційних імунних сироваток.

Діагностика бактеріального вагінозу в сучасній клінічній практиці потерпіла значну кількість змін і базується на виявленні відповідних критеріїв (критерії Amsel, 1983). *Критерії Амселя доречні в ситуації, коли є можливість проведення мікроскопічного дослідження. Для постановки діагнозу необхідна наявність мінімум трьох з нижчезазначених ознак [Апикат К. et al., 2006]:*

- *виділення: однорідні, сірувато-білі, що покривають стінки піхви тонкою плівкою;*
- *pH піхви > 4,5;*
- *позитивний амінний тест визначається при появі рибного запаху після нанесення краплі 10%-го розчину гідроксиду калію (КОН) до зразка вагінальних виділень;*
- *наявність ключових клітин в мазку (в даний час розцінюється як єдиний і достовірний критерій БВ)*

Діагноз бактеріального вагінозу встановлюється за наявності у пацієнтки будь-яких трьох із вищенаведених критеріїв [Baloglu E. et al., 2003; Bradshaw C.S. et al., 2006; Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л., 2008; Livengood С.Н., 2009; Vohbot J.M. et al., 2010]. Додаткові ознаки для цього патологічного процесу: наявність у мазках, пофарбованих за Грамом, великої кількості епітеліальних клітин, різке зниження чи повна відсутність *Lactobacillus spp.*, наявність грамваріабельної мікрофлори у великій кількості, відсутність лейкоцитів або їх наявність у невеликій кількості

[Baloglu E. et al., 2003; Тютюнник В.Л., 2005; Сафронова М.М., Гренкова Ю.М., 2009].

Аналізуючи мікроскопію мазка, використовують шкалу Нугента – систему бальної оцінки, основу на підрахунок бактерій у мазку, пофарбовану за Грамом. При сумі 7-10 балів діагностують «бактеріальний вагіноз», 4-6 – проміжний стан флори, ≤ 3 балів – норму [Тютюнник В.Л., 2005; Ефимов Б.А., 2008].

Незважаючи на те, що дисбіотичні зміни піхви не належать до гострих захворювань, лікування цієї патології є дуже відповідальним, оскільки адекватна та своєчасна терапія сприяє покращенню якості життя пацієнток і запобіганню виникненню ускладнень.

Відповідно до рекомендацій Центрів з контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention – CDC), обстеженню та лікуванню підлягають усі жінки з клінічною симптоматикою бактеріального вагінозу, а також вагітні групи високого ризику за відсутності скарг та явних клінічних проявів з метою зниження ризику розвитку інфекційних ускладнень і акушенсько-генікологічної патології. При лікуванні бактеріального вагінозу класично застосовують двохетапну схему терапії, принципом якої є пригнічення патогенної флори антибактеріальними препаратами з подальшим відновленням вагінальної мікрофлори пробіотиками [Jahic M. et al, 2013, Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E., 2002].

3.2. Мікробіологічна та лабораторна діагностика фази розвитку дисбіозу

Лабораторна діагностика дисбіозу піхви ґрунтується на совокупності ряду клінічних критеріїв та лабораторних досліджень (мікроскопічних і культуральних)

Лікаря-клініцисту дуже важливо мати чіткі критерії норми і зміненої мікрофлори, які впливають як на якісні, так і на кількісні показники.

Таблиця 5

Мікроскопічне дослідження мікрофлори вагіни у жінок

Прояви стану мікробіоценозу	Забарвлення за методом Грама та Романовського Гімза					
	Загальна кількість мікроорганізмів	Лейкоцитарна реакція		Клітинна реакція		
		Поодинокі лейкоцити	з вираженою клітинною реакцією	епітеліальні поодинокі	вагінальний епітелій поверхнев	«ключові» клітини

			(фагоцитоз)		их та проміжних шарів	
Нормоциноз	<i>помірна</i> (домінуючий морфотип – грампозитивні палички)	+	-	+	-	-
Бактеріальний вагіноз	<i>багато</i> (домінують грамнегативні та грампозитивні поліморфні палички, кокобактерії)	+ -	-	+	-	+
Вагінальний кандидоз	<i>багато</i> (домінують грампозитивні палички, дріждеподібні клітини, що брунькуються, псевдоміцелій гриба з бластоспорами)	+	+ *1	+	+	-
Неспецифічний вагініт	<i>помірна</i> (домінують грамнегативні палички, грампозитивні коки)	багато (більше 10 в полі зору)	++++ *2	+	+	-

Примітки:

*1 – при грибковій алергії відмічається виражена лімфоцитарна реакція

*2 – відмічаються прояви завершеного фагоцитозу клітини,

+ позитивний результат

– негативний результат

В діагностиці мікробіотопів тіла людини найбільш широко використовуються мікроскопічний (табл. 5) та бактеріологічний методи діагностики (табл. 6). Найкращі результати дає бактеріологічне дослідження з визначенням кількості мікроорганізмів в певному об'ємі матеріалу (КОЕ, г/мл), що надзвичайно важливо для визначення «винуватця» розвитку дисбіозу (табл. 6).

Ізоляція анаеробних бактерій – це делікатна процедура і потребує застосування ряду селективних засобів та умов анаеробної інкубації.

Таблиця 6

Бактеріологічне дослідження мікрофлори піхви з визначенням кількості мікроорганізмів

Прояви стану мікробіоцинозу	Кількість мікроорганізмів (КУО) г/мл						Гриби роду <i>Candida</i>	Інші м/о (УПМ)
	Загальна кількість м/о КУО	Представники родини		Представники анаеробних бактерій				
		Лактобактер	ентеробактер	гарднерелі	мобіліонікус	Інші		
Нормоциноз	1*10 ⁶ - 1*10 ⁸	1*10 ⁴ - 1*10 ⁵	1*10 ⁵ - 1*10 ⁷	поодинокі представники			1*10 ³ - 1*10 ⁴	менше 1*10 ³ - 1*10 ⁴
Бактеріальний вагіноз	1*10 ¹⁰ - 1*10 ¹¹	поодинокі представники		1*10 ⁷	1*10 ³ - 1*10 ⁵	1*10 ³ - 1*10 ⁵	поодинокі представники	1,7*10 ³
Вагінальний кандидоз *	1*10 ⁴ - 1*10 ⁶	1*10 ² - 1*10 ³	1*10 ⁴ - 1*10 ⁶	поодинокі представники			1*10 ⁴ і більше Значна кількість псевдоміцелію	поодинокі представники
Неспецифічний вагініт	1*10 ⁵ - 1*10 ⁷	1*10 ⁵ - 1*10 ⁷	1*10 ² - 1*10 ³	поодинокі представники			поодинокі представники	1*10 ⁵ - 1*10 ⁷

Примітки:

* – дослідження на вагінальний кандидоз доцільно проводити при довготривалому перебігу захворювання.

Виходячи із класичних мікробіологічних досліджень, визначити дисбіоз вагіни не важко, це будь які зсуви факультативної чи облигатної мікрофлори, які виходять за межі норми (табл. 1, 2, 3). Збільшення факультативних мікроорганізмів поєднується із розширенням їх видового складу. Аналіз передбачає дослідження секрету вагіни на кількісний склад, в першу чергу, лактобактерій, біфідобактерій, гарднерел, мобілукус, фузобактерій, бактероїдів, ентеробактерій, ентерококів, гриби роду *Candida* та ін.

При аналізі мікрофлори вагіни акцент робиться, головним чином, на основних представниках нормофлори, зниження їх кількості (лактобактерії) і збільшення кількості бактерій, які завжди присутні, але зустрічаються в малих кількостях (табл. 2).

Виходячи з цього – у кожного індивіда своя мікрофлора та свій дисбіоз, який виник на тлі спровокуваних його факторів.

Відновлення мікрофлори вагіни потрібно проводити лише після встановлення причини розвитку дисбіозу, результатів бактеріологічного дослідження.

Мікрофлора вагіни може значно варіювати в різні фази менструального циклу у однієї і тієї ж жінки.

Найменша кількість мікроорганізмів в вагіні визначається під час маткових крововтрат, а далі в різні фази циклу кількість їх різна.

На основі нашого багаторічного досвіду проведення досліджень вагінальної мікрофлори, найбільш сприятливим моментом для проведення бактеріологічного дослідження і забору матеріалу є 7-10 доба по завершенню менструації.

У вагінальній мікрофлорі видовий склад мікробіоценозу зазвичай представлений 20-22 видами факультативно-анаеробних мікроорганізмів і близько 10-облігатно-анаеробних представників.

В таблиці 7 представлені деякі з них, що були виділені при дослідженнях вагінального секрету при нормоцинозі, бактеріальному вагінозі, вагінальному кандидозі та неспецифічному вагініті.

Таблиця 7

Склад мікрофлори вагіни при нормоцинозі, бактеріальному вагінозі, вагінальному кандидозі та неспецифічному вагініті

Мікроорганізми	Мікрофлора вагіни			
	Нормоциноз	Бактеріальний вагіноз	Вагінальний кандидоз	Неспецифічний вагініт
<i>Lactobacillus spp</i>	++	–	+ –	–
<i>Bifidobacterium spp</i>	+ –	–	– !	–
<i>Gardnerella vaginalis</i>	– !	++	–	–
<i>Mobiluncus spp</i>	– !	+	–	–
<i>Fusobacterium spp</i>	–	+ –	–	–

<i>Bacteroides spp</i>	– !	+ –	–	–
<i>Escherichia coli</i>	– !	+ –	–	+ –
<i>Enterococcus spp</i>	– !	+ –	– !	+ –
<i>Candida spp</i>	– !	–	++	+ –
Інші види мікроорганізмів	– !	– !	– !	– !

Примітки:

(+ +) – постійна присутність у великій кількості

(+) – постійна присутність

(+ –) – нерегулярна присутність

(– !) – завжди є, але зустрічаються в малих кількостях

Представлений в табл. 7 склад мікрофлори вагіни є орієнтовним тестом, який дозволяє лікарю правильно оцінювати ситуацію.

Affirm VP III-тест. Тест являє собою автоматизований ДНК-зонд-аналізатор для визначення концентрації *G. vaginalis* в КУО/мл. Постановка тесту займає менше години і тому є хорошою альтернативою критеріям Амсея в ситуації, коли мікроскопічне дослідження не може бути виконано або сумнівні клінічні прояви БВ. В одному з досліджень було показано, що використання ДНК-зонда при концентрації *G. vaginalis* 10^7 КУО/мл та рН піхви > 4,5 чутливість й специфічність тесту досягає 95 й 99%, відповідно [Briselden AM, Hillier SL., 1994].

BVBlue test - це ферментативний експрес-тест для якісного визначення патогенних бактерій *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* і *Mobiluncus spp.* в вагінальних мазках за активністю виділяється ними ферменту сиалідаза. Цей тест може проводитися при огляді і його результати доступні вже через 10 хвилин. BVBlue-тест дає можливість чітко і просто виявляти наявність патогенних бактерій в вагінальних мазках по підвищеної активності ферменту сиалідаза. Синє забарвлення вказує на позитивний результат тесту, жовта - на негативний. Чутливість тесту складає від 88 до 94%, специфічність - від 91 до 98% [Bradshaw C.S. et al., 2005].

Експрес-тест FemExam *G. vaginalis* PIP заснований на визначенні пролін-амінопептидазної активності анаеробних бактерій, переважно *G. vaginalis*, в вагінальних виділеннях. Чутливість тесту складає від 89 до 92%. Тест виконується на місці, результат його буває готовий менш ніж за дві хвилини. Додатково використовують FemExam рН і аміно тест-смужки, що підвищують чутливість тесту [Calderón E. et al., 1997].

3.3. Мікробіологічні критерії діагностики вагінального дисбіозу

В розвитку дисбіозу вагіни можна виділити декілька фаз, які реалізуються чергою (змінюючи одна одну).

Перша – латентна або прикордонна фаза характеризується зменшенням кількості лактобактерій і невелике збільшення представників анаеробної флори. Як правило, ця фаза не викликає дисфункції вагіни, і виникає як реакція здорового організму на вплив несприятливих факторів (D-1).

Друга фаза – пускова фаза характеризується вираженим дефіцитом лактобактерій, дисбалансом в кількості та якості основних мікроорганізмів-мешканців вагіни в незначних клінічних проявах. Функціональні розлади нечіткі, частіше транзиторні. Відмічається підвищення рН піхви, на тлі зниження кількості лактобактерій (на 2-3 порядки) і розмноження вегетуючих анаеробів, або стафілококів, або ешерихій, або грибів роду *Candida* та ін (D-2).

Третя фаза – фаза агресії. Відбувається розмноження УПМ, які мають фактори агресії (гемоліз еритроцитів, утворення капсули, адгезивність та ін.), а найголовніше – продукти метаболізму активно розмножених мікроорганізмів, подразнюючи впливають на слизову оболонку вагіни, яка відповідає запаленням. Це клінічно супроводжується станом дискомфорту – свербіж, печіння, збільшення виділень.

Мікробіологічно ця фаза характеризується при мікроскопічному дослідженні великою кількістю гр+ та гр- поліморфних бактерій, вираженою реакцією лейкоцитів (при вагінозах лейкоцитів мало, або відсутні). Бактеріологічно – мала кількість лактобактерій ($1 \cdot 10^2$ - 10^3 КОЕ г/мл), велика кількість умовно-патогенних бактерій і грибів (збільшення на 3-4 порядки) (D-3).

Четверта фаза – дисбіотична. Мікроскопічно – відсутність лактобактерій, велика кількість грам-варіабельності поліморфної мікрофлори. Можуть переважати монокультури гарднерелл, ешерихій, стафілококів, грибів та ін. При посіві кількість цих мікроорганізмів перевищує $1 \cdot 10^6$ - $1 \cdot 10^8$ КОЕ г/мл.

Описані вище симптоми нарастають, і може наступати виражена сенсibilізація продуктами мікробного метаболізму. Четверта фаза є дисбіотичною, пов'язаною з відсутністю лактобактерій і зміною кількості

(збільшенням) мікроорганізмів, резистентних до дії фактору, який обумовив розвиток дисбіозу.

Порушується нормальне співвідношення кількості та якості мікроорганізмів у складі вагінального мікробіоценозу, що негативно впливають на захисні функції. Змінені метаболічні процеси викликають збільшення кількості небажаних продуктів розпаду. Все це, в першу чергу, призводить до порушень структури слизових оболонок, різкому зниженню загальної та місцевої опірності організму і реалізації агресивної дії умовно-патогенних мікроорганізмів (D-4). Культурально кількість мікроорганізмів $1 \cdot 10^{10}$ - $1 \cdot 10^{12}$ КУО/мл та вище. Переважають або гарднерели, або ентеробактерії, або коки, або гриби, або інші мікроорганізми в кількості $1 \cdot 10^8$ - $1 \cdot 10^{10}$ КУО/мл, або і вище.

До оцінки результатів бактеріологічного дослідження потрібно відноситися обережно, так як необхідно відрізнити істинний дисбактеріоз від дисбактеріальних реакцій.

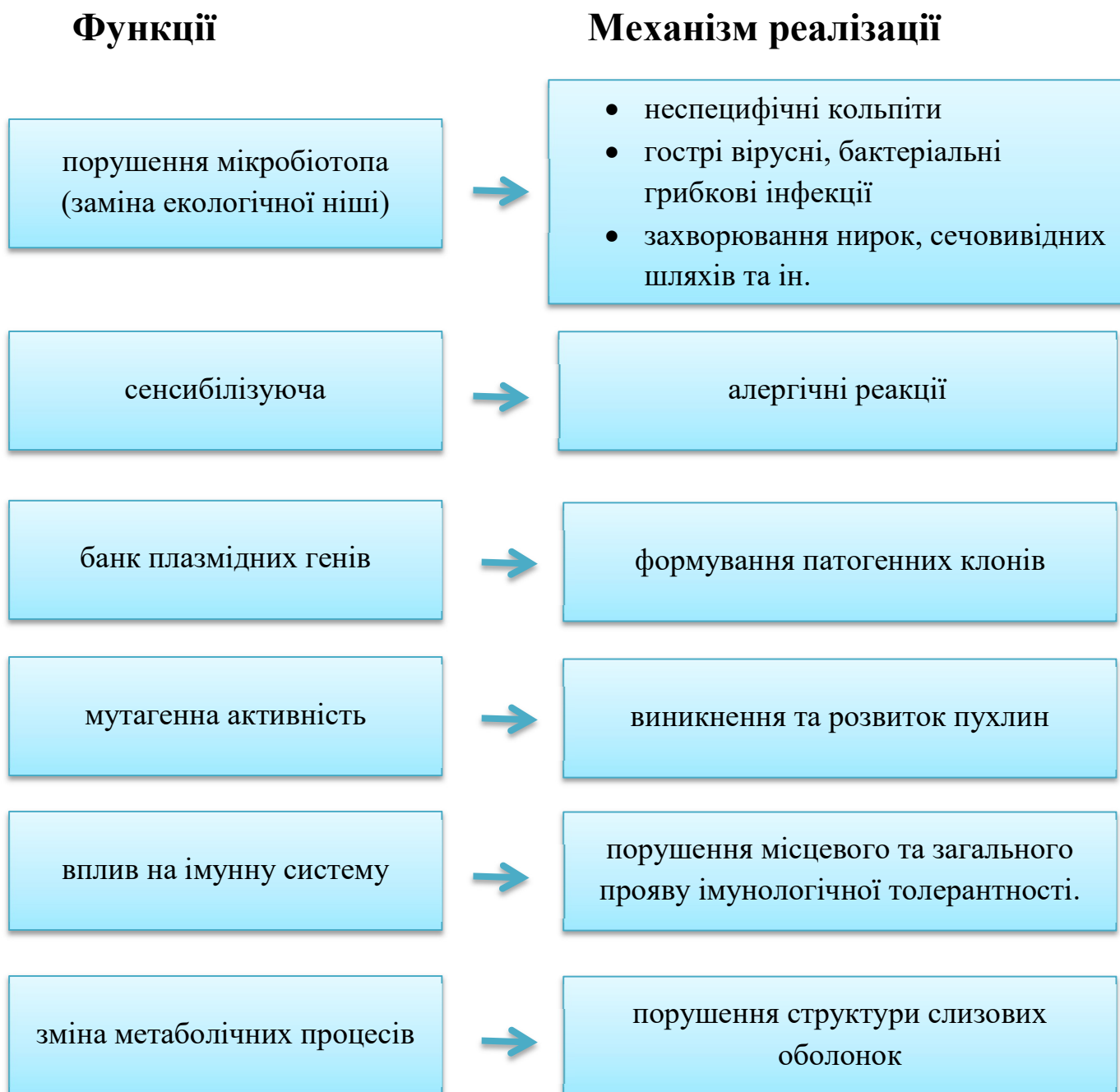
При істинному дисбіозі порушення мікробного ценозу корелює з клінічними проявами. При вивченні результатів бактеріологічного дослідження необхідно звернути увагу на наступні параметри (табл.1, 5, 6).

1. Загальна кількість мікроорганізмів
2. Наявність або відсутність лактобактерій, їх кількість
3. Склад мікробіотопа
 - мікроаерофільні бактерії (гарднерели)
 - облігатно-анаеробна флора
 - факультативно-анаеробні мікроорганізми
 - наявність та кількість дріжжеподібних і пліснявих грибів

При оцінці результатів бактеріологічного дослідження, крім зміни загальної кількості мікроорганізмів, порушення нормального співвідношення між окремими представниками мікробного ценозу вагіни (дисбіоз), ряд мікроорганізмів може мати агресивні властивості (гемолітичні, протеолітичні, цитотоксичні, наявність капсули) та інші ознаки. Наявність агресивної мікробіоти диктує необхідність її елімінації.

Таким чином, дисбіоз вагіни формується на фоні зниження активності індигенної мікрофлори, проявом надлишкового росту УПФ. Індигенна мікрофлора припиняє здійснювати свої основні функції – підвищується

негативний вплив дисбіозу на організм жінки. Найбільш виражені негативні прояви дисбіозу відрізняються при D_3 і D_4 , що може бути пояснено нами в механізмах реалізації (мал. 4).



Мал. 4. Вплив дисбіозу вагіни на функції організму жінки

Після визначення зон виявлення негативного впливу дисбіозу на організм жінки стають зрозумілими клінічні симптоми і патологічні стани, етіопатогенез яких може бути пов'язаний з порушенням складу і функцій мікробіоти.

Порушення в мікрофлорі вагіни спостерігаються при багатьох захворюваннях, в тому числі не вагінальної локалізації. Це означає, що мікробіота змінює свою екологію реагуючи на ринормантні порушення

гомеостазу. Звідси, дисбіотичні реакції варто рахувати опосередкованим відображенням дестабілізаційних процесів.

В цілому, перебудову нормальної мікрофлори (мікробіоти) можна використовувати як критерій для суджень про стан здоров'я жінки, про позитивні та негативні тенденції в розвитку патологічного процесу та адекватності терапії.

РОЗДІЛ 4. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКІВ В АКУШЕРСТВІ ТА ГІНЕКОЛОГІЇ

4.1. Вимоги до пробіотиків за міжнародними рекомендаціями

В сучасних умовах для корекції порушень мікробіоти вагіни, яка виникає у жінок на тлі різних захворювань та антибіотикотерапії, застосовується пробіотики, арсенал яких останнім часом поповнюється.

З точки зору клінічної фармакології, пробіотики – це препарати, до складу яких входять мікроби – представники нормальної мікрофлори, які за природного шляху введення, мають сприятливий вплив на фізіологічні функції та біохімічні реакції організму хазяїна через оптимізацію його мікроекологічного статусу.

Для створення пробіотиків відбирають живі культури мікробів-представників нормальної мікрофлори людини, які повинні мати цілий комплекс властивостей:

- висока адгезивність клітинам вагінального епітелія;
- стійкість до низьких значень рН;
- антагонізм до представників УПФ;
- здатність до оптимального росту та самоелімінації;
- низький ступінь транслокації через слизову оболонку вагіни в кров;
- здатність до тривалого виживання на слизовій оболонці.

Штами мікроорганізмів, які планують використовувати як пробіотики, мають свою номенклатуру (рис. 5).

Мікроорганізм, який відповідає вказаним властивостям, диференціюють як пробіотичний штам.

Пробіотичний штам класифікують в залежності від класу, виду і нумерологічної назви.

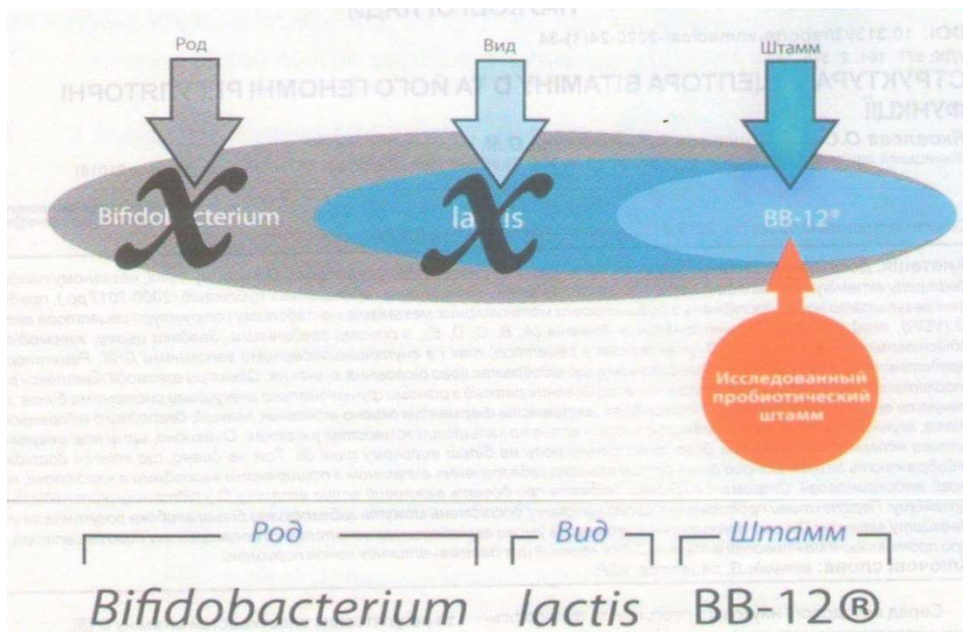


Рис. 5. Загальноприйнята номенклатура пробіотиків

Мільйони років існування мікрофлори на планеті Земля (в рослинах, тваринах, ґрунтах, воді тощо) забезпечує таке різноманіття їх адаптивних механізмів, що людство, незважаючи на безмежні дослідження, спрямовані на користь людині в умовах дисбіозів різної локалізації, все ж залишається умовно спроможним щодо подолання цих розладів.

Для впровадження в лікарську практику пробіотиків міжнародними експертами пропонуються наступні рекомендації щодо ефективного та безпечного застосування пробіотиків.

Вимоги до біопрепаратів (виробничих штамів мікроорганізмів):

- * - наявність корисного впливу на організм господаря, підтвердженого лабораторними дослідженнями і клінічними спостереженнями;
- * - штами повинні бути ідентифіковані з урахуванням генетичних ознак;
- * - при тривалому використанні вони не повинні викликати побічних реакцій; штами повинні бути непатогенними і нетоксичними;
- * - наявність вираженої антагоністичної активності по відношенню до патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів;
- * - наявність стабільних характеристик як в клінічному, так і в технологічному плані (володіти виробничо-цінними властивостями);
- * - штами молочнокислих паличок повинні продукувати переважно L (+) – ізомер молочної кислоти;
- * - при введенні у великих кількостях вони повинні мати мінімальну здатність до транслокації з просвіту травного тракту у внутрішнє середовище макроорганізму;

* - наявність чіткої фізіолого-біохімічного і генетичного маркування як для виключення фальсифікації, так і для періодичного контролю ідентичності властивостей вихідних і виробничих культур.

Ці вимоги повинні бути враховані, щоб запобігти як відсутності, так і забезпечити достатній рівень безпеки терапії. Отже, уточнення вимог до пробіотиків наступні:

Обов'язкові вимоги до пробіотиків [Мартишин О., 2019]

1. Ідентифікація штаму:

- необхідна сприятлива дія штам-специфічного!
- відсутність впливу на штам допоміжних речовин
- корисні можуть бути тільки окремі нечисельні штами (не всі види лактобацил, які знаходяться в організмі людини)

2. Безпека:

- за рекомендаціями ESPGHAN (2014) – неможна застосовувати *Enterococcus faecium* S`F68, який переносить ванкоміцин-резистентні гени

3. Докази клінічної ефективності

- дослідження лише штам-специфічних пробіотиків
- суміш штамів змінює їхню ефективність проти кожного окремого (ESPGHAN, 2014): суміш *Saccharomyces boulardii*

+ *L. acidophilus*

+ *L. rhamnosus*

+ *B. longum*

} = недостатньо даних для рекомендацій

4. Реєстрація пробіотика як лікарського засобу

- якість лікарських засобів вище, ніж дієтичних добавок

Мікроорганізми, які входять до складу пробіотиків, повинні бути непатогенними, нетоксигенними і зберігати життєздатність при тривалому зберіганні.

Існує декілька класифікацій пробіотиків:

- препарати, які складаються з живих мікроорганізмів і структурних компонентів;
- препарати, які складаються з живих мікроорганізмів і метаболітів в різних комбінаціях;
- препарати, які складаються з живих геномодифікованих штамів мікроорганізмів.

Частіше використовують пробіотики, що складаються з мікроорганізмів, які є класичною мікрофлорою вагіни [Грищенко О.В., Сторчак А.В., 2014].

Ці препарати мають декілька поколінь:

- перше – монокомпонентні препарати (лактобактерії, біфідобактерії, вони складаються з одного конкретного мікроорганізму, який є типовим мешканцем вагіни;

- друге – препарати конкуруючої дії, що витісняють умовно-патогенні мікроби, які в подальшому не колонізують вагіну. До них відносяться нетипові мікроби вагіни – бацили, які самоілімінуються (*B. subtilis* 534, *B. subtilis* N3H, *B. subtilis* і *B. licheniformis*);

- третє – полікомпонентні препарати або симбіотики. Вони складаються з декількох штамів живих бактерій або видів бактерій: біфацид (*B. bifidum*, *L. acidophilus*), ацилакт (з штаму *L. acidophilus*), біфилонг (*B. bifidum*, *B. longum*), лінекс (*Lactobacillus*, *S. faecium*, *B. infantis*).

Особливістю біологічного ефекту вказаних препаратів є: сумація корисних властивостей притаманних окремим штамам і підвищення їх біологічної активності; можливість виборчого заселення вагіни корисними бактеріями того виду, який найбільш адекватний в мікробіомі конкретного індивідуума (що не виключає обов'язкового проведення бактеріологічного аналізу).

Поліпробіотики рекомендовано використовувати курсом не менше двох тижнів.

- четверте – комбіновані препарати, або синбіотики, вони складаються із живих бактерій та спеціальних інгредієнтів, які спонукають їх ріст, розмноження, метаболічну активність, наприклад, *B. bifidum* з додаванням біфідогенного фактору – лактулози.

- п'яте – полікомпонентні комбіновані препарати

- комплекс пробіотиків і їх метаболітів (живі штами *L. acidophilus* і *B. lactis* і концентрат імуноглобулінів);

- комплексні імуноглобулінові препарати (КІП – містить імуноглобуліни G, M, A; необхідно уточнення алергоанамнезу);

- комбінований імуноглобуліновий препарат і рекомбінантний α_2 інтерферон [Шензова М.А., Сурмашева Е.В., 2014].

Останні роки все частіше зустрічається термін «біотерапевтичні агенти» (БТА). БТА являють собою фармацевтичні продукти, які складаються із живих мікроорганізмів, що володіють терапевтичними властивостями і використовуються в якості лікарських препаратів. Основою для БТА є бактерії-представники нормальної мікрофлори вагіни. Використання препаратів, формуючих мікробіотоп в складі БТА, забезпечує позитивний і швидкий ефект при прийомі препарату.

Механізм дії біотерапевтичних препаратів обумовлений наявністю у мікроорганізмів, що входять до їх складу, функціональних властивостей; здатності виживати в кислому середовищі, ефективно прикріплюватися до епітеліальних клітин, колонізувати їх, продукувати антимікробні речовини, які викликають стимуляцію імунної системи, попереджати надлишковий ріст і розмноження УПМ, відновлювати мікрофлору.

Ефективність пробіотиків залежить від багатьох факторів: складу біопрепарату, стану мікрофлори (глибини розвитку дисбіозу), організму людини, способу життя, гормональної функції жінки [Уманець Т.Р., 2017, Степанов Ю.М., 2015].

Найбільш часто призначають і достатньо вивчені пробіотики на основі біфідум- і лактобактерій.

Пробіотики повинні відповідати наступним вимогам:

- здійснювати позитивний вплив на організм жінки;
- не викликати побічних ефектів при тривалому застосуванні;
- володіти колонізаційним потенціалом;
- мати стабільну клінічну ефективність;
- володіти простою технологією отримання.

Корекція дисбіозу вагіни у жінок є багатогранною проблемою, вона вимагає врахування як першопричини її виникнення, так і безлічі чинників, які її обумовлюють [Han C., Wu V., Fan A., 2015].

4.2. Ризики побічних реакцій пробіотиків

Ризики побічних реакцій пробіотиків базується на розумінні, що додаткове введення чужої мікрофлори, яка відрізняється від індивідуального спектру кожної людини, може бути небезпечною в декількох варіантах побічних реакцій саме від пробіотиків.

Побічні реакції пробіотиків (ПДП) :

- Оцінюють 4 типи ПДП:
 - розвиток інфекційних процесів;
 - метаболічні порушення;
 - надмірна стимуляція лімфоїдної тканини
 - формування нових клонів при передачі генів патогенності
- Ентеральні пробіотики (ешерихії, ентерококи, спорові бацили) при хаотичному використанні повинні застосовуватися дуже обережно, під суворим контролем лікаря, але ця вимога порушується!

Пробіотики можуть мати різний реєстраційний статус (ЛЗ, дієтична добавка), але при цьому їх головною властивістю є те, що це конкретні

штами бактерій, які відповідають заявленим кількостям в продукті. Ці вимоги часто порушені! Також важливі досвід і репутація виробника.

Складною проблемою залишається тактика одночасного застосування антибіотика та пробіотика, тому що зрозуміло: антибіотики також інактивують корисні бактерії пробіотика, як і умовно-патогенну флору, це підтверджено дослідженнями (табл. 9).

Немає резистентності до антибіотиків: амоксициліну, доксициліну, фторхінолонів, цефалоспоринів у *Bifidobacteria spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *V. cereus*.

Таблиця 9

Чутливість до антибіотиків біфідобактерій

Антибіотик	Біфідобактерії	Антибіотик	Біфідобактерії
Бензилпеніцилін	+++	Канаміцин	–
Ампіцилін	+++	Мономіцин	–
Ампіокс	+++	Неоміцин	–
Оксацилін	++	Тобраміцин	–
Карбеницилін	+++	Тетрациклін	+++
Клиндамицин	++++	Стрептоміцин	–
Гентаміцин	++	Левоміцетин	++
Цепорин	+++	Леворин	–
Кефзол	+++	Ністатин	–
Клафоран	+++	Фуразолідон	–
Фортум	+++	Сульфаніламід	–
Еритроміцин	+++	Бісептол	+++
Олеандоміцин	+++	Лінкоміцин	+++

Примітки : +++++ - дуже чутливі; +++ - чутливі (гинуть); ++ - помірно стійкі (частково гинуть); – - стійкі (виживають).

Отже, біфідобактерії не руйнуються аміноглікозидами, поліенами, деякими нітрофуранами і сульфаніламидами.

Одночасне введення антибіотика і пробіотика має декілька аспектів. Одним із них є пробіотик, який повинен мати генетичну стійкість до антибіотика [Elmer, 1996]. Описані випадки виникнення епідемій, викликаних мультирезистентними *Enterococcus faecium*, вони мають здатність передавати стійкість до ванкоміцину (Boyce, 1998). Через небезпеку існування резистентності ентерококів до ванкоміцину, вона може передаватися іншим грампозитивним мультирезистентним бактеріям (стійким до метициліну *S. aureus* і стійким до пеніцилінів пневмококів).

Науковці вважають, що застосування ванкоміцину, за можливістю, варто обмежити [CDC, 1995; Murray, 1995]. Наявність зв'язку ентерококів з

лактобацилами (яким притаманна ванкоміцин-резистентність) ускладнює виявлення в пробіотиках ентерококів, стійких до ванкоміцину [Murray, 1995].

В ряді країн не використовується пробіотик, в склад якого входить *Enterococcus faecium* SF68: в Бельгії в 1994 році був скандально вилучений пробіотик - *Enterococcus faecium* SF68 резистентний до ванкоміцину.

Самоелімінуючі бацили широко використовуються з 80-х років минулого століття [Абатуров О.Е., 2019]. Однак, і у цих мікроорганізмів - *V. cereus* виділена плазміда, несуча резистентність до тетрацикліну, і як показав Bernhard (1998), ця плазміда (ДНК) може переходити у *V. subtilis* та залишатись в цій бацилі.

Застосування пробіотиків на практиці ускладнюється цілою низкою обставин. Так, для більшості пробіотиків (особливо рідких лікарських форм) потрібні особливі температурні умови (5-6⁰С) при їх транспортуванні та зберіганні. Порушення «холодового ланцюжка» викликає руйнування бактерій. Пробиотики недостатньо стійкі до коливань рН середовища і осмотичного тиску тощо. Чимало пробіотиків чутливі до антибіотиків, хіміо- і променевої терапії. Це необхідно враховувати при одночасному призначенні пробіотиків з цими препаратами, особливо у хворих, що вимагають опромінення.

Важко підібрати пробіотик для конкретного хворого. Можливі невисокі показники їх приживлення, так як пробиотики чужі фенотипически і генетично для даної людини мікроби [Ткач С.М., 2020, Фесенко Г.Д., Соломцева Т.А., 2020].

Здебільшого пробиотики перетворюють існуючу порожнинну мікрофлору, надаючи несуттєвий вплив на мунозную флору.

Особливе значення на розвиток небажаних реакцій організму, відсутність планованого ефекту біотерапії має спосіб і особливості введення біопрепарату. Як приклад, наводимо публікацію професора Г. Дондерса:

- У певний період часу серед акушер-гінекологів існувала думка, що ефективним методом лікування бактеріального вагінозу може бути ентеральне застосування пробіотиків. В огляді професора Гілберта Дондерса (30 років дослідження) доведено – **не раціонально** використовувати ентерально пробиотики для лікування вагінозу. Пробиотики необхідно імплантувати саме в ту зону, де розвинувся дисбіоз, біопрепарати повинні бути адаптовані до ділянки слизової оболонки з порушеною колонізаційною резистентністю. І цілком звичайно, необхідного ефекту ентерального застосування пробіотика не спостерігалось у курируємих хворих після лікування неадекватної біотерапії.

4.3. Основні підходи до лікування дисбіозу вагіни

Враховувати, що дисбіоз, будь-якої локалізації, завжди є вторинним, лікування потрібно направити на терапію основного соматичного захворювання.

Лікування дисбіозу повинно бути комплексним і включати:

- усунення надмірного росту бактерій у вагіні (селективна деконтамінація); рекомендується при дисбіозі 3, 4;
- відновлення нормальної мікробної флори вагіни (корекція автохтонного мікробіоценозу);
- неспецифічна імуностимуляція

Для відновлення мікрофлори вагіни використовуються пробіотики, які представлені в табл. 10.

Таблиця 10

Найбільш часто використовувані біологічні препарати в лікуванні дисбіозів вагіни

Назва	Склад	Стійкість до антибіотиків і хіміопрепаратів
1	2	3
Біфідовмісні препарати:		
біфідумбактерин (сухий, в порошку, таблетках, супозиторії)	леофільно висушена суспензія живих біфідобактерій <i>B. bifidum</i> з додаванням біфідогенного фактора-лактози	немає
біфілін	біфідобактерії <i>B. adolescentis</i>	немає
біфілонг	біфідумбактерії <i>B. bifidum</i> і <i>B. longum</i>	немає
Лактовмісні препарати:		
лактобактерин	живі, леофільно висушені <i>L. plantarum</i>	немає
ацилакт	леофільно висушені живі <i>L. acidophilus</i>	існує
примадофиліус	леофілізовані живі культури <i>L. acidophilus</i> і <i>L. casei subspramnosus</i>	немає
примадофиліус біфідус	леофілізовані живі культури <i>L. rhamnosus</i> і <i>B. breve</i>	немає

Самоелімінуючі антагоністи:		
бактиспорин	живі бактерії <i>B. subtilis</i> um. N3H	немає
споробактерин рідкий	леофілізовані живі <i>B. subtilis</i> um. 534	немає
біоспорин	леофілізовані <i>B. subtilis</i> і <i>B. licheniformis</i>	немає
Комплекс пробіотиків і їх метаболітів		
Ультра флора плюс	живі штами <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> і концентрат імуноглобулінів (500 мг)	немає
Комплексні імуноглобулінові препарати		
Комплексний імуноглобуліновий препарат (КІП)	містить імуноглобуліни G, M, A	існує
комбінований імуномодульований препарат і рекомбінантний α_2 інтерферон (КІПФЕРОН)	містить імуноглобуліни G, M, A і рекомбінантний α_2 інтерферон	існує

Перераховані в табл. 10 біопрепарати використовуються місцево при різних клінічних ситуаціях:

- неспецифічні кольпіти;
- дисбіози піхви (в тому числі гарднелъоз)
- підгострі та хронічні стадії запальних процесів жіночої статеві системи;
- підготовка до планових гінекологічних операцій;
- передродова підготовка вагітних та ін.

В світі існує широкий вибір пробіотиків з біфідобактерій для лікування дисбіозів вагіни (табл. 11).

Таблиця 11

Види біфідобактерій, використаних для виготовлення пробіотиків для лікування дисбіозів вагіни

Вид мікроорганізму	Країни, які використовують штами даного виду в складі пробіотиків
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Франція, Німеччина, Росія, Японія, Швейцарія, США, Канада, Норвегія, Данія
<i>Bifidobacterium longum</i>	Німеччина, Росія, Данія, Норвегія, Японія, США, Канада
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	США, Росія

<i>Bifidobacterium infatis</i>	Швейцарія, США, Росія
<i>Bifidobacterium lrene</i>	Канада, США, Росія
<i>Bifidobacterium animalis</i>	Норвегія

Клінічні стани, при яких біфідовмісні пробіотики викликали профілактичний ефект: мікроекологічні порушення (вагінози) геніталій, включаючи вагініти, кольпіти, ендочервіцити різної етіології.

Різні види лактобацил, які використовують в лікуванні дисбіозів представлені в табл. 12.

Таблиця 12

Види лактобацил, які використовують в бактеріальній терапії дисбіозів вагіни

Вид мікроорганізму	Країни, які використовують штами даного виду в складі пробіотиків
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Вірменія, Німеччина, Данія, Норвегія, Італія, Індія, Словенія, Канада, Великобританія
<i>Lactobacillus casei</i>	Франція, США, Канада
<i>Lactobacillus fermentum</i>	Росія
<i>Lactobacillus phantarum rhamnosus</i>	США, Канада, Росія
<i>Lactobacillus lactis</i>	Норвегія, Канада, США
<i>Lactobacillus lreliis</i>	США
<i>Lactobacillus savigarius</i>	США
<i>Lactobacillus gasseri</i>	Німеччина

Лактовмісні препарати, які випускаються вітчизняними та зарубіжними фірмами, представлені великою кількістю моно- і комплексних складів, вони містять штами різних видів лактобацил, однак, варто нагадати, що найбільше поширення має, і головне, найбільший ефект мають пробіотики живих культур. Як правило, рекомендовані комбіновані біопрепарати в більшості, крім антибіотикорезистентних штамів пробіотиків, містять вітаміни С, В, різні препарати, стимулятори росту (дріжджовий екстракт, інозин, вуглеводи) та ароматизатори, значні відмінності асортименту залежать від країни-виробника (табл. 12).

Препарати випускаються зазвичай у формі сухої біомаси (флакони, желатинові та ін. капсули, пакети), рідше – в формі рідкої нативної суміші. Склад життєздатних клітин наводять спочатку в одній дозі від $1 \cdot 10^6$ – $1 \cdot 10^{11}$ КУО/мл (в залежності від лікарської форми).

В порівняльному аналізі 76 штамів лактобацил, їх високої антагонічної активності, відрізнялися 3 штами, віднесених до *L. acidophilus*. На основі вказаних культур створений біопрепарат «ацилакт», який в акушерстві та гінекології виявився ефективним в комплексному лікуванні неспецифічних кольпітів, бактеріального вагінозу, вагінальних дисбіозів, а також в передопераційній, передродовій підготовці, з метою попередження висхідного інфікування [Онищенко Г.Г., Алешкіна В.А., Афанасьева С.С. та ін., 2002].

Зарубіжні вагінальні пробіотики «Vagilloz» в свічках, вміщують культури *L. acidophilus*, «Doderfein Med» - із ліофільно висушеної культури *L. gasseri* в капсулах (Німеччина), «Jrophigil» включений штам *L. acidophilus* і *L. doderleinii* в комплекс з естролом і прогестероном в капсулах та ін. Використання в комплексному препараті гормонів є дуже важливим, так як етіологічним фактором у багатьох випадках вагінозу є гормональний дисбаланс. Комплекс із двох штамів *L. acidophilus* під назвою «Вітафлор» рекомендований до застосування в формі ліофілізованої біомаси.

Враховуючи широкий спектр антагоністичної активності, стимулюючий вплив на імунітет «Вітафлор» рекомендований при мікроекологічних порушеннях мікрофлори геніталій – вагінози, вагініти, кольпіти, ектоцервіцити різної етіології.

Механізм лікувальної дії пробіотиків не обмежується до простого заселення вагіни, він значно складніший:

- конкурентне пригнічення бактеріальної адгезії;
- продукція антимікробних субстанцій;
- стимуляція імунної відповіді;
- продукція цитопротективних субстанцій;
- стимуляція секреції муцина

Пробіотики, які містять штами біфідо- і лактобактерій, забезпечують більшою мірою імуностимулюючі впливи, а які містять бацили, ентерококи, дріжджі – викликають більш виражену антагоністичну дію відносно умовно-патогенних мікроорганізмів.

Препарати біфідобактерій не мають токсичної дії, тому біфідопрепарати практично не мають протипоказань.

Препарати лактобактерій, мають живий початок, також бажано призначати після елімінації патогенів.

Недоцільно призначати лактовмісні препарати при середніх, виражених і затяжних формах кандидамікозів, так як продуковані лактобактеріями кислоти сприяють збільшенню полівалентного складу грибів роду *Candida*.

Самоелімінуючі пробіотики мають антагоністичну активність, рекомендується призначати короткочасно з подальшим застосуванням біфідо- і лактовмісних пробіотиків.

Препарати конкурентної дії, що витісняють умовно-патогенні і патогенні мікроорганізми і надалі не колонізують слизову оболонку. Бациллярні пробіотики відносяться до групи самоелімінуючих антагоністів [Elshaghbae et al, 2017]. До складу цих препаратів входять транзиторні бацили [*B. subtilis*, *B. cereus* та ін].

Особливості пробіотичної дії бацилярних пробіотиків:

- високий антогонізм до патогенної та УПФ;
- імуномодульований ефект.

Комплекс пробіотиків і їх метаболітів. Використання біопрепаратів на основі живих культур не завжди виявляється високоефективним. Можливо це пов'язано з швидкою елімінацією введених в агресивне середовище штамів пробіотиків, можливо внаслідок високої толерантності імунної системи до власної мікрофлори. У зв'язку з цим, в клінічну практику впроваджені принципово нові препарати, створені на основі компонентів мікробних клітин, або їх метаболітів.

Метаболіти пробіотиків мають позитивну дію на фізіологічні та біохімічні реакції організму хазяїна, або опосередковано через регуляцію функціонування біоплівки на слизовій оболонці.

Комплексний імуноглобуліновий препарат (КІП) містить імуноглобуліни G, M, A, виділених з плазми крові людини. В КІП присутній широкий спектр антитіл для багатьох патогенних або умовно-патогенних бактерій і вірусів. При використанні КІП на слизову оболонку додатково потрапляють антитіла (до бактерій, вірусів, грибів, найпростіших) в складі імуноглобулінів, таким чином відбувається інактивація патогенів.

У практиці лікування дисбіозу вагіни високу оцінку отримав комбінований імуномодулюючий препарат, що містить КІП і рекомбінантний α_2 інтерферон (КІПферон) - вагінальні супозиторії.

Позитивну дію КІПферону (сурозиторії) пов'язують з його позитивним імуномодулюючим впливом на місцевий імунітет; з підвищенням локальних механізмів захисту, елімінацією патогенів і УПМ (бактерії, віруси, гриби) з піхви. Його можна використовувати з пробіотиками та іншими препаратами. Тривалість курсу 7-14 днів [Римарчук Г.В., Щеплягіна Л.А., Круглова И.В., 2009].

Дуже доречним є положення, запропоноване Няньковським С.Л. (2012), з приводу використання пробіотиків: «В науковій літературі існують дискусії щодо порівняльної ефективності використання моно-

і мультипробіотиків та синбіотиків. На сьогоднішній день **немає** остаточних переконливих даних щодо переваги одних чи інших, хоча слід очікувати, що синбіотичні препарати матимуть кращий ефект за рахунок синергічної дії. Слід зазначити, що збільшення **кількості штамів** пробіотиків в одному препараті далеко не завжди супроводжується більш вираженим клінічним ефектом».

Використання пробіотиків поза та під час вагітності

Відновлення вагінального біотопу після антибактеріальної терапії цервіко-вагінальних інфекцій в першому триместрі важливо для збереження протиінфекційного захисту нижнього відділу статевого тракту жінки протягом всієї вагітності. У клінічній практиці для корекції мікробіоценозу піхви використовують в основному дві групи лікарських засобів: пробіотичні препарати та засоби, що підкисляють вагінальний вміст [Erwin Espinosa, 2015; Kira E.F., Korshakova N. Yu., 2018]. Пробіотичні препарати містять штами лактобактерій, що адгезуються до клітин епітелію, блокують епітеліальні рецептори для патогенних мікробів, а також, виробляють молочну кислоту, тим самим, знижують кислотність вагінального вмісту, пригнічуючи зростання умовно-патогенної мікрофлори. При використанні кислотомістких препаратів (молочна, аскорбінова кислоти) індуковане кисле середовище в піхві пригнічує ріст анаеробних бактерій і дозволяє відновити колонізацію власними видами лактобактерій [Коньков Д. Г., 2020].

Проте, на теперішній час при корекції дисбіотичних станів та лікуванні генітальних інфекцій у вагітних жінок відсутні чіткі критерії вибору препарату для відновлення мікробіоценозу піхви. Виявлення таких критеріїв може стати основою ефективного відновлення колонізаційної резистентності нижнього відділу геніталій, й сприятиме профілактиці рецидивів цервіко-вагінальних інфекцій, мінімізації їх негативного впливу на перебіг вагітності та негативні перинатальні наслідки.

Відсутність допомоги бактеріолога не може бути виправданням для безладного призначення великого числа препаратів. Думка, що "один препарат - добре, два - має бути ще краще, а три – повинні виліковувати всіх хворих", наївна та нерозумна.

Важливу роль в механізмах антимікробної та віруліцидної активності лактобацил відіграє їх здатність до продукції перекису водню. Так, виявлено вірусосидну дію ацидофільних лактобацил по відношенню до вірусу імунодефіциту людини (HIV типу I) [Коньков Д.Г., 2020]. Молочнокислі бактерії, здатні до продукції перекису водню, проявляють антибактеріальну активність по відношенню до патогенних та умовно-патогенних

мікроорганізмів (ешерихій, псевдомонад). Здатність лактобацил до продукції перекису водню розцінюється як важливий чинник в механізмі антагоністичної активності в порівнянні з дією органічних кислот. Бактерії роду *Lactobacillus* володіють стійкістю до дії лізоциму, а деякі штами *L. fermentum* навіть продукують лізоцим, що сприяє стійкості останньої до дії патогенної мікрофлори. Бактеріоцини - білкові антибіотикоподібні речовини бактеріального походження, що пригнічують розмноження особин гомологічного і близьких видів. Механізм дії бактеріоцинів полягає в інгібуванні окремих етапів синтезу макромолекул. Бактеріоциногенія - один з механізмів внутрішньо- та міжвидової конкуренції бактерій. Так, бактеріоциногені штами нормальної мікрофлори беруть участь в елімінації патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів слизових оболонок [Коньков Д. Г., 2020].

Окремі види лактобацил продукують діацетил, який при низькому значенні рН середовища затримує швидкість росту кишкових паличок, мікобактерій туберкульозу, деяких грампозитивних бактерій. Молочнокислі палички проявляють нітріредуктазну активність, а гомоферментативні штами стійкі до концентрації нітритів до 200 мкг / мл [Коньков Д. Г., 2020].

Увага дослідників приваблює протипухлинна активність лактобацил, яку пов'язують зі здатністю пригнічувати утворення канцерогенів і інактивувати фекальні бактеріальні ензими, що конвертують проканцерогени, β -гіалуронідази, азоредуктази, нітроредуктази, β -глюкозидази, β -глюкуронідази [Коньков Д. Г., 2020].

L. plantarum I1001 (CECT7504) продукує речовини, які пригнічують ріст *G. vaginalis* за межами дії органічних кислот, має виражену активність по відношенню до декількох штамів *C. albicans* і *C. glabrata*. *L. plantarum* проявляє більш високу антагоністичну активність щодо потенційних уропатогенів, ніж *L. rhamnosus* GR-1 (штам, який продемонстрував певний клінічний ефект для профілактики інфекцій сечових шляхів). Для нього характерна відсутність гемолітичної активності; не спричиняє потенційно мутагенних речовини (аналіз Еймса, стандартний протокол ОЕСР 471); відсутність переданих генів стійкості до антибіотиків (відповідно до антимикробними зрізами EFSA) та безпечний у використанні, відповідно до тесту на роздратування піхви у самок кроликів (ISO 10993-10) [Beerepoot MA, et al., 2012; EFSA, 2012]

У дослідженнях з вивчення ефективності пробіотиків для лікування порушень мікрофлори піхви показано значне збільшення випадківвилікування як при монотерапії, так й у поєднанні із антибактеріальними препаратами [Heczko P.V. et al., 2015].

Вимоги до клінічного використання пробіотичних бактерій:

- Специфічні ізоляти (ізольовані від флори піхви);
- Види, які зазвичай зустрічаються у флорі піхви;
- Випробування *in vitro* бажаних характеристик штаму (схильність до вагінального епітелію, регулятора рН, виробництва H₂O₂ та бактеріоцинів);
- Обов'язкова сертифікація (оцінка безпеки, клінічні випробування фази 1 (пілотні), клінічні випробування фази 2 (DBPC));
- Стабільність.

У дослідженнях *in vitro* [Reid G. et al., 2005] було встановлено, що *L. rhamnosus* GR-1 здатний руйнувати біоплівки урогенітальних збудників патогенних препаратів, а також субстанція, що продукується *Lactobacillus reuteri* RC-14 забезпечує її ріст та адгезивні властивості. Yang et al. [2014] показали багатообіцяючі результати, коли супернатант (бактеріоцин) *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 послаблював локальне запалення та передчасні пологи в експерименті. Одночасно супернатант збільшував експресію 15-гідроксипростагландиндегідрогенази - фермента-каталізатора окислення 15-гідроксигруп до відповідного кетона, що є основним шляхом інактивації простагландинів [Yang S. et al., 2014].

Прийом пробіотиків під час вагітності суттєво був пов'язаний із меншим ризиком виникнення прееклампсії (ПЕ), ВШ 0,80 (95% ДІ 0,64-0,94), при цьому не спостерігалось суттєвої асоціації з споживанням та вживанням пробіотиків до вагітності та на ранніх термінах вагітності. У 34 458 жінок, що були задіяні у дослідженні, передчасні пологи відбулися в 2858 випадках, з яких 1795 були спонтанні передчасні пологи та 1063 - індуковані передчасні пологи. Існував достовірний зв'язок між споживанням пробіотиків під час ранньої вагітності та зменшеним ризиком передчасних пологів, ВШ 0,79 (95% ДІ 0,64-0,97), тоді як не спостерігалось суттєвої асоціації із споживанням пробіотиків перед вагітністю та споживанням на пізньому терміні вагітності [Nordqvist M. et al., 2018].

Дослідження *in vitro* показали, що пробіотики (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1 та LGG) можуть мати протизапальну дію у клітинах трофобласту плаценти людини. Щоденний профілактичний прийом пробіотиків ($0,5 \times 10^8$ *Bifidobacterium longum*, $0,5 \times 10^7$ *Lactobacillus bulgaricus* та $0,5 \times 10^7$ *Streptococcus thermophilus*) може зменшити Th1/Th2 відповідь, що призводить до зниження частоти нозокоміальних інфекцій [Tan M. et al., 2011]. Ці результати є дуже цікавими, оскільки відомо, що під час вагітності імунна система матері змінюється від клітинного імунітету з домінантою Th1 до гуморального імунітету з домінантою Th2 щоб прийняти плодовий «напівалотрансплант» [Polese B. et al, 2014].

Також була продемонстрована ефективність тривалого (протягом 12 тижнів) вагінального використання лактобацил *Lactobacillus rhamnosus* VMX-54 у другому триместрі вагітності для профілактики порушень мікробіоценозу піхви та обмеження впливу порушеної мікрофлори піхви на довжину й ділятацію шийки матки, а також розташування плаценти [Mortaki D. et al, 2019]. Так, у жінок, які не отримували пробіотик, з прогресуванням вагітності спостерігалася статистично значуща тенденція до збільшення числа випадків зростання умовно-патогенної мікрофлори, підвищення рН піхви, позитивного амінного тесту та патологічних виділень з піхви. У цих жінок спостерігалися статистично значущі зміни в довжині (в сторону зменшення) та розкриття (в бік збільшення) шийки матки, а також тенденція до більш низької локалізації плаценти. Навпаки, у жінок, які отримували пробіотик, зазначені зміни не реєстрували, за винятком довжини цервікального каналу, яка так само, як і у жінок контрольної групи, зменшувалася до третього триместру вагітності [Коньков Д. Г., 2020].

У недавньому проспективному рандомізованому дослідженні вагітних жінок із передчасним розривом плідних оболонок Daskalakis GJ et al. [2017] було показано, що вагінальні пробіотики (1×10^8 *Lactobacillus rhamnosus* та *L. gasseri*) як доповнення до антибіотикопрофілактики, достовірно пролонгували термін до пологів та покращували перинатальний результат [Daskalakis GJ, Karambelas AK., 2017].

D. Parent et al. [1996] у 88% випадків спостерігали нормалізацію мікрофлори піхви в групі жінок, лікування бактеріального вагінозу (БВ) у яких проводилось шляхом інтравагінального введення капсул, що містять *L. acidophilus*, протягом 4 тижнів [Parent D. et al., 1996]. Пізніше було проведено два клінічних дослідження із використанням пробіотиків, що містять *L. rhamnosus* GR-1 та *L. reuteri* RC-14, в порівнянні з застосуванням метронідазолу та пробіотиків, що містять *L. brevis* CD2, *L. salivarius* FV2 і *L. plantarum* FV9, - з групою плацебо. Показано дворазове зниження захворюваності БВ в групі із вагінальним застосуванням пробіотиків в порівнянні з групою, в якій використовувався метронідазол (65 та 33% випадків відповідно) [Anukam K.C. et al., 2006]. Було виявлено, що ефективність лікування визначалась у 50% випадків у жінок після застосування пробіотиків, які містять *L. brevis*, *L. salivarius* та *L. plantarum*, в порівнянні з групою плацебо (6%) [Mastromarino P. et al., 2009].

Пілотне дослідження за участю жінок, які отримували *L. rhamnosus* GG в кінці вагітності, але припинили їх споживання після пологів, виявило оптимальну колонізацію кишечника немовлят бактеріями *L. rhamnosus* GG, яка залишалася стабільною до 6 міс. Використання пробіотичних бактерій

під час вагітності було запропоновано в якості засобу модуляції імунної системи плода, для зниження ризику імунних аберацій. У матерів, які приймали пробіотики, було виявлено значне збільшення природних клітин-кілерів в периферичній крові та незначне збільшення Т- і В-лімфоцитів. У материнському молоці було виявлено зниження туморнекротичного фактора [Boyle R.J. et al., 2008].

L. rhamnosus GG призначався вагітним жінкам, які мали принаймні одного родича першого ступеня споріднення з atopічним дерматитом, або алергічним ринітом, або астмою, протягом 4 тиж. до передбачуваних пологів та протягом 6 міс. в післяпологовому періоді. При прийомі пробіотика вагітною та годуючою жінкою збільшувалася кількість протизапального цитокіну TGF-2 в молоці матері, що покращувало її імунозахисний потенціал, це було пов'язано зі зменшенням ризику atopічної екземи протягом перших 2 років життя дитини (15% в порівнянні з 47%) [Pelucchi C. et al., 2012]

L.Vande Vusse представив дані інтеграційного огляду про перинатальне застосування пробіотиків в 37 дослідженнях, опублікованих з 1990 по 2011 р. Пренатальний прийом пробіотиків значно знижував частоту виникнення бактеріального вагінозу, збільшував колонізацію піхви *Lactobacillus* і кишечника *Lactobacillus rhamnosus*, змінював рівень імунних маркерів в сироватці крові та грудному молоці, поліпшував материнський метаболізм глюкози, знижував частоту розвитку гестаційного діабету та прееклампсії. Також пренатальний прийом пробіотиків був пов'язаний зі значним збільшенням кількості *Bifidobacterium* та *Lactococcus Lactis* (фізіологічна кишкова флора) в кишечнику матері та неонатальному калі дитини. Побічних ефектів пробіотиків в цих дослідженнях відзначено не було [VandeVusse L, Hanson L, Safdar N., 2013].

Використання вагінальних капсул, до складу яких входили штами молочнокислих бактерій *Lactobacillus gasseri*, EB01TM, та *Lactobacillus rhamnosus*, PB01TM, мало виразний клініко-лабораторний ефект при комплексному лікуванні БВ у вагітних із некомпетентною шийкою матки. При тому, що використання вагінального пробіотика напередодні інсталяції цервікального песарію було ефективнішим, ніж пероральний прийом харчових добавок з про- та пребіотиками, за показниками зменшення частоти скарг на посилення вагінальних виділень (BP 8,0, 95% ДІ 1,05–60,72, $p = 0,044$) та вагінального дискомфорту (BP 4,67, 95% ДІ 1,1–19,85, $p = 0,037$), зникнення випадків свербіння та відчуття печіння у піхві вже на 4 добу терапії.

При комплексному лікуванні БВ із додаванням препарату, що містив *Lactobacillus gasseri* та *Lactobacillus rhamnosus* на початку II триместру у вагітних із порушенням затульної функції шийки матки відзначалось зникнення контамінації *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp. та *Atopobium vaginae* та достовірне відновлення вагінальної нормобіоти на 4 тижні (ВР 14,67, 95% ДІ 2,08–103,48, $p = 0,007$) і 8 тижні від початку терапії (ВР 8,0, 95% ДІ 2,04–31,37, $p = 0,003$). Вагінальне використання штамів молочнокислих бактерій *Lactobacillus gasseri*, EB01TM, та *Lactobacillus rhamnosus*, RB01TM на фоні встановленого серкляжного песарію асоціювалося з достовірним зменшенням випадків передчасного розриву плодових оболонок (ВР 4,67, 95% ДІ 1,10–19,85, $p = 0,04$) та хоріоамніоніту (ВР 4,67, 95% ДІ 1,10–19,85, $p = 0,04$) [Коньков Д.Г., Адамчук Н.В., Кливак В.В., 2020].

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Лікування хворих, які потребують пробіотичної терапії, являє собою доволі складну задачу для лікаря, вимагає від нього професійних навичок ведення таких хворих, диференційного підходу в залежності від клінічної форми захворювання, стану імунної та гормональної системи пацієнтки.

Доводиться констатувати, що навіть комплексна терапія хворих з порушеним вагінальним мікробіомом в частині випадків, на жаль, не запобігає рецидивам хвороби.

Накопичений досвід переконує, що комплексне лікування хворих з правильним використанням біопрепаратів є доцільним і обґрунтованим, враховуючи, що зміни мікробіома відіграють істотну роль в патогенезі і прогресуванні вагінозу. В лікуванні таких станів варто використовувати препарати з еубіотичними властивостями, здатними оптимально модулювати склад мікробіоти вагіни.

Серед безлічі фармакологічних підходів, заслуговують уваги препарати, які можуть впливати на корекцію мікробіому. В першу чергу, це моноштами біфідо- чи лактобактерій.

Ми звертаємо увагу на те, що до пробіотиків потрібно відноситися як до будь-яких ліків, а не як до біодобавок. З огляду на те, що виробники пробіотиків надають перевагу швидше реалізовувати свій продукт, обходячи клінічні дослідження препарату.

Представлені наші результати досліджень показали динамічний характер екосистеми вагіни, якій відображає складні взаємодії організму жінки, її способу життя, з гормональними, екологічними та іншими факторами (куріння, генетика, лікарські препарати).

Запропоновані протоколи лікування потребують обережного й дбайливого відношення до мікробіому вагіни, порушення функцій якого тягне за собою розвиток цілого ряду патологічних станів.

ВИСНОВКИ

1. Мікробіоценоз піхви – це складна екосистема, здатна змінюватися та відновлюватися під впливом різних факторів. Вона є функціональною системою організму, яка знаходиться в тісному взаємозв'язку з іншими системами, кінцевим результатом їх взаємодії є відновлення порушеної рівноваги.
2. Лише мікробіологічна діагностика дозволяє виявити порушення мікробіоцинозу, оцінити характер змін, визначити причини, які їх викликали, що, в свою чергу, дозволяє адекватно і правильно проводити лікування, виходячи з етіологічних і патогенетичних механізмів захворювання.
3. Лікуючий лікар є відповідальним за життя та здоров'я пацієнта, а клінічний мікробіолог Stewardship (тобто «супровід»), доповнює теоретичне обґрунтування діагностики розладів.
Лікарю без супроводу мікробіолога, фармаколога непросто прокласти вірний шлях в безмежному різноманітті збудників-мікроорганізмів та антимікробних засобів.
4. Широкий арсенал лікарських засобів та доцільність їх використання дозволяє з високою ефективністю проводити корекцію і профілактику порушень мікробіоценозу в кожному конкретному випадку.

Ми пропонуємо правильний шлях в безмежному різноманітті мікроорганізмів в біотопах організму, безлічі біопрепаратів та лікарських засобів. Щасливого шляху!

Література:

1. Абатуров О.Е. Вплив пробіотичної терапії на імунну систему людини. Український медичний часопис. Т 1. №5(133). 2019.
2. Бенца Т.М. Нарушения микробиоты кишечника и их коррекция. Український медичний часопис. 2018. № 4(1). С. 75-79.
3. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины — мультифункциональные катионные пептиды человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2008; 2: 31-40.
4. Гопчук О.М., Герасимова Т.В., Морозова О.В. Пробиотики: сучасний погляд на терапевтичну ефективність. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2015. №6(92). С. 56-61.
5. Грищенко О.В., Сторчак А.В. Клинико-микробиологическое обоснование комплексного подхода к лечению бактериального вагиноза. Здоровье женщины. №7. 2014.
6. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В. Крылья бабочки и кишечный микробиом, или мегаэволюция в мире пробиотиков. Сучасна гастроентерология. №2(112). 2020. С. 47-58.
7. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Рахманова В.С., Цыс Л.В. Кишечная микробиота и функциональные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта. Сучасна гастроентерология. №2(112). 2020. С. 66-76.
8. Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л. (2008) Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. РМЖ (Русский медицинский журнал), 16(1): 18-23.
9. Исаков В.А., Куляшова Л.Б., березина Л.А. и др. Патогенез, диагностика и терапия урогенитального хламидиоза. 2010. 111с.
10. Иванова С.А., Яковлева О.О. Діагностика змішаних інфекцій генітального тракту жінок фертильного віку. Людина та ліки. Міжнародний конгрес. тези доповідей, Київ, 2015. С 18.
11. Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А. Гинекология детей и подростков // Ленинград: «Медицина», 2000, 126-146.
12. Коколина В.Ф., Зубкова О.В. Диагностика и лечение урогенитальных инфекций в гинекологии детского и подросткового возраста. Методическое пособие. М., 2013.
13. Коньков Д. Г. Особливості клінічного застосування пробіотиків в акушерській практиці / Д. Г. Коньков // Здоровье женщины. – 2020. – № 3. – С. 42–47, doi:10.15574/HW.2020.149.42
14. Konkov D.G., Zhurauleu A.Y., Honcharenko O.M., Lobastova T.V., Shevchuk T.V. The clinical assessment of the cervical perforated pessary for the prevention of preterm labor in women with prior preterm births. Wiad Lek. 2022;75(1 p.2):191-196
15. Коньков Д.Г., Адамчук Н.В., Кливак В.В. Особливості комплексної терапії бактеріального вагінозу у вагітних із порушенням затульної функції

- шийки матки. Репродуктивна ендокринологія. 2020;4(54):59–65, doi: 10.18370/2309-4117.2020.54.55-62
16. Кохренидзе Н.А., Кравченко М.Е. Становление вагинальной микрофлоры в возрастном аспекте // Детская больница, 2010 , 3: 45-47.
 17. Марри П.Р., Шей И.Р. Клиническая микробиология, 2006, 425с.
 18. Мартишин О. Не всі пробіотики діють: їх ефективність і безпека у дзеркалі доказової медицини. Український медичний часопис. 2019. Том 1. С. 5-7.
 19. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія за ред. Широбокова В.П., Вінниця, Нова книга, 2011, 951с.
 20. Онищенко Г.Г., Алешкина В.А., Афанасьева С.С., Поспелова В.В. Иммунобиологические препараты и перспективы их использования в инфектологии. 2002. 601с.
 21. Побединский Н.М., Аксенова О.А., Аксенова М.Г., Молочков В.А. (2006) Клинико-бактериологическое обоснование комплексного лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология, 6: 24-27.
 22. Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш. Бактериальное и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин. Акушерство и гинекология. 2016, №12, С. 66-69.
 23. Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А., Круглова И.В., Тюрина Т.К. Нарушение микрофлоры кишечника у детей. Москва. 2009. 32с.
 24. Сафронова М.М., Гренкова Ю.М. (2009) Нарушение влагалищного микробиоценоза: современные методы коррекции. Клини. дерматол. венерол., 6: 23-25.
 25. Серов В.Н. и соавт. Значение генитальных инфекций в формировании распространенных гинекологических заболеваний и их современное лечение // Информационное письмо, Москва, 2007.
 26. Степанов Ю.М. Пробиотики: доказательная медицина говорит... Здоров'я України. 2015. №4.
 27. Ткач С.М. Двухнаправленные взаимодействия кишечного микробиома и лекарственных средств. Сучасна гастроентерологія. №5(115). 2020. С. 79-88.
 28. Тютюнник В.Л. (2005) Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза. Фарматека, 2(98): 20-24.
 29. Уманець Т. Р. Імуномодулюючі ефекти пробіотиків / Т. Р. Уманець // Український медичний часопис. 2017. № 2. С. 77-81.
 30. Фадеев Г.Д., Соломенцева Т.А. Возможности немедикаментозной коррекции кишечной микробиоты у больных неалкогольной жировой болезнью печени. №5(115). 2020. С. 71-78.
 31. Фармацевт Практик. Пробиотики – «титул». 2014. 11. С. 32-34.
 32. Швець О.В. Синбіотичний вплив з метою корекції та функцій кишкової мікрофлори. Сучасна гастроентерологія. №2(112). 2020. С. 60-64.

33. Шенцова М.А., Сурмашева Е.В. Пробиотические препараты, их качество и безопасность: современное состояние проблемы. ENVIRONMENT&HEALTH. 2014. №1. С. 64-69.
34. Ailamazian EK, Shipitsyna EV, Savicheva AM Woman's microbiota and pregnancy outcomes // Journal of obstetrics and women's diseases. 2016. Vol. 65. N. 4. P. 6-14. doi: 10.17816 / JOWD6546-14
35. Ailamazian EK, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Woman's microbiota and pregnancy outcomes // Journal of obstetrics and women's diseases. 2016. Vol. 65. - N. 4. - P. 6-14. doi: 10.17816 / JOWD6546-1
36. Alhasan MM, Cait AM, Heimesaat MM, Blaut M, Klopfleisch R, Wedel A, Conlon TM, Yildirim AÖ, Sodemann EB, Mohn WW, Bereswill S, Conrad ML. Antibiotic use during pregnancy increases offspring asthma severity in a dose-dependent manner. Allergy. 2020 Aug;75(8):1979-1990. doi: 10.1111/all.14234
37. Amir M, Brown JA, Rager SL, Sanidad KZ, Ananthanarayanan A, Zeng MY. Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy. Microorganisms. 2020;8(12):1996. doi:10.3390/microorganisms8121996
38. Amir M, Brown JA, Rager SL, Sanidad KZ, Ananthanarayanan A, Zeng MY. Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy. Microorganisms. 2020;8(12):1996. doi:10.3390/microorganisms8121996
39. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, Reid G. 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. Microbes Infect. 2006 May;8(6):1450-4. doi: 10.1016/j.micinf.2006.01.003
40. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI et al. 2006. Clinical study comparing probiotic Lactobacillus GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. Microbes Infect.8:2772-6. doi:10.1016/j.micinf.2006.08.008
41. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, Prins JM, Koeijers J, Verbon A, Stobberingh E, Geerlings SE. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. Arch Intern Med. 2012 May 14;172(9):704-12. doi: 10.1001/archinternmed.2012.777,
42. Boyle RJ, Mah LJ, Chen A et al. 2008. Effects of Lactobacillus GG treatment during pregnancy on the development of fetal antigen-specific immune responses. Clin. Exp. Allergy. 38:1882-1890. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03100.x
43. Bradshaw CS, Morton AN, Garland SM, Horvath LB, Kuzevska I, Fairley CK. Evaluation of a point-of-care test, BVBlue, and clinical and laboratory criteria for diagnosis of bacterial vaginosis. J Clin Microbiol. 2005 Mar;43(3):1304-8. doi: 10.1128/JCM.43.3.1304-1308.2005
44. Briselden AM, Hillier SL. Evaluation of affirm VP Microbial Identification Test for Gardnerella vaginalis and Trichomonas vaginalis. J Clin Microbiol. 1994 Jan;32(1):148-52. doi: 10.1128/jcm.32.1.148-152.1994

45. C. S. Bradshaw, S. N. Tabrizi, C. K. Fairley et al. The Association of *Atopobium Vaginae* and *Gardnerella Vaginalis* With Bacterial Vaginosis and Recurrence After Oral Metronidazole Therapy. *J Infect Dis.* 2006. Sep 15; 194(6):828-36.
46. Calderón E, Rivera R, Gordillo S, Conde-Glez C. Evaluation of a fast test to identify the presence of proline aminopeptidase in women with bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1997;5(3):226-31. doi: 10.1155/S1064744997000380.
47. Callahan, B.J.; DiGiulio, D.B.; Goltsman, D.S.A.; Sun, C.L.; Costello, E.K.; Jeganathan, P.; Biggio, J.R.; Wong, R.J.; Druzin, M.L.; Shaw, G.M.; et al. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of us women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114, 9966–9971; doi:10.1073/pnas.1705899114
48. Cao, B.; Stout, M.J.; Lee, I.; Mysorekar, I.U. Placental microbiome and its role in preterm birth. *Neoreviews* 2014, 15, e537–e545, doi:10.1542/neo.15-12-e537
49. Dargahi N., Johnson J., Donkor et al. Immunomodulatory effects of probiotics can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas*, 2019(199). 25-38.
50. Daskalakis GJ, Karambelas AK. 2017. Vaginal probiotic administration in the management of preterm premature rupture of membranes. *Fetal Diagn Ther.* 42(2):92-98. doi:10.1159/000450995
51. Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E. definitions of the type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJO6.* 2002. Jan; 109(1): 34-43.
52. E. Baloğlu, M. Ozyazici, A. Baloğlu, L. Ova (2003) A Randomized Controlled Trial of a New Ovule Formulation of Ornidazole for the Treatment of Bacterial Vaginosis. *J Clin Pharm Ther.* 2003. Apr; 28(2):131-6.
53. E. De Backer, L. Dubreuil, M. Brauman In Vitro Activity of Secnidazole Against *Atopobium Vaginae*, an Anaerobic Pathogen Involved in Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* 2010. May; 16(5): 470-2.
54. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Guidance on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human and veterinary importance. *EFSA Journal.* 2012 Jun;10(6):2740, doi: 10.2903/j.efsa.2012.2740
55. Elmer G., Moger K., Vega R. Pharmacokinetic studies of *Saccharomyces boulardii* in patients with HIV-related chronic diarrhoea in healthy volunteers XIX Intern. Congr. on Microbial Ecology and Disease. Rome. 1996
56. Elshagabee F. M. F., Rokana N., Gulhane R. D. *Bacillus* as potential probiotics status, concerns and future perspectives *Front. Microbiol.* 2017. 8. 1490.
57. Erwin Espinosa, Philippines survey on the use of EcoVag vaginal capsule usage and acceptance and its effect on patients with Bacterial vaginosis, 2015:1-6,;
58. Fettweis, J.M.; Serrano, M.G.; Brooks, J.P.; Edwards, D.J.; Girerd, P.H.; Parikh, H.I.; Huang, B.; Arodz, T.J.; Edupuganti, L.; Glascock, A.L.; et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat. Med.* 2019, 25, 1012–1021; doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2

59. Han C., wu v., fan A. et al. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis. *arch. Gynecol obstet.* 2015; 29(2): 251-257.
60. Heczko PB et al. 2015. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Women's Health* 15:115. [doi:10.1186/s12905-015-0246-6](https://doi.org/10.1186/s12905-015-0246-6)
61. Isaevska E, Popovic M, Pizzi C, Fiano V, Rusconi F, Merletti F, Richiardi L, Maule M. Maternal antibiotic use and vaginal infections in the third trimester of pregnancy and the risk of obesity in preschool children. *Pediatr Obes.* 2020 Aug;15(8):e12632. doi: 10.1111/ijpo.12632
62. Jahic M. et al. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginalis and bacterial vaginosis. *Med. Arch.* 2013. Dec; 67(6): 428-30
63. Jean-Marc Bohbot, Eric Vicaut, Didier Fagnen, Michel Brauman Treatment of Bacterial Vaginosis: A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Phase III Study Comparing Secnidazole and Metronidazole. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010. pii: 705692.
64. Kira E.F., Korshakova N. Yu. Open randomized placebo-controlled study of the effectiveness and safety of monotherapy of bacterial vaginosis by vaginal application of lactic acid. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2018; 5: 96-100 [doi:10.18565/aig.2018.5.96-101](https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.96-101)
65. Lamont RF, Møller Luef B, Stener Jørgensen J. Childhood inflammatory and metabolic disease following exposure to antibiotics in pregnancy, antenatally, intrapartum and neonatally. *F1000Res.* 2020 Feb 25;9:F1000 Faculty Rev-144. doi: 10.12688/f1000research.19954.1
66. Livengood C.H. Bacterial Vaginosis: An Overview for 2009. *Rev Obstet Gynecol.* 2009 Winter; 2(1): 28–37.
67. MacIntyre, D.A.; Chandiramani, M.; Lee, Y.S.; Kindinger, L.; Smith, A.; Angelopoulos, N.; Lehne, B.; Arulkumaran, S.; Brown, R.; Teoh, T.G.; et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci. Rep.* 2015, 5, 8988; [doi:10.1038/srep08988](https://doi.org/10.1038/srep08988)
68. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L et al. 2009. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* 15:67-74. [doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02112.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02112.x)
69. Mortaki D, Gkegkes ID, Psomiadou V, Blontzos N, Prodromidou A, Lefkopoulos F, Nicolaidou E. 2019. Vaginal microbiota and human papillomavirus: a systematic review. *Journal of the Turkish German Gynecology Association.* [doi:10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0051](https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0051)
70. Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsæter A-L et al. 2018. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. *BMJ Open* 8:e018021. [doi:10.1136/bmjopen-2017-018021](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018021)

71. Parent D, Bossens M, Bayot D et al. 1996. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied Lactobacilli acidophili and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 46:68-73.
72. Paul, H., Bomhof, M., Vogel, H. et al. Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomic profiles influence programming of offspring obesity risk in rats. *Sci Rep* 6, 20683 (2016). doi:10.1038/srep20683
73. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C et al. 2012. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiol.* 23(3):402-414. doi:10.1097/EDE.0b013e31824d5da2
74. Polese B, Gridelet V, Araklioti E et al. 2014. The Endocrine Milieu and CD4 T-Lymphocyte Polarization during Pregnancy. *Front Endocrinol.* 5:106. doi:10.3389/fendo.2014.00106
75. Rautava S, Collado M, C, Salminen S, Isolauri E: Probiotics Modulate Host-Microbe Interaction in the Placenta and Fetal Gut: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Neonatology* 2012;102:178-184. doi: 10.1159/000339182
76. Reid G, Anukam K, James VI, van der Mei HC, Heineman C et al. 2005. Oral probiotics for maternal and newborn health. *J Clin Gastroenterol* 39;5:353-354. doi:10.1097/01.mcg.0000159268.58480.02
77. Romero, R.; Hassan, S.S.; Gajer, P.; Tarca, A.L.; Fadrosh, D.W.; Nikita, L.; Galuppi, M.; Lamont, R.F.; Chaemsathong, P.; Miranda, J.; et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014, 2, 4. doi:10.1186/2049-2618-2-4
78. Stout, M.J.; Zhou, Y.; Wylie, K.M.; Tarr, P.I.; Macones, G.A.; Tuuli, M.G. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017, 217, e351–e356; doi:10.1016/j.ajog.2017.05.030
79. Tansarli G. S. et al. Prevalence and treatment of aerobic vaginosis among nonpregnant women: evaluation of the evidence for an underestimated clinical entity. *European Journal of clinical Microbiology and infection Diseases/ August.* 2013. vol 32. pp. 977-984.
80. Tan M, Zhu JC, Du J et al. 2011. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic braininjured patients: a prospective randomized pilot study. *Crit Care* 15:R290. doi:10.1186/cc10579
81. VandeVusse L, Hanson L, Safdar N. 2013. Perinatal outcomes of prenatal probiotic and prebiotic administration: an integrative review. *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* 27(4):288-301; doi:10.1097/JPN.0b013e3182a1e15d
82. Vedmedovska, N.; Rezeberga, D.; Donder, G.G.G. Is abnormal vaginal microflora a risk factor for intrauterine fetal growth restriction? *Asian Pac. J. Reprod.* 2015, 4, 313–316; doi:10.1016/j.apjr.2015.07.010
83. Yang S, Li W, Challis JR et al. 2014. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 supernatant prevents lipopolysaccharide-induced preterm birth and reduces inflammation in pregnant CD-1 mice. *Am J Obstet Gynecol* 211:44.e1-44.e12. doi:10.1016/j.ajog.2014.01.029

