

ДЕЯКІ МІРКУВАННЯ ЩОДО ДИСБАЛАНСУ МІКРОБІОТИ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ (КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ)

ДУБОССАРСЬКА З.М.

Дніпровський державний медичний університет

Мета: описати сучасні підходи до проблеми дисбалансу мікробіоценозу статевих шляхів як причини запальних та онкологічних захворювань. Фізіологічна роль бактерій у піхві, яєчниках, ембріональних структурах, молочних залозах поки що залишається недостатньо визначеною, однак, дещо, окрім добре відомої підтримки колонізаційної резистентності, все ж відомо. Деякі представники ендогенної мікрофлори здатні продукувати різноманітні есенціальні речовини, необхідні для росту, розвитку та роботи систем організму: вітаміни групи В, амінокислоти, жирні кислоти. Молочнокислі бактерії мають здатність до детоксифікації токсичних речовин; бактерії, які дитина отримує з грудним молоком, колонізують кишківник та сприяють дозріванню імунної системи, тому сучасна наука ХХІ століття потребує обговорення проблеми дисбалансу мікробіоти, зокрема статевих шляхів. **Висновки.** Відновлення мікробіоти - одна з найчастіших задач при лікуванні захворювань, які супроводжуються патологічними виділеннями з піхви, важливе завдання при цьому - запобігання рецидиву.

Ключові слова: біоценоз піхви, дисбіоз, бактеріальний вагіноз, молочна кислота.

Роль різних мікроорганізмів у підтриманні нормоценозу піхви постійно обговорюється в світовій літературі [1]. Останні досягнення у сфері клінічної мікробіології змушують по-новому поглянути на значення нормальної мікрофлори для організму людини. Ще у 2012 році завершився п'ятирічний проект «Мікробіом людини» (Human Microbiome Project), метою якого було охарактеризувати всі мікроби людського організму. Результати проектних досліджень були опубліковані серією з 15 статей у журналах «Nature» та «Public Library of Science». За результатами генетичного аналізу було встановлено, що в організмі людини мешкає понад 10 000 видів різних мікробів. Що стосується вагінального біотопу, то й тут з'явилося чимало нового. Спостереження показали, що існує 5 основних класів бактеріальних спільнот. У 4 із них переважають лактобактерії (L.): *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* або *L. jensenii*, а ще в одній - облигатні анаероби. Якісний та кількісний склад кожного класу може змінюватися протягом короткого часу або залишатися відносно стабільним тривалий час. Іноді він залежить від менструального циклу жінки, а іноді - ні. Відомо, що лактобактерії динамічно утворюють молочну кислоту з глікогену для створення кисло-

го середовища піхви, що захищає жінку від інвазії нових та надмірної активності транзиторних патогенних мікроорганізмів. Виявлено чітку кореляцію між рівнем рН вагінального середовища та числом лактобактерій у локальному мікробіомі.

Загальна мікробна заселеність піхви здорової жінки репродуктивного віку досягає 10^9 КУО/мл, з яких вона на 90–95% представлена лактобактеріями. Слід зазначити, що піхва може колонізуватися 9 видами лактобактерій. Найчастіше це *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. cellobiosus*. Лактобактерії активно розмножуються у вагінальному середовищі, адгезуючись до поверхні епітеліоцитів, ферментують глікоген із накопиченням органічних кислот, синтезують перекис водню, лізоцим і стимулюють місцевий імунітет.

Відповідно до сучасних уявлень, саме лактобактерії визначають ступінь неспецифічного захисту вагінальної мікроекосистеми не лише шляхом створення колонізаційної резистентності, продукції перекису водню та підтримання кислого середовища піхви, а й за рахунок вироблення широкого спектру інгібіторів метаболізму патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, а також стимуляції місцевого та системного імунітету [3].

Серед біфідобактерій (B.) найчастіше зустрічаються *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*. Пропіоновокислі бактерії (25%) переробляють глікоген із утворенням пропіонової та оцтової кислоти. Сумарна частка облигатно-анаеробних мікроорганізмів у клінічно здорових жінок не перевищує частки нормофлори, представленої *Gardnerella vaginalis* (G. Vaginalis), *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., а також *Atopobium vaginae*, який розглядають як маркер бактеріального вагінозу (БВ) нарівні з *Gardnerella vaginalis*, але виявляють у піхві здорових жінок значно рідше. Кількість *Gardnerella vaginalis* у нормі становить до 106 КУО/мл, а *Atopobium vaginae* - до 104 КУО/мл. Гриби роду *Candida* можуть бути присутні у піхві здорових жінок у концентрації до 104 КУО/мл. Найбільш сприятливими умовами для існування *Candida* є слаболужне або нейтральне середовище (оптимально pH = 6,0-5,0). При цьому слід зазначити, що навіть незначне зміщення середовища в кислу сторону значно пригнічує розвиток і розмноження бактеріальних патогенів, тоді як ріст *Candida* в таких умовах може посилитися [6].

До природних захисних механізмів піхви, спрямованих на підтримання балансу мікрофлори, належать:

- зімкнена статеві щілина, яка створює механічний бар'єр для потрапляння інфекційних агентів у піхву;
- адекватний рівень pH, що коливається в межах 4,0-4,5 (кисле середовище) і є критичним для життєдіяльності 90% інфектів, що потрапляють у піхву;
- розмежування нижнього та верхнього відділів піхви (багаточаровий плоский епітелій піхви та згущення слизу в каналі шийки матки);
- самоочищення піхви завдяки циклічному відторгненню ендометрію.
- Однак на сьогодні дисфункція тазового дна та зянення статевої щілини визначаються у 56% жінок, серед яких третина - жінки репродуктивного віку.

При цьому великий вибір антибактеріальних препаратів на фармацевтичному ринку, їх доступність та необґрунтоване застосування не лише не дають бажаного ефекту, а й часто призводять до появи великої кількості резистентних штамів.

Окрім цього, до факторів, що сприяють розвитку дисбіозу, відносять: ранній початок статевого життя, часту зміну статевих партнерів, застосування сперміцидів. Усе це призводить до того, що на-

разі одними з найпоширеніших акушерсько-гінекологічних захворювань є вульвовагінальні інфекції, серед яких 30-50% припадає на бактеріальний вагіноз (БВ). Поширеність БВ становить 10-35% серед усіх пацієнток, які звертаються на амбулаторний прийом у гінекологічних відділеннях, 10-30% серед вагітних, 20-60% серед пацієнток, що отримують лікування з приводу інфекцій, що передаються статевим шляхом. Більше того, у популяції при повноцінному обстеженні за критеріями Амселя це захворювання можна виявити у кожної 4-ої жінки.

Нормальний стан та функціонування нижніх і верхніх відділів репродуктивного тракту забезпечують такі механізми захисту піхви, а саме:

- фізіологічні виділення (у нормі 1-2 мл/добу);
- фізіологічна десквамація епітелію (разом із ним видаляються бактерії);
- мікрофлора піхви (за рахунок конкурування з патогенами за поживні речовини);
- створення кислого середовища та виділення бактеріоцинів;
- стимуляція імунної системи, виділення секреторних імуноглобулінів і лізоциму слизової оболонки.

Вагінальний біотоп має адаптаційні механізми, що дозволяють активно розвиватися лактобактеріям у піхвовому середовищі та адгезуватися до епітелію, формуючи з ним міцні симбіотичні зв'язки, і успішно конкурувати з факультативною та транзитною мікрофлорою.

Під впливом на організм жінки несприятливих факторів, як ендогенних, так і екзогенних, формується патологічний біоценоз, або дисбіоз піхви (вагіноз). Він проявляється різким збільшенням кількості умовно-патогенних мікроорганізмів та різким зниженням концентрації або повною відсутністю лактобактерій, переважно тих, що продукують перекис.

Бактеріальний вагіноз є одним із найпоширеніших захворювань жіночих статевих органів, проте визначити його істинну поширеність наразі неможливо, оскільки він статистично не реєструється, а у половини жінок протікає безсимптомно.

Бактеріальний вагіноз сам по собі є значущою проблемою, але його ускладнення ще більш небезпечні. До ускладнень бактеріального вагінозу належать:

- розвиток хоріоамніоніту,
- передчасні пологи,
- передчасне вилиття навколоплідних вод (частота зростає у 2,6-3,8 раза),

- ендометрит,
- післяпологовий сепсис,
- перитоніт.

Дисбіоз піхви є кофактором розвитку папіломавірусної інфекції, активації прихованих вірусних інфекцій та умовою для колонізації сечостатевих органів збудниками інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Вагіноз, на відміну від вагініту, хоча й обумовлений полімікробною флорою, але не супроводжується запальною реакцією. Проте в терапії цієї, на перший погляд, досить легкої патології існують певні труднощі. Розвиток бактеріального вагінозу в основному супроводжується підвищенням лужності середовища та зниженням колонізаційної резистентності нормальної мікрофлори.

При цьому умовно-патогенні мікроорганізми формують біоплівки, які забезпечують значне підвищення виживаності мікроорганізмів у присутності антимікробних препаратів. *Gardnerella vaginalis*, яка входить до складу біоплівки, стає майже недоступною для факторів імунного захисту. Використання антибіотиків у звичайних і навіть підвищених дозах виявляється недостатнім або неефективним, оскільки препарати не проникають у біоплівку в концентрації, здатній знищити мікроорганізми, що в ній перебувають. Виробляється резистентність до проведеної терапії [2,8].

Природа передбачила інструмент і проти цього механізму: кисле середовище піхви, перешкоджає розмноженню умовно-патогенної флори. Відповідно, часто при дисбіозі піхви відновлення кислого середовища сприяє руйнуванню бактеріальних плівок *G. vaginalis* і загибелі більшості умовно-патогенних бактерій. Низкою дослідників вже доведено, що патогенні бактерії генетично не пристосовані до виживання в кислому середовищі.

Слід зазначити, що в МКХ-10 відсутній діагноз «бактеріальний вагіноз». БВ відносно нещодавно було виокремлено як самостійну нозологічну форму та визначено як інфекційний незапальний синдром. До 1955 року будь-який запальний процес у піхві, який не був гонореею, трихомоніазом або кандидозом, відносили до неспецифічних вагінітів. У 1955 році його було перейменовано на *Haemophilus vaginalis*, у 1963 році — на вагініт, спричинений *Corynebacterium*, у 1980 році — на гарднерельоз, у 1982 році — на анаеробний вагіноз, у 1983 році — на неспецифічний вагініт, а у 1984 році — на БВ.

Стан мікрофлори піхви залежить від гормонального статусу. За наявності гормональних пору-

шень створюються сприятливі умови для розвитку урогенітальних інфекцій. Під дією естрогенів у клітинах піхви відбувається синтез глікогену. Прогестерон спричиняє злушення та руйнування епітеліальних клітин піхви з подальшим вивільненням із них глікогену, який розщеплюється до мальтози та декстрази — субстратів для лактобактерій. У процесі взаємодії лактобактерій і глікогену утворюється молочна кислота, що підтримує необхідний рівень рН вагінального секрету та створює природний захисний бар'єр. Естрогензалежна здатність лактобацил до адгезії на епітеліальних клітинах, продукція ними перекису водню та антибіотико-подібних речовин перешкоджають росту й розмноженню патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів [7].

Конкуренція лактобактерій з іншими мікроорганізмами за можливість адгезії до клітин вагінального епітелію стимулює місцевий імунітет, рівень якого залежить від інтенсивності антигенного подразнення слизових оболонок мікрофлорою [5].

Таким чином, чим більше глікогену та чим активніше його використання лактобактеріями для підтримання їх життєдіяльності, тим більше утворюється перекису водню й молочної кислоти, а отже, тим більші гарантії підтримання кислотності біологічного середовища та нормального мікробіоценозу піхви.

Розвиток БВ супроводжується підвищенням лужності середовища та зниженням колонізаційної резистентності нормальної мікрофлори піхви, яка залежить від її адгезивних властивостей. Основним чинником, що запобігає адгезії умовно-патогенної мікрофлори, є нормальні біоплівки, які складаються з вагінального слизу, колоній нормофлори та її метаболітів. Розвиток патогенних мікроорганізмів супроводжується формуванням патогенних біоплівок. Концентрація мікроорганізмів у біоплівці може досягати до 10^{11} КУО/мл. При цьому застосування антибактеріальних препаратів антибактеріальних препаратів є малоефективним, оскільки препарат не проникає в патогенну біоплівку у достатній концентрації. Водночас руйнування таких біоплівок швидше відбувається в кислому середовищі.

Адекватна діагностика БВ має ґрунтуватися на клініко-лабораторних співставленнях. У всьому світі для цього використовують дві основні оціночні системи: критерії Річарда Амсея та співавт. (1983 р.) і критерії Ньюджента та співавт. (1993 р.).

Діагноз БВ вважається підтвердженням за наявності трьох із чотирьох критеріїв Амсея:

1. Рясні білі або сірі гомогенні виділення з піхви, часто з неприємним запахом.

2. Підвищення рН вагінальних виділень ($\text{pH} > 4,5$).
3. Позитивний амінний тест.
4. Виявлення в мазках характерних «ключових клітин» — зрілих епітеліальних клітин із адгезованими на них бактеріями.

У 1991 році R.P. Nugent та співавт. запропонували власні лабораторні критерії діагностики БВ (Nugent's Diagnostic Criteria for Bacterial Vaginosis), які й досі широко застосовуються у світовій медичній практиці. В їх основу покладено бальну систему оцінювання (від 0 до 7 балів) і відповідні комбінації для визначення наявності та ступеня вираженості БВ.

Згідно з даними світової літератури, БВ є фактором ризику передчасного переривання вагітності, ускладнень під час пологів, ускладнень після гінекологічних операцій та абортів, тому необхідність своєчасної діагностики та лікування не викликає сумнівів [4].

Успішне лікування БВ залежить від проведення патогенетично обґрунтованої терапії. Нині для відновлення мікрофлори піхви застосовують різні препарати, що містять лактобактерії. Основною умовою ефективності такого лікування є прикріплення лактобактерій до клітин епітелію піхви, однак молекулярні механізми, які забезпечують адгезію лактобацил до клітин вагінального епітелію, залишаються до кінця не з'ясованими. Можливо, рецептори різних видів лактобацил мають різну природу. Можна припустити, що адсорбція лактобактерій має специфічний характер і залежить від відповідності рецепторів певного штаму лактобацил рецепторам клітин вагінального епітелію певної жінки. Цим пояснюється низький рівень приживлюваності чужорідних штамів лактобацил у піхві та низька ефективність цих препаратів при лікуванні БВ і відновленні пулу лактобацил. Проводяться спроби виділення штамів лактобацил безпосередньо з піхви, проте ці дослідження наразі перебувають на етапі експериментів.

Під час клімактеричного періоду в умовах дефіциту естрогенів відбувається розвиток вікових атрофічних змін слизової оболонки сечостатевого тракту. Дефіцит естрогенів, спричиняючи порушення проліферативних процесів вагінального епітелію, пригнічує мітотичну активність клітин, насамперед базального та парабазального шарів, і змінює активність рецепторного апарату. Сухість, свербіж, печіння та рецидивуючі інфекції піхви є прямим наслідком епітеліальної атрофії. Вагінальна атрофія призводить до зниження вмісту глікогену, зменшення колонізації лактобацил та кількості молочної кислоти.

Одним із дискусійних питань до сьогодні залишається можливість передавання бактеріального вагінозу статевим шляхом. Чи може передаватися дисбаланс? І хоча відповідь здається цілком очевидною, остаточно крапки над «і» ще не поставлені. Ймовірно, це пов'язано з поліетіологічністю бактеріального вагінозу, коли для власне дисбалансу достатньо появи в мікробіocenozі нового «персонажа», і рівновага спочатку ледь помітно, а потім усе відчутніше порушується в бік захворювання.

В огляді 1996 року Сара Едвардс (Sarah Edwards) наводить дані щодо частоти виділення *Gardnerella vaginalis* серед чоловіків. Виявилось, що навіть у випадковій вибірці цей мікроорганізм мають майже 10% чоловіків (7,2–8%), не кажучи вже про баланопостіти некандидозної етіології — там *G. vaginalis* виділяється у кожного третього (31%).

G. vaginalis передається статевим шляхом і з високою частотою виділяється з уретри та сечі чоловіків — статевих партнерів жінок із бактеріальним вагінозом, що є доведеним фактом. Мексиканський дослідник Хільда Віллеґас (Hilda Villegas) та співавт. у 1997 році, при дослідженні зразків сперми чоловіків — статевих партнерів жінок із бактеріальним вагінозом, довели здатність гарднерел до колонізації нижніх відділів статевих шляхів чоловіків, що може бути причиною реінфекції у жінок.

На користь статевого шляху передачі свідчать також такі факти:

- *G. vaginalis* одночасно виділяють із секрету статевих шляхів жінок, що страждають на бактеріальний вагіноз, та у їхніх сексуальних партнерів.
- Реінфекції найчастіше трапляються у вилікуваних жінок, чиї статеві партнери не лікувалися.
- Бактеріальний вагіноз достовірно частіше розвивається у жінок після статевих контактів із чоловіками — носіями *G. vaginalis*.

Верифікація діагнозу бактеріального вагінозу практично неможлива без рН-метрії та проби з 10% КОН — це два з чотирьох критеріїв Амселя. Решти двох (виділення з піхви та «ключові клітини») явно недостатньо [9,10].

ВИСНОВКИ

Відновлення мікробіоти - одна з найчастіших задач при лікуванні захворювань, які супроводжуються патологічними виділеннями з піхви, важливе завдання при цьому - запобігання рецидиву. Останні наукові дані показують, що боротьба за здорову вагінальну мікрофлору - це ще й важливий елемент онкопрофілактики.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Champer M, Wong AM, Champer J, et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG*. 2018;125(3):309–315. doi:10.1111/1471-0528.14631. PMID:28278350.
2. Zhang X, Bai J, Yuan C, et al. Bioinformatics analysis and identification of potential genes related to pathogenesis of cervical intraepithelial neoplasia. *J Cancer*. 2020;11(8):2150–2157. doi:10.7150/jca.38211. PMID:32127942.
3. Dyndar OA, Nykoniuk TR, Neimark OS. Risk factors of pre-cancer cervical diseases in women of reproductive age. *MSU*. 2020;16(1):17–21. doi:10.32345/2664-4738.1.2020.03.
4. Cancer Genome Atlas Research Network, Albert Einstein College of Medicine, Analytical Biological Services, et al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*. 2017;543:378–384. doi:10.1038/nature21386. PMID:28112728.
5. France MT, Ma B, Gajer P, et al. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome*. 2020;8(1):166. doi:10.1186/s40168-020-00934-6. PMID:33228810.
6. Holm JB, France MT, Ma B, et al. Comparative metagenome-assembled genome analysis of “Candidatus Lachnocurva vaginae”, formerly known as bacterial vaginosis-associated bacterium-1 (BVAB1). *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:117. doi:10.3389/fcimb.2020.00117. PMID:32296647.
7. Song SD, Acharya KD, Zhu JE, et al. Daily vaginal microbiota fluctuations associated with natural hormonal cycle, contraceptives, diet, and exercise. *mSphere*. 2020;5(4):e00593-20. doi:10.1128/mSphere.00593-20. PMID:32641429.
8. Galdiero MR, Marone G, Mantovani A. Cancer inflammation and cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(8):a028662. doi:10.1101/cshperspect.a028662. PMID:28778871.
9. Walther-Antônio MRS, Chen J, Multinu F, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med*. 2016;8(1):122. doi:10.1186/s13073-016-0368-y. PMID:27884207.
10. Bradley F, Birse K, Hasselrot K, et al. The vaginal microbiome amplifies sex hormone-associated cyclic changes in cervicovaginal inflammation and epithelial barrier disruption. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(4):e12863. doi:10.1111/aji.12863. PMID:29709092.

SUMMARY

SOME CONSIDERATIONS ON THE IMBALANCE OF THE MICROBIOTICS OF THE GENITAL TRACT (clinical lecture)

DUBOSSARSKA Z.M.

Purpose: to describe modern approaches to the problem of imbalance of the microbiocenosis of the genital tract as a cause of inflammatory and oncological diseases. The physiological role of bacteria in the vagina, ovaries, embryonic structures, and mammary glands remains insufficiently defined, however, something, in addition to the well-known support of colonization resistance, is still known. Some representatives of the endogenous microflora are able to produce various essential substances necessary for the growth, development, and functioning of body systems: B vitamins, amino acids, fatty acids. Lactic acid bacteria have the ability to detoxify toxic substances; bacteria that a child receives with breast milk colonize the intestine and contribute to the maturation of the immune system, therefore modern science of the 21st century requires a discussion of the problem of microbiota imbalance, in particular the genital tract. **Conclusions.** Restoration of microbiota is one of the most common tasks in the treatment of diseases accompanied by pathological vaginal discharge, an important task in this regard is the prevention of relapse.

Keywords: vaginal biocenosis, dysbiosis, bacterial vaginosis, lactic acid.