МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПІХВОВА МІКРОБІОТА:

ПОРУШЕННЯ ТА КОРЕКЦІЯ

Методичні рекомендації

ОДЕСА – 2024

УДК: 618.15 – 008.87 – 085
П 358
Установа - розробник:
ДУ «Одеський національний медичний університет»

Друкуються за рішенням
Вченої ради
Одеського національного медичного університету
(Протокол № 9 від 27.06.2024 р.)

Укладачі:

Нагорна Вікторія Федорівна – д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології, Заслужений діяч науки та техніки України

Москаленко Тетяна Яківна – директорка Центру перинатальної допомоги КНП «МКЛ 10» ОМР, д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології, Заслужений лікар України

Манасова Гульсим Серікбаївна – д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології, Заслужений лікар України

Ніточко Катерина Олександрівна – к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології

Гриценко Андрій Анатолійович – к.мед.н., лікар акушер-гінеколог КНП «МКЛ 10» ОМР

Рецензенти:

Бойчук Алла Володимирівна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедрою акушерства і гінекології ФПО Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського

Гнатко Олена Петрівна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедрою акушерства і гінекології №2 НМУ ім. Богомольця

Методичні рекомендації «Піхвова мікробіота: порушення та корекція» пропонують єдині, засновані на міжнародній та національній доказовій базі підходи до діагностики, санації та лікування порушень піхвового мікробіому; видаються вперше. Запропоновано оптимальний алгоритм та обсяг обстеження при інфекціях статевих органів у жінок, у т.ч. під час вагітності, розглянуто ефективні заходи, скеровані на профілактику інфекцій піхви та, як наслідок, попередження ускладнень вагітності та післяпологових гнійно-септичних ускладнень.

Рекомендовані до використання в практичній діяльності лікарів акушерів-гінекологів, лікарів-інтернів акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики та сімейних лікарів.

ЗМІСТ

I. Список скорочень.....…4

II. ВСТУП. Науково-методичне обґрунтування теми.....5

III. Навчально-виховні цілі.....…6

IV. Зміст навчального матеріалу.....…8

4.1. Мікробіом людини, локальні мікробіоти.....…8

4.2. Піхвова мікробіота.....12

4.2.1. Характеристика основних представників піхвової мікробіоти.....16

4.2.2. Поняття норми піхвової мікробіоти, залежність від фізіологічних факторів.....17

4.2.3. Механізми захисту слизової оболонки піхви.....24

4.3. Класифікація порушень піхвової мікробіоти. Клінічна картина.....25

4.4. Методи діагностики: переваги та недоліки.....31

4.5. Наслідки порушень піхвової мікробіоти в різні періоди життя жінки.....36

4.6. Методи корекції порушень піхвової мікробіоти: санація, лікування.....38

4.7. Лікувальні засоби, що застосовуються у жінок з порушенням піхвової мікробіоти.....41

V. Висновки.....44

VI. Перелік рекомендованої літератури.....…45

І. СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АВ – аеробний вульвовагініт
АВВ – аномальні вагінальні виділення
БВ – бактеріальний вагіноз
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПГ – вірус простого герпесу
ВПЛ – вірус папіломи людини
ЗБМ – зразок біологічного матеріалу
ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого тазу
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
ІФА – імуноферментний аналіз
КВВ – кандидозний вульвовагініт
КВМ – контроль взяття матеріалу
КУО – колонієутворюючі одиниці
НВВ – неспецифічний вульвовагініт
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
УК – урогенітальний кандидоз
Ig A – імуноглобулін А
Ig G – імуноглобулін G
Ig M – імуноглобулін М
FAO – Продовольча та сільськогосподарська організація
FDA – Управління продовольства та медикаментів
NICE – Національний інститут вдосконалення медичної допомоги та охорони здоров'я Великобританії
WHO – Всесвітня організація охорони здоров'я

Ключові слова:

- порушення біоценозу піхви
- діагностика pH вагінального секрету
- корекція
- санація
- вагітність

ІІ. ВСТУП

Науково-методичне обґрунтування теми

«Панове, останнє слово за мікробами»

Луї Пастер (XIX століття)

З давніх часів по сьогоднішній день тема інфекції в акушерстві та гінекології не втрачає своєї актуальності. Змінились і уявлення про інфекцію. Давні формулювання щодо інфекції, як обсіменіння мікробами ззовні, мають право на існування. Але в умовах сучасних антисептичних технологій доля такої інфекції стає все меншою і меншою. Набуває сили інший вид інфекції – ендогенна інфекція. Особлива роль цього виду інфекції стала більш зрозумілою після реалізації проєкту «Мікробіом людини» (започаткований у 2007 році Національним інститутом охорони здоров'я США), який пролив світло на якісні та кількісні взаємовідносини макроорганізму та мікробної спільноти організму. Порушення цих взаємовідносин, які можуть бути результатом впливу будь яких зовнішніх або внутрішніх факторів, для макроорганізму може стати фатальним.

Основними складовими проблеми сьогодні слід вважати: необґрунтоване, без необхідності, профілактичне, за нераціональними схемами застосування антибіотиків, збільшення агресивних втручань, зниження імунітету, мінливість флори, втрату чутливості до антибіотиків, утворення багатокомпонентних мікробних асоціацій, нечутливих до антибіотиків та антисептиків, біологічні мікробні плівки, відсутність надійних, доступних широкому використанню, у т.ч. під час вагітності, інформативних методів діагностики піхвових інфекцій. Також за сучасними поглядами, саме ендогенна інфекція є джерелом тяжких ускладнень вагітності як для матері, так і для плода. Такі обставини спонукають до пошуку нових методів діагностики та обґрунтованих з точки зору патогенезу методів корекції біоценозу піхви.

ІІІ. НАВЧАЛЬНО-ВИХОВНІ ЦІЛІ

Загальні цілі:

- Вміти провести діагностику та оцінку стану біотопу піхви, визначити оптимальний алгоритм та обсяг обстеження при інфекціях статевих органів у жінок, у тому числі під час вагітності.
- Вміти надати медичну допомогу жінкам, у тому числі вагітним, з порушеннями вагінального біотопу на підставі сучасних досягнень світової медичної науки та доказової медицини відповідно до вимог нормативних документів МОЗ України та міжнародних стандартів.

Конкретні цілі:

- Вміти визначати оптимальний обсяг обстеження у жінок з інфекціями статевих органів та провести ефективну корекцію порушень вагінального біотопу у персоніфікованої пацієнтки.
- Вміти обрати відповідну тактику ведення пацієнтки згідно з вимогами нормативних документів, міжнародних стандартів надання медичної допомоги та індивідуалізація цих вимог конкретно до кожного клінічного випадку.
- Розрізняти поняття «санація» та «лікування».
- Спрогнозувати можливі ускладнення у конкретної пацієнтки (вагітної) з порушенням піхвової мікробіоти.
- Покращити якість антенатального догляду за вагітними жінками з порушеннями піхвової мікробіоти, інфекціями піхви.
- Знизити ризик ускладнень вагітності, обумовлених інфекціями піхви, вроджених інфекцій, гнійно-септичних післяпологових захворювань.

Теоретичні питання до теми:

- Розуміння сучасного поняття «інфекція».
- Захисні механізми слизової оболонки піхви.
- Мікробіом та локальні мікробіоти.
- Обгрунтування лікувальної тактики при різних видах порушення піхвової мікробіоти.
- Роль кишківника у порушеннях мікробіоти піхви.
- Профілактика інфекцій піхви, принципи корекції порушень вагінального біотопу у жінок, у т.ч. під час вагітності, на амбулаторному та стаціонарному етапах в умовах реформування системи охорони здоров'я в Україні.

IV. Зміст навчального матеріалу

4.1. Мікробіом людини, локальні мікробіоти

За ініціативою американської наукової біологічної спільноти протягом дев'яти років тривав міжнародний проєкт «Мікробіом людини» (Human Microbiome Project, 2007 – 2016 рр., Національний інститут охорони здоров'я США), метою якого стало вивчення мікробних спільнот людини та їх зміни при різних захворюваннях.

Термін «мікробіом» вперше було запропоновано в 2001 році для визначення суми всіх мікробних спільнот, що мешкають в організмі людини. Вважають, що геномний пул мікробіоти людини (метагеном) майже в 150 разів більше еукаріотичного ядерного генома людини і на сьогодні вже є відомості про більш ніж 10 тисяч видів різних мікробів, виділених із слизових оболонок, порожнин, тканин людини.

Еволюція поняття «мікробіом людини»

❖ Ціною дуже великих зусиль, безмірних втрат людина зрозуміла, що вона існує в оточенні мікробів. У загальному геномі «людина + мікроорганізми» частина геному людини складає не більше 1% (R. Steveren, 2006).

❖ Мікробіом – додатковий орган організму людини, необхідний для підтримки гомеостазу (Д.С. Янковський, 2016; P.J. Tumbaugh, 2017).

❖ Людина навчилась керувати 10 інфекціями *(чума, натуральна віспа, поліомієліт, дифтерія, кір та інші)*, створивши вакцини, сироватки, антибіотики; обґрунтовано застосовувався такий захід як карантин.

❖ Успіх був досить нетривалим, на зміну прийшли нові проблеми, зміст яких людина зрозуміла з часом і не до кінця.

Нові виклики, що виникли, – справа рук та розуму людини:

- Повернення та активація «старих інфекцій».
- Стійкість мікроорганізмів до етіотропної терапії, що сягає 90% (В.П. Яковлев та співав., 2020 р.).
- Набуття умовно-патогенною та сапрофітною мікрофлорою здібностей збуджувати захворювання (Ю.В. Лобзін, 2012 р.).
- Поява нових інфекційних захворювань (ВІЛ, гепатит Е, лихоманка Ебола, COVID-19, нові види респіраторних захворювань з високою летальністю та ін.): їх уже більше 30.
- Значні зміни (зниження, підвищення, порушення функції) в імунній системі у 50 – 70 % людської популяції.
- Розвиток аутоімунних процесів: як приклад, противірусний білок, що володіє захисною дією (інтерферон), стає ендогенним фактором патогенезу: організм не впізнає свій рідний, але змінений збудниками та лікарськими препаратами (антибіотики, противірусні препарати) білок, сприймає його, як чужорідний та продукує проти нього специфічні антитіла.
- Людина «налаштувалась» проти мікробів, виключивши з біоценозу окремих його представників.
- Мікроби мають декілька стратегій виживання: вони об’єднались у багатокомпонентні асоціації, створили біоплівки, сапрофіти стали набувати патогенних властивостей та інше. Нові відкриття в галузі мікробіології мають незбагненну інформацію: здається, що мікроби ведуть життя на кшталт соціального.
- Одна із стратегій виживання мікробів – статевий та спадковий механізм розмноження з дуже довгим інкубаційним періодом. І тоді соматична та спадкова патологія не будуть сприйматися за інфекційну – це шлях до депопуляції та знищення біологічного виду (М.В. Супотницький, 1999). Цей тезис буде можливим і для акушерської, гінекологічної патології

(плацентарна дисфункція, прееклампсія, міома матки, пухлини яєчника та інше)

Сучасний погляд визначає мікробіом людини, як додатковий її орган, що підтримує гомеостаз. Завдяки здатності продукувати специфічні адаптаційні механізми мікробіом людини бере участь у метаболічних, регуляторних, генетичних процесах його життєдіяльності та створює міцний захист від екзогенних чужорідних мікроорганізмів.

Сьогодні виділяють п'ять локусів мікробіоти і між ними існують тісні зв'язки. У багатьох дослідженнях доведено зв'язок між мікробіотою піхви і товстого кишківника, де найбільша щільність мікробних популяцій. Спільні лімфатичні, кровоносні шляхи, близькість розташування сприяють високій частоті обміну мікробами між цими органами і тому облігатні для одного локусу мікроби інколи ідентифікуються в іншому, для якого вони нетипові. Знання цього моменту вимагає від акушера-гінеколога обов'язкової уваги до стану кишківника, особливо при рецидивуючих інфекціях піхви та інших можливих джерел інфекції.

Інфекція – це:

- обсіменіння екзогенною флорою *(в сучасних умовах при застосуванні антисептичних технологій доля такої інфекції стає все меншою);*
- інтенсивне розмноження ендогенної флори в окремих локусах, міграція мікробів в інші локуси *(провідна роль в сучасних умовах.*

Будь-які порушення складу мікрофлори в будь-якому з біотопів неминуче долучать до патологічного процесу всю мікробну спільноту та безумовно порушать функції органів, де

була спочатку локалізована та куди була долучена мікрофлора *(рецидивуючий тонзиліт, каріозні зуби, стрептодермія у вагітної→післяпологовий ендометрит у породіллі; ентероколіт→сальпінгіт, гнійний апендицит→аднекстумор та інше)*.

N.B.! Визнання ролі інфекції, що існувала чи існує в організмі, в розповсюдженні чи генералізації інфекції має надзвичайно велике значення, оскільки зміщує акценти боротьби з лікування на профілактику, змінює алгоритм спостереження навіть за практично здоровою жінкою.

Ендогенні інфекції жіночого організму сьогодні визнані основним фактором, що викликає ряд ускладнень вагітності та післяпологові гнійно-септичні захворювання, внутрішньоутробну інфекцію, сепсис новонароджених. Серед ендогенних інфекцій найбільш суттєва роль належить інфекціям піхви та кишківника.

Ключові локуси мікрофлори (біотопи) в організмі людини представлено на рис. 1.

Рис. 1. **Біотопи організму людини.**

4.2. Піхвова мікробіота

Піхвовий біотоп вивчається багато років, десятиріч, встановлена його мінливість, залежність від багатьох факторів.

Фактор мінливості флори тривалий час не давав можливості сформувати поняття норми і, відповідно, ступенів її порушення. В основі сучасних уявлень про ступені змін біотопу піхви лежить кількісна оцінка різних видів патогенної флори, умовно-патогенної аеробної, анаеробної мікрофлори, кількості лейкоцитів в полі зору в мазках з піхви, кількісної оцінки лактобацилярної флори. Діагноз встановлюється на основі клінічних даних, які є типовими, але не патогенетичними і не

завжди присутні, і за кількісною оцінкою усіх видів флори, найбільш превалюючої, та за концентрацією лактобацил.

Піхвовий мікробіом складає близько 10% всієї жіночої мікробіоти, він відіграє надважливу роль у підтримці фізіологічної рівноваги у сечостатевій системі, попереджуючи розвиток у ній патологічних порушень. Вивчення мікробіому людини в останні роки довело, що піхва – це окремий орган зі своєю динамічною екосистемою, що залежить від віку жінки, фази менструального циклу, гормональної функції яєчників у здорової жінки, що змінюється під впливом різних факторів, а також тісно пов'язаної з флорою кишківника.

Велику зацікавленність у розумінні високої організації функціонування піхвової мікробіоти викликало відкриття існування приепітеліальних біоплівок, асоційованих зі слизовими оболонками. Останні являють собою специфічну цілісну структуру із багаточисельних мікробних популяцій, продуктів їх життєдіяльності, імунних клітин, імуноглобулінів, цитокінів, ферментів. Біоплівки виконують функції міцного захисту – деякі вчені вважають, що найбільш потужного серед інших. Вони попереджують колонізацію епітелію піхви патогенами та їх транслокацію у внутрішнє середовище, являють собою цілу систему з метаболічними та детоксикаційними властивостями, забезпечують організм поживними речовинами, які знешкоджують токсини, алергени, мутагени, канцерогени, ксенобіотики та інші загрозливі для організму речовини.

Піхвовий мікробіом практично не вивчений. Відомі дослідження щодо інфекцій, які передаються статевим шляхом, наявні суперечливі дані щодо етіологічних чинників бактеріального вагінозу (БВ).

Уявлення про суть БВ в останні роки змінюються від визнання його дисбіозом, що не несе з собою загрози для здоров'я і не потребує лікування, до визнання його найбільш

поширеним порушенням дисбіозу піхви під час вагітності, небезпечним для жінки та плода, що потребує обов'язкового медикаментозного втручання.

Для акушерської практики дуже важливим є розуміння того, що піхвові мікроби при природніх пологах контамінують організм дитини і беруть активну участь у процесі формування його мікробіому. Початкові стадії цього дуже важливого процесу починаються до народження дитини за рахунок формування особливої плацентарної мікробіоти. Мікрофлора здорової вагітної заселяє ротову порожнину, верхні дихальні шляхи, шкіряні покриви, сечостатеві органи, доповнюючи ще недосконалі механізми захисту новонародженого та попереджує колонізацію агресивною мікрофлорою не тільки природні біотопи, але і стерильні органи та системи. Така надто важлива роль мікрофлори вимагає вміння відрізнити норму піхвового біотопу від його порушень, своєчасно і точно їх діагностувати, щоб попередити інфікування новонародженого та висхідну інфекцію у матері.

Функції піхвової мікробіоти створюються особливостями анатомії піхви, її гістологічної структури, ендокринної функції яєчників, особливостями локального кровообігу, лімфовідтоку, іннервації, хімічними особливостями піхвового секрету.

Сьогодні прийнято вважати, що:

- ✓ межа між різними порушеннями біоценозу піхви умовна;
- ✓ збудниками інфекцій піхви вважають асоціації вірусної, бактеріальної, грибкової мікрофлори;
- ✓ діагноз слід формувати, орієнтуючись на концентрацію мікрофлори, що превалює, а лікування проводити з урахуванням змішаної мікрофлори (етіології).

Типи мікробіоценозу статевого біотопу (піхви) представлені на рис. 2.

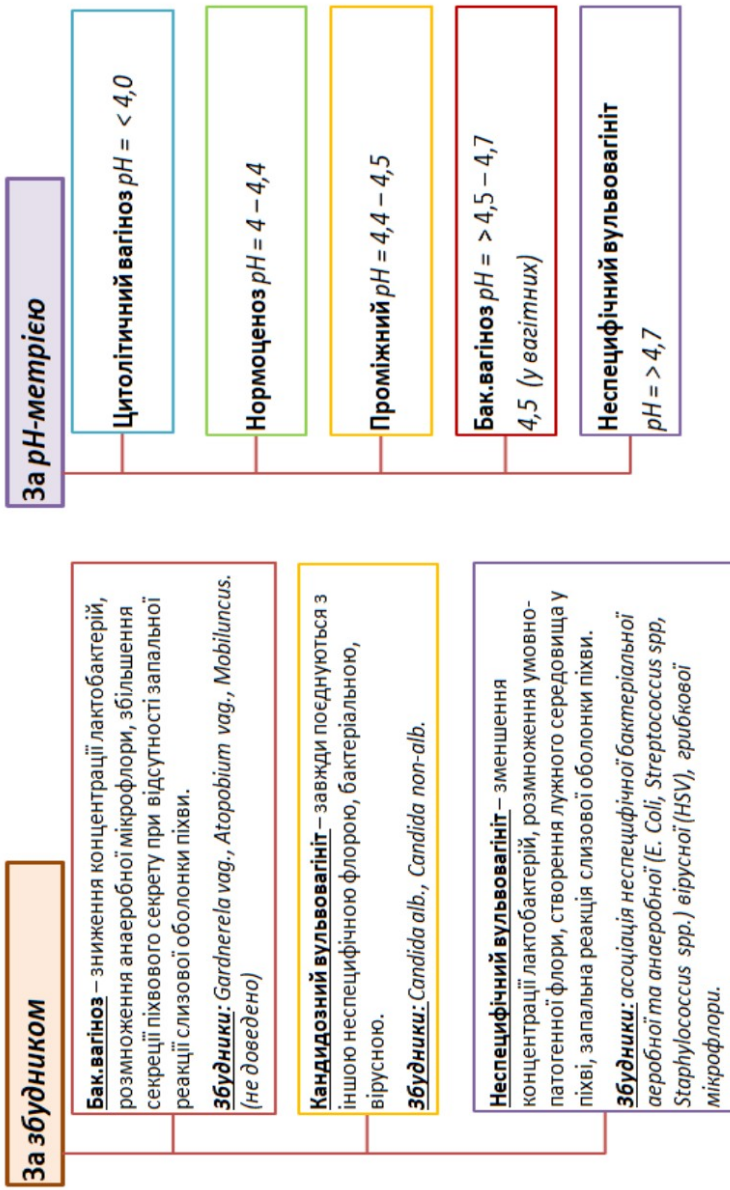

Рис. 2. **Типи мікробіоценозу статевого біотопу (піхви).**

4.2.1. Характеристика основних представників піхвової мікробіоти

За даними багатьох дослідників нормальний склад флори піхви у жінки репродуктивного віку представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Нормальний склад флори піхви у жінки репродуктивного віку

Група мікроорганізмів	**Кількість клітин в 1 мл ваг. секрету КУО/мл**
Анаеробна флора	
Lactobacillus	10^8 -10^9
Bifidobacterum	10^5 - 10^7
Propionibacterium	10^4 - 10^6
Eubacterium	не більше 10^3
Clostridium	не більше 10^3
Bacteroides	не більше 10^3
Peptococcus	не більше 10^3
Peptostreptococcus	10^3-10^4
Veillonella	не більше 10^3
Аеробна флора	
Corynebacterium	не більше 10^3
Staphylococcus	10^3-10^4
Streptococcus	10^4 -10^5
Esherichia	10^3-10^4
Klebsiella	не більше 10^3
Норма, яка рекомендується, - це лактобацили 10^8 , бактерії не більше 10^3, відсутність збудників, що передаються статевим шляхом!	

Насьогодні найпоширенішими є 4 типи мікробіоти піхви: норма, проміжний, БВ, неспецифічний (аеробний) вагініт.

4.2.2. Поняття норми піхвової мікробіоти, залежність від фізіологічних факторів

На стан мікробіому піхви впливають багато чинників, серед яких важливими вважають навколишнє середовище, особливості особистої гігієни, медикаменти, вік, соматичні захворювання.

У 2004-2006 рр. в Італії був реалізований масштабний проєкт SOPHY *(Study of pH and Hygiene)*, у якому взяли участь 264 гінекологи та 2 641 жінок. Основним методом контролю піхвової екосистеми було вимірювання pH піхвового секрету. Дослідники довели, що на рівень pH впливають:

- одяг та засоби, характерні для західної культури *(синтетична спідня білизна, щоденні гігієнічні прокладки, тісні штани, колготи перешкоджають потовиділенню, вентиляції, підвищують температуру, імітуючи умови термостату, стимулюють зростання числа мікробів);*
- рівень освіти *(особи з університетською освітою застосовують засоби особистої гігієни у 70 %, а жінки з початковою освітою – у 48 %. Автори вважають, що вищий рівень освіти асоціюється з більшою інформованістю, купівельною спроможністю, розумінням правил особистої гігієни, дотриманням рекомендацій лікаря)*;
- сексуальність *(більш кисле піхвове середовище корелює з більш високим рівнем складових сексуальної активності);*
- інтимна гігієна *(піхвовий душ підвищує pH)*;
- вік жінки *(в репродуктивному віці – кисле, більш лужне в період менопаузи та клімактерію)*;
- фаза менструального циклу, вагітність;
- етнічна належність.

Автори не встановили залежності pH від характеру харчування (*клітковина, дріжджі, молочнокислі продукти)*. Не доведено також впливу паління на pH піхвового секрету.

N.B.! Один із ключових висновків проєкту SOPHY:

метод вимірювання pH піхвового секрету є інформативним для оцінки стану здоров'я піхви!

Для підтримання фізіологічного стану піхви важливим є нормальна функція яєчників, а саме достатнє продукування естрогенів. У новонароджених дівчаток протягом перших 5-6 днів життя зберігається мікрофлора матері, у препубертаті у піхві лактобацил дуже мало, інші мікроби теж відсутні. В репродуктивному віці піхва здорової жінки колонізована лактобацилами. Естрогени сприяють дозріванню багатошарового сквамозного епітелію піхви, накопиченню в ньому глікогену, який є субстратом для живлення та розмноження лактобацил. Естрогени також підтримують імунні механізми захисту слизової оболонки піхви, що реалізується через лімфоретикулярну мережу слизових оболонок. Антигени захоплюються лімфоїдними клітинами, макрофагами, інтраепітеліальними дендритними клітинами Лангерганса, функціональну активність яких регулюють гормони яєчників.

Суттєву роль у підтримці фізіологічного стану піхви відіграє нормальна мікрофлора. Розуміння поняття «нормальна мікрофлора» змінювалось протягом десятиріч від визнання права на проживання у піхві тільки одного роду – Lactobacillus і повного заперечення права для будь-яких інших мікробів до лояльного ставлення до всіх мікроорганізмів, крім тих, що передаються статевим шляхом. Сучасне ставлення до аналізу запальних процесів інфекційного характеру в акушерстві та

гінекології визначає поняття «норми» не стільки якісним, скільки кількісним складом мікробіоти.

Левова частка досліджень підтверджує провідне значення саме лактобактерій у підтримці здоров'я слизової оболонки піхви та всієї репродуктивної системи. Від моменту їх відкриття Додерлейном як Гр (+) паличок великого розміру, облігатних для піхви, інформація про їх функції накопичувалася дуже повільно. На сьогодні відомо, що лактобактерії продукують молочну кислоту. Під впливом гормонів активується фермент лактатдегідрогеназа, яка перетворює молочну кислоту у піровиноградну – субстрат для неоглюкогенезу, що забезпечує створення глікогену в клітинах дозріваючого епітелію. Посилення активності ферменту збільшує проліферацію епітелію, накопичення в ньому глікогену, що забезпечує умови для існування нормального біоценозу. Навпаки, пригнічення функції яєчників поза вагітністю, в перші 12 тижнів та пригнічення гормонопродукуючої функції плаценти протягом всієї вагітності порушує весь процес неоглюкогенезу, пригнічує розмноження лактобактерій та створює умови для інфікування піхви. Тому визначення гормональної функції яєчників чи плаценти у вагітних, їх корекція має важливе значення при лікуванні піхвових інфекцій, особливо рецидивуючих.

Лактобацили та антимікробний захист піхви

❖ Лактобацили синтезують перекис водню, що у взаємодії з мієлопіроксидазою та хлоридами утворює *гіпохлорну кислоту*, яка має дуже високу протимікробну активність.

❖ Комплекс *молочної, піровиноградної та гіпохлорної кислот* забезпечує кисле середовище у піхві, в якому гинуть патогени та забезпечується колонізаційна резистентність репродуктивної системи.

Ступінь кислотності визначається вимірюванням pH піхвового секрету – дуже важливого показника стану піхвової мікробіоти. Зважаючи на важливу роль статевих гормонів у створенні рівня pH, можна припустити, що цей показник може бути інтегральним для характеристики всієї статевої системи.

Кореляція між рівнем pH піхви та ростом лактобактерій представлено на рис. 3.

Рис. 3. **Кореляція між рівнем pH піхви та ростом лактобактерій.**

Лактобактерії беруть участь у створенні імунного захисту. Імуностимулююча активність піхвової мікробіоти значною мірою реалізується за участі муралпептида мембран клітин Гр(+) бактерій, насамперед лактобактерій, який активує макрофаги, підвищує рівень IgA, стимулює протипухлинний імунітет, індукує синтез цитокинів.

Лактобацили створюють біоплівки на поверхні епітелію, які заважають адгезії патогенних мікробів, але розмноження патогенів теж обмежує протективні дії лактобактерій, оскільки знижується синтез бактеріоцинів.

Лактобацили та протипухлинний імунітет

❖ Різке зниження концентрації лактобактерій, що супроводжується пригніченням місцевого імунітету за рахунок зниження секреторного IgA, може бути одним із механізмів активації ВПЛ, що веде або прискорює розвиток раку шийки матки при БВ.

❖ Зв'язок БВ та раку шийки матки – відкриття японських вчених, яке зараз бурхливо дискутується та вивчається в усьому світі.

У піхві присутні майже 20 видів лактобацил, серед яких найчастіше виділяють L. crispatus, L. gasseri, L. iners та L. jensenii.

Кожна жінка має свій індивідуальний спектр лактобацил (Romos et al, 2015). Це важливий момент для розуміння механізму дії пробіотиків, які дуже часто застосовуються в акушерсько-гінекологічній практиці.

Сьогодні прийнято класифікувати мікробіоту піхви по ***Ravel*** (див. таблицю 2) в залежності від типів (CST): при еубіотичних станах виділяють типи I, II, III, V, при дисбіозі – тип IV, який підрозділяється на IV-A та IV-B. Ці типи піхвових мікробних асоціацій було виділено в результаті вивчення піхвового мікробіому жінок різних етнічних груп.

Деякі автори висловлюють думку, що для попередження запальної патології піхви домінування лактобактерій не є обов'язковим, а кількість лактобактерій не завжди корелює з кількістю збудників інфекції (Д.С. Янковський та співавтори, 2015, Swydzynski, 2017).

Визначення типу стану вагінальної мікробіоти може допомогти при виробництві кращих пробіотиків з або без попереднього прийому антибіотиків для усунення БВ.

Нормальну мікрофлору піхви в різні періоди життя жінки представлено на рис. 3.

Таблиця 2

CSTs	Домінуючі бактерії	Загальні характеристики	Популяція	Перехід до інших CSTs	Перехід до стану хвороби (CST-IV)
CST-I	*L. crispatus*, стабільна популяція	• pH: 4.0 ± 0.3 • Нормальний вагінальний епітелій • Низький бал за шкалою Ньюджента • Нормальна продукція молочної кислоти	Білі та азіатські жінки	Перехід до CST-III, в якому домінує *L. iners*	Дуже рідко (через вагітність, менструацію, сексуальну активність)
CST-II	*L. gasseri*, динамічна популяція	• pH: 5.0 ± 0.7 • Нормальний вагінальний епітелій • Низький бал за шкалою Ньюджента • Нормальна продукція молочної кислоти	Рівномірний розподіл	Рідко перехід до CST-I, в якому домінує *L. Crispatus* під час вагітності	Немає даних
CST-III	*L. iners*	• pH: 4.4 ± 0.6 • Зниження продукції молочної кислоти • Залежність *L. iners* від хазяїна щодо живлення • Зростання прозапальної відповіді (TNF-α, *IL-18, IL-1* α, MIF) • Зниження активності гліколізу	Азіатські жінки	CST-IV	Часто
CST-IV	Високе різноманіття флори, факультативні та анаеробні бактерії, такі як *Dialister, Sneathia, Eggerthella, Finegoldia, Mobiluncus*, і низька кількість *Lactobacillus*	• pH: 5.3 ± 0.6 • Зниження вироблення молочної кислоти через низьку кількість Lactobacillus • Формування біоплівки • Пошкодження слизової оболонки • Підвищений ризик інфекцій, що передаються статевим шляхом, ВПЛ, передчасних пологів та викидня • Високий бал за шкалою Ньюджента	Латиноамериканські та темношкірі жінки		Зазвичай виявляється при БВ
CST IV-A:	Анаеробні бактерії, включаючи *Anaerococcus, Prevotella, Streptococcus* та *L. iners*				
CST IV-B:	*Atopobium, Megasphaera, Gardnerella, Leptotrichia*				
CST-V	>*L. jensenii*, стабільна популяція	pH: 4.7±0.4	Білі та азіатські жінки	Немає даних	Немає даних

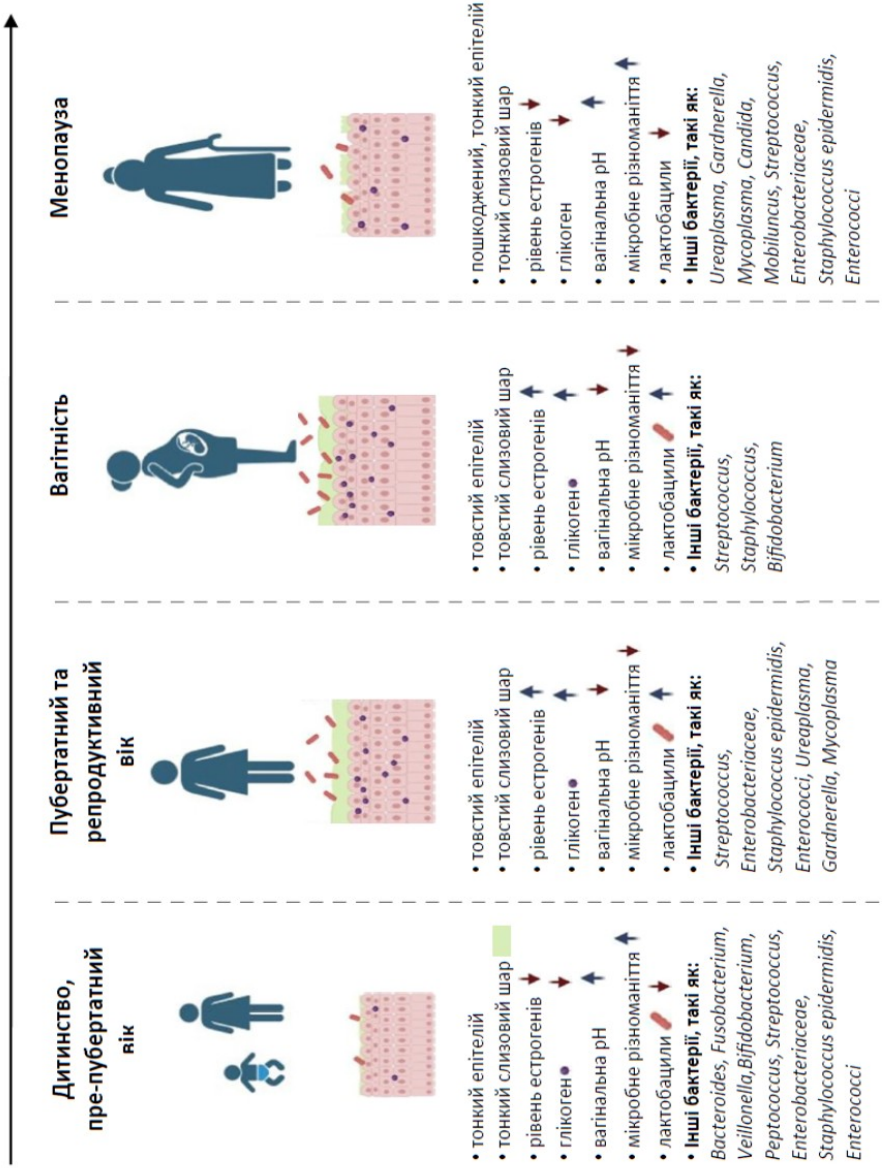

Рис. 3. **Нормальна мікрофлора піхви в різні періоди життя жінки** (адаптовано з Sadeghpour Heravi, F. Host-vaginal microbiota interaction: shaping the vaginal microenvironment and bacterial vaginosis. Curr Clin Micro Rpt, 2024).

4.2.3. Механізми захисту слизової оболонки піхви

1. ***Лактобацили (10^7-10^9 КУО/мл):***

- достатній рівень естрогенів (естріол володіє вагінотропним ефектом, лактобацили прикріплюються лише до зрілого епітелію);
- кисла реакція (естрогени → глікоген зрілого епітелію піхви + лактобацили → H_2O_2 → молочна, піровиноградна та гіпохлорна кислоти → pH 4,0 – 4,4).

2. ***Фактори місцевого імунітету:***

- клітинний: лімфоїдні структури, макрофаги;
- гуморальний: IgA *(стан кишківника),* IgM, IgG, фагоцитоз, Т-лімфоцити та інше;
- місцеві протимікотичні, протимікробні фактори *(трансферін, лактоферін, лізоцим, церулоплазмін)*.

3. ***Сквамозний характер багатошарового плоского епітелію.***

4. ***Зімкнута статева щілина, анатомічно повноцінна промежина та тазове дно, повноцінна шийка матки зі слизовою пробкою*** *(естрогени!)***.**

5. ***Нормальна функція та нормоциноз кишківника.***

N.B.! Лікування може бути успішним тільки тоді, коли враховані не тільки властивості збудника, а і стан захисних механізмів слизової оболонки піхви!

Санація піхви не є лікуванням, а лише його складовою частиною. Лікування передбачає не тільки вплив на мікрофлору піхви, а і корекцію стану репродуктивної системи, організму в цілому (вогнищ інфекції в інших локусах, стану імунної системи тощо).

4.3. Класифікація порушень піхвової мікробіоти. Клінічна картина

Найбільш поширеним порушенням біоценозу піхви є бактеріальний вагіноз (БВ), кандидозний вульвовагініт (КВВ), аеробний (неспецифічний) вульвовагініт (АВ).

Основний симптом порушень мікробіоценозу статевих органів – ***аномальні вагінальні виділення (АВВ)*** – це симптомокомплекс, що об'єднує різні за генезом і анатомічною локалізацією стани, які призводять до відхилення характеристик вагінальних виділень від нормальних (консистенція, кількість, колір та запах) і здебільшого, але не завжди, симптомів ураження слизової піхви, вульви, уретри.

Діагностика причин має бути клініко-лабораторною, тому що симптоми основних етіологічних чинників не є достатньо специфічними. Необхідно виключати інші можливі причини АВВ (неінфекційні причини, ЗЗОМТ).

Діагноз АВВ ґрунтується на клінічних симптомах. ***Не патогенетичний підхід скасовує шлях до патогенетичного лікування!***

Згідно із Стандартом медичної допомоги «Аномальні вагінальні виділення» (2022):

- діагноз встановлюється при оцінці скарг, анамнезу, гінекологічного обстеження, даних лабораторних досліджень вагінальних виділень, інструментальних методів *(за необхідності)*;
- жінки без клінічних проявів не потребують лабораторного обстеження на БВ, АВ, КВВ;
- лабораторні дослідження на трихомоніаз у жінок без симптомів мають ґрунтуватися на даних про регіональну поширеність захворювання;
- інформативним є метод вимірювання pH піхвового вмісту.

Бактеріальний вагіноз (БВ) – найпоширеніше захворювання під час вагітності та поза нею. Багаторічні дискусії навколо визначення суті БВ, безпечності або небезпечності, особливо під час вагітності, методів діагностики, обов'язковості чи не обов'язковості лікування дійшли наступної думки: з чотирьох типів стану піхвової мікробіоти (нормальний, проміжний, дисбактеріоз, аеробний вагініт), що відповідають критеріям ВООЗ, якими користуються вітчизняні лікарі, БВ відносять до стану піхвового дисбактеріозу, який може бути причиною інфікування матері та плода, тому жінка потребує лікування. По суті, стан дисбіозу являє собою різке превалювання анаеробної, з різким зниженням або відсутністю захисної лактобацилярної флори. До збудників БВ належать *Gardnerella vaginalis* (раніше цей стан мав назву гарднерелльоз) та *Atopobium vaginae*. Також при БВ зустрічається *Mobiluncus*, але його етіологічна роль не доведена. Існує 5 видів гарднерелл, здатних до утворення біоплівок, з різною чутливістю до антисептиків. Класичні нітроімідазоли втратили ефект щодо *Gardnerella vaginalis. Atopobium vaginae* нечутлива до нітроімідазолів.

Більшість авторів пов'язують БВ з розвитком передчасних пологів.

За даними багатьох досліджень БВ під час вагітності зустрічається у 70 – 76% жінок, а на практиці – у 8 – 10%. Вважаємо, останній факт пов'язаний з недосконалістю лабораторної діагностики та відсутністю націленості у лікарів, невмінням проаналізувати параклінічні дані.

Кандидозний вульвовагініт (КВВ). Збудником вагінального кандидозу в більшості випадків є *Candida albicans,* рідше *Candida non-albicans* (*Candida krusei, Candida glabrata, Candida pseudotropicalis* і *Candida tropicalis)*.

Слід звернути увагу, що *Candida* завжди виділяються у поєднанні з іншою мікрофлорою. В наших дослідженнях ми у жодної пацієнтки не виявили *Candida* в монокультурі. Законним є питання: яка ж роль *Candida* в піхвовій мікробіоті?

До недавнього часу поняття КВВ відносили тільки до ураження слизових оболонок нижніх відділів статевої системи, але при ретельнішому дослідженні збудників КВВ стали виділяти з порожнини матки, з навколоплідних вод. В останнє десятиріччя діагностика КВВ зросла більш ніж удвічі та становить, за даними авторів, від 20 до 70 % серед усіх випадків урогенітальних інфекцій у жінок.

Пояснення цьому можна знайти у самій морфології та особливостях Candida. У розвитку кандидозної інфекції розрізняють такі етапи: адгезія грибів до поверхні слизової оболонки; колонізація грибами слизової оболонки; інвазія в епітелій, подолання епітеліального бар'єру слизової оболонки, потрапляння в сполучну тканину власної пластинки, подолання тканинних і клітинних захисних механізмів; проникнення в судини і гематогенна дисемінація з ураженням різних органів і систем.

Значне збільшення випадків КВВ обумовлено дією низки сприяючих факторів, таких, як тривалий, а іноді й безконтрольний прийом антибіотиків, кортикостероїдів, цитостатиків, оральних контрацептивів, наявністю важких інфекційних захворювань, ендокринних порушень, імунодефіцитних станів тощо. Крім того КВВ – це одна з «хвороб сучасної цивілізації». Його розвитку сприяє носіння білизни зі синтетичних тканин, яка щільно облягає тіло. У результаті цього створюється мікроклімат з підвищеною вологістю й температурою, що призводить до мацерації рогового шару шкіри, виникненню термостатних умов для розвитку місцевої мікрофлори, у тому числі й кишкової, де серед грибів

роду *Candida* найбільш частий збудник КВВ – *Candida albicans,* складає понад 95 %.

Клінічними варіантами перебігу КВВ є кандидоносійство, гострий урогенітальний кандидоз (УК) та хронічний (рецидивуючий) КВВ.

Гострий кандидоз діагностується при виникненні захворювання вперше, тривалість якого не перевищує 2 місяці, перебіг характеризується раптовою появою, виразною запальною реакцією з виявленням Candida spp. Під час мікроскопії або у посіві матеріалу з уражених ділянок слизових оболонок титрі > 10^4 КУО/мл.

Хронічний кандидоз характеризується тривалістю захворювання понад 2 місяці, поділяється на дві групи: рецидивний (протягом року реєструється 4 і більше клінічно виразних епізоди захворювання) і персистуючий (симптоми захворювання зберігаються постійно, трохи зменшуються після лікування).

Безсимптомне кандидоносійство можливе тільки при невеликому збільшенні популяції грибів у піхвовому середовищі. Воно спостерігається у кожної п’ятої вагітної жінки.

Справжній кандидоз: гриби виступають у вигляді монозбудника, викликаючи клінічно виразну картину ВВК. Дріжджоподібні гриби присутні в титрі > 10^2 КУО/мл, лактобацили – у високому титрі (>10^8 КУО/мл). Будь-які інші мікроорганізми відсутні, умовно-патогенні – присутні в діагностично незначній кількості.

Також слід зауважити, що в зарубіжній літературі існують поняття ускладненого та неускладненого КВВ.

Так, неускладнений КВВ викликається виключно *Candida albicans* у пацієнток без імунних порушень, характеризується спорадичним, нечастим виникненням, легкою або помірною симптоматикою. Збудниками ускладненого КВВ, завжди є гриби

роду *Candida non-albicans* у жінок із скомпрометованим імунітетом; захворювання має рецидивний перебіг та виражені клінічні прояви.

Патогенез КВВ складний і недостатньо вивчений. З огляду на той факт, що штами *Candida albicans*, виділені у хворих КВВ і у носіїв, істотно не розрізняються за рядом біохімічних характеристик, можна зробити висновок про провідну роль стану макроорганізму в розвитку КВВ, а не властивостей збудника. Тригером розвитку захворювання є не зміна властивостей гриба, а зниження резистентності організму хазяїна.

Вагініт, вульвовагініт (неспецифічний, аеробний) (АВ) – у цій групі інфекцій найчастішими збудниками є стрептококи групи В, стафілококи, їх асоціації з іншою флорою (найчастішим є поєднання з E. coli, вірусами, грибами). Виділяють ще змішаний вагініт, при якому збудниками виступають асоціації мікробів, вірусів, найпростіших та грибів.

Клінічні прояви та етіологічні чинники захворювань представлено в таблиці 3.

Інфекції всього урогенітального тракту, у т.ч. інфекції піхви, не мають патогномонічних симптомів, клінічні симптоми стерті, мало означені. Знакові для хворої та лікаря симптоми гострої фази (підвищення температури тіла, біль) практично відсутні або дуже короткочасні, інфекція приймає характер первинно хронічної. Несвоєчасна діагностика та лікування, пізнє звертання за допомогою, відсутність методів швидкої та точної діагностики, методів самоконтролю для жінки, спонукають до пошуку уточнення клініки інфекції піхви, особливо у вагітних, і методів діагностики, які були б оптимальними на сучасному етапі за зручністю, доступністю, точністю.

Таблиця 3

Захворювання	Клініка	Бактерії анаеробні	Бактерії аеробні (неспецифічна флора)	Гриби	Найпростіші
Бактеріальний вагіноз	• рясні виділення сірого кольору з неприємним «рибним» запахом; • кількість лактобактерій різко знижена; • pH підвищена; • наявність «ключових» клітин	Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae *(часто утворюють біоплівки, через які не проникають антибіотики)*			
Кандидозний вульвовагініт	• «сирні» виділення; • печіння, свербіж, набряк та гіперемія слизової; • лактобактерії частіше в нормі; • pH в нормі або знижена			Candida albicans/non albicans	
Аеробний вагініт	• виділення від жовтого до зеленого кольору; • печіння, свербіж, набряк та гіперемія слизової; • кількість лактобактерій різко знижена; • pH підвищена		E.coli, Streptococcus spp., Staphylococcus spp.		
Трихомоніаз	• пінисті виділення з неприємним запахом; • свербіж; • гіперемія слизової				Trichomonas vaginalis
Змішаний вагініт	• поєднання симптомів	Різні поєднання бактерій, грибів та найпростіших			

4.4. Методи діагностики інфекцій піхви: переваги та недоліки

Усі існуючі методи діагностики інфекцій піхви мають недостатню інформативність, деякі професійно залежні, інші дають помилкові результати у зв'язку з долабораторними помилками *(порушення правил підготовки до забору матеріалу)*. Деякі методи мають високу вартість.

Загальновідомі методи дослідження мікрофлори піхви:

1. Мікроскопічний метод дослідження залишається основним та єдиним у жінок без клінічних проявів!

- *Акцент на мікроскопічне дослідження потребує від лікаря-лаборанта прискіпливості, точності, а від лікаря-клініциста – уміння правильно проаналізувати окремі компоненти та їх сукупність.*

2. Цитологічні методи:

- *малоінформативні при БВ!;*
- *«ключові клітини», патогномонічні для БВ, інформативні при 20% концентрації.*

3. Бактеріологічні методи:

- *практика сьогодення – з амніотичної рідини висівається тільки E. Coli «з середовища накопичення», а при цьому у дитини – вроджена пневмонія. Або пневмонія має вірусне походження, або анаеробне, або звичайна флора не росте на класичних поживних середовищах;*
- *нерідко за наявності клінічних скарг при бак. дослідженнях будь-яка флора не ідентифікується (хоча є визнаним, що етіологічним фактором є мікробні асоціації)*;
- *відповідь при бак. дослідженнях лікар отримує через тиждень, тому терапія носить емпіричний характер;*
- *висока вартість;*
- *метод має значення більше при рецидивуючих процесах.*

4. Метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР якісний та в реальному часі):

- *методи дуже високовартісні;*
- *якісний метод часто заводить лікаря в небажану професійну помилку;*
- *ПЛР в реальному часі професіонально дуже обтяжений, непростий для аналізу.*

5. Імуноферментний аналіз (ІФА):

- *IgM – маркер гострої стадії, хвора потребує лікування; при загостренні не підвищується;*
- *IgG – «антитіла пам'яті», вони залишаються на все життя. Низькоавідні IgG вказують, що після інфікування пройшло 3 місяці, високоавідні IgG залишаються надалі, при загостренні підвищуються в геометричній прогресії;*
- *IgA – при підозрі на ІПСШ;*
- *відкрите питання – що робити при стабільно високому титрі IgG щодо лабораторної норми та відсутності клінічних проявів?*

6. pH-метрія піхвового секрету:

- *метод інтегральний, доступний для хворої та здорової жінки, для первинної діагностики та моніторингу стану.*

Діагностика БВ представлена в таблиці 4.

Таблиця 4

ДІАГНОСТИКА БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ	
Методи діагностики	**Недоліки та обмежувальні фактори**
Метод Амселя: • патологічні виділення з піхви, гомогенні з неприємним запахом гнилої риби • позитивний амінний тест з 10 % розчином КОН • «ключові клітини» при мікроскопії піхвового мазка • pH піхвового вмісту > 4,5	• тест зазвичай перетворюється на клінічний *(скарги)*, оскільки амінним тестом і вимірюванням pH часто нехтують. «Ключові» клітини мають діагностичну інформативність тільки в тому випадку, коли їх вміст у препараті досягає більше 20%, для лікаря-лаборанта їх ідентифікація досить обтяжена; • скарги спостерігаються далеко не у всіх хворих; • «ключові» клітини мають діагностичну інформативність тільки в тому випадку, коли їх вміст у препараті > 20%; • для лікаря-лаборанта ідентифікація «ключових» клітин досить обтяжлива
Метод Ньюджента *(ідентифікує три бактеріальні морфотипи і потім оцінює їх в балах):* • великі Гр (+) палички *(лактобацили)* • невеликі Гр (-) та Гр-варіабельні коки та кокобацили *(Gardnerella)* • Гр(-) та Гр-варіабельні вигнуті палички *(Mobiluncus)*	• метод суб'єктивний дуже затратний за часом, напруженням лікаря-лаборанта; • дуже затратний за часом; • обтяжливий для лікаря-лаборанта
Метод Айсон-Хея (*визначає 5 типів мікробіоти)*	• не знайшов застосуваня та не співставляється з клінічним методом Амселя
Методи, засновані на критеріях ВООЗ *(синдромний підхід для діагностики БВ, що базується на цитологічному дослідженні: підрахуванні кількості лейкоцитів, лактобацил, змішаної мікрофлори, «ключових клітин»):* • присутність тільки лактобацил – *норма;* • присутність змішаної мікрофлори *(здебільшого лактобацил)* та незначної кількості кокобацилярної мікрофлори – *вважається нормою;* • присутність «ключових клітин», змішаної мікрофлори *(здебільшого Gardnerella vag., анаеробної флори, а також незначної кількості лактобацил) – БВ;* • «ключові клітини», змішана мікрофлора – *Гр(+), Гр (-), Гр-варіабельні коки та бацили, відсутність лактобацил – БВ.*	• методи дуже ненадійні, тому що кількість лейкоцитів при нормі, проміжному типі та БВ майже не відрізняється; • для ідентифікації анаеробної флори потрібні спеціальні методи
Культуральний метод	• для діагностики БВ не використовується
Методи із застосуванням ДНК-технологій	• найбільш надійні, але високовартісні

Для лабораторної діагностики *КВВ* перевагу віддають мікроскопічному дослідженню нативного чи забарвленого мазка.

Найдостовірніші результати дають молекулярно-біологічні методи (ПЛР у реальному часі), оскільки з їх допомогою можна виявити не тільки Candida albicans, але й інші види дріжджеподібних грибів та підібрати правильне етіологічне лікування.

Алгоритм аналізу стану мікробіоценозу урогенітального тракту у жінки репродуктивного віку за даними застосованої мультиплексної ПЛР у реальному часі представлено на рис. 4.

Таким чином, аналіз можливостей методів діагностики піхвових інфекцій, як найбільш поширених, що застосовуються здавна, так і найсучасніших, показав багато переваг і багато недоліків та незручностей кожного. Але для всіх характерно: отримані результати віддзеркалюють сталий стан мікробіоти піхви і не вказують на взаємовідносини мікробіоти та слизової оболонки піхви, репродуктивної системи в цілому. Такий стан діагностики піхвових інфекцій сьогодні потребує пошуку методів оптимізації скринінгу, діагностики, контролю ефективності лікування, які певною мірою поєднували б у собі ***інформативність, простоту, доступність***.

На наш погляд, таким методом є ***визначення pH піхвового секрету.*** Значення pH піхвового секрету у підтримці балансу, інакше кажучи, здоров'я слизової оболонки піхви, вивчається давно, але у повсякденній практиці до сьогодні визначення цього показника не знайшло широкого застосування. Пояснити це можна тим, що майже до недавнього часу не було інструменту для впровадження методу в практику. Важливим також є той факт, що систематизовані дослідження щодо діагностичної інформативності вимірювання pH відсутні, в літературі існують тільки поодинокі повідомлення.

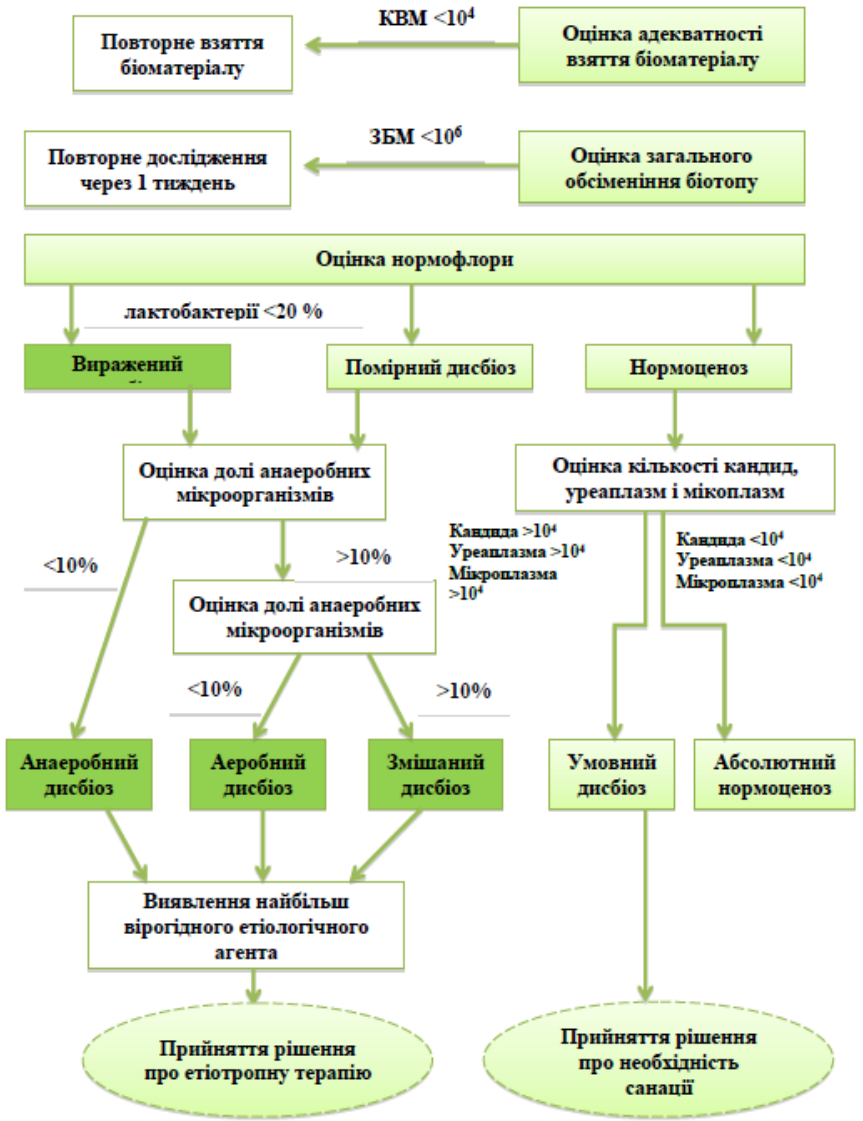

Рис. 4. **Алгоритм аналізу стану мікробіоценозу урогенітального тракту у жінки репродуктивного віку за даними застосованої мультиплексної ПЛР в реальному часі.**

4.5. Наслідки порушень піхвової мікробіоти в різні періоди життя жінки

Порушення біоценозу піхви часто супроводжується порушенням інших локальних біотопів, серед яких найбільш частими є порушення функції кишечника (до 100% при вагініті), структур порожнини рота (до 25,6%) та сечовивідної системи.

Порушення видового складу вагінальної мікробіоти може призводити до наступних захворювань:

- грибкова вагінальна інфекція;
- бактеріальний вагіноз;
- запальні захворювання органів малого тазу;
- аномальні маткові кровотечі;
- збільшення частоти ІПСШ;
- збільшення частоти ВПЛ, ВІЛ, ВПГ;
- захворювання сечовивідних шляхів;
- зниження фертильності;
- ускладнення вагітності (передчасні пологи);
- ускладнення післяпологового періоду;
- онкологічні захворювання органів репродуктивної системи.

Зміни вагінального мікробіому в менопаузі асоціюються з:

- генітоурінарним синдромом менопаузи;
- вульвовагінальною атрофією;
- порушенням сексуального здоров'я;
- раком шийки матки, ендометрію;
- запальними захворюваннями органів малого тазу.

Найчастішим ускладненням вагітності, обумовленим порушенням вагінальної мікробіоти, є передчасні пологи. ***До чинників передчасних пологів, пов'язаними з порушенням вагінального мікробіому, належать:***

- передчасний розрив плодових оболонок;

- внутрішньоамніотична інфекція;
- висхідна інфекція;
- істміко-цервікальна недостатність;
- судинні порушення.

За нашими даними при порушеннях біоценозу піхви (БВ з pH 4,7-5,0 та неспецифічний вагініт з pH>5,0) вагітність ускладнюється: загрозою переривання вагітності в 55 – 74,3 %, передчасними пологами в 23,3 – 30,7 %, дисфункцією плаценти в 51,7 – 87,1 %, багатоводдям в 11,6 – 17,9 %, ЗРП в 13,2 – 17,9 % випадків, ранньою прееклампсією до 34 тижнів – до 33,4 %.

N.B.! Такі ускладнення вагітності слід аналізувати з позиції порушень біоценозу піхви, а не як самостійну нозологію. Інфікування в ранні терміни вагітності супроводжується стійким порушенням гормональної функції плаценти і в III триместрі вагітності

4.6. Методи корекції порушень піхвової мікробіоти: лікування, санація

Лікування вагітних і невагітних жінок, які мають інфекції піхви, проводять в декілька етапів:

І етап – санація піхви, метою якої є елімінація збудника. Досягається це для кожної патології специфічними препаратами, до яких чутливі збудники. Для БВ це група нітроімідазольних препаратів, що діють на Gardnerella vaginalis, та препаратів, до яких чутлива Atopobium (NICE). Для лікування хворих на БВ рекомендована класична схема з препаратами групи нітроімідазолів. Давно доведено, що метронідазол руйнує біоплівку, але через 30 днів вона повністю відновлюється (Swydzynski, 2017). Ця особливість спонукає до пошуку інших препаратів, безпечних та ефективних, наприклад, декваліній хлорид у вагітних та невагітних (в будь-якому віці) або повернення до препаратів, які деякий час не застосовувались (наприклад, нітрофуранів у невагітних жінок).

Відсутність знань про фізіологічний стан піхви під час вагітності і є підгрунтям практики, якій дали назву «акушерська агресія», маючи на увазі серед інших позицій невиправдане застосування антибіотиків та антисептиків для санації піхви та лікування жінки. Існує хибна для акушерської практики плутанина цих двох понять: санація та лікування.

На нашу думку, санація піхви – це тільки одна із складових етіологічного та патогенетичного багатокомпонентного лікування хворої на піхвові інфекції, яке має за мету елімінацію збудника, але не змінює фон, на якому сталось порушення мікрофлори. Такий симптоматичний підхід – це шлях до рецидивуючого перебігу захворювання. Лікування може бути успішним тільки тоді, коли воно враховує основні моменти етіології та патогенезу – саме так нас вчили і

вчать наші наставники. В іншому випадку хвороба має хронічний впертий рецидивуючий перебіг.

Лікування БВ під час вагітності несе в собі загрози дії препаратів, що застосовуються для лікування матері, на плід. Використання дезінфектантів в I триместрі в період органогенезу особливо небезпечно, оскільки всі вони відносяться до груп C і D за класифікацією безпечності медикаментів під час вагітності FDA. *В усіх триместрах вагітності, згідно з Інструкцією, безпечними є піхвові пігулки* ***дековалінія хлориду*** *з широким спектром антисептичної дії, з антимікотичною та протитрихомонадною активністю. Попри широкий спектр дії* ***дековалінія хлорид*** *не пригнічує лактобактерії.* В I та II триместрах дозволено застосування повідон-йоду – препарату, що протидіє вегетації патогенних та умовно-патогенних мікробів, створює сприятливі умови для розмноження лактобактерій, оскільки тривалий час підтримує кисле середовище. В II–III триместрах можна застосовувати кліндаміцину фосфат, препарати нітроімідазольної групи.

II етап – корекція функції яєчників для продукування достатньої концентрації естрогенів у невагітних. У вагітних цей етап, звісно, не має сенсу.

III етап – відновлення захисної флори піхви, кишківника, нормалізація евакуаторної функції кишківника; санація інших вогнищ запалення.

Принципи корекції порушень біоценозу піхви:

pH <4,0 (цитолітичний вагіноз):

- може бути причиною неплідця;
- клініка – свербіж, печія в піхві;
- інтимна гігієна лужними розчинами, загальна гігієна;

pH 4,0-4,4:

- не потребує втручань, гігієна, профілактика та лікування закрепів;

pH 4,5-4,7:

- при наявності скарг – антисептик групи нітроімідозолів, деквалінія хлорид та інші антианаеробної дії антисептики;
- вагінальні пробіотики, пробіотики per os;
- при рецидивах – з'ясування стану та корекція функції яєчників, біоценозу кишківника, корекція анатомії промежини, шийки матки; поєднання БВ та коліту підвищує частоту післяпологового ендометриту в 2-6 разів, ранової інфекції в 3-8 разів, сепсису в 4 рази;
- загальновизнано – корекція харчової поведінки – класичні рекомендації (кисломолочні продукти, рослинна клітковина, овочі, фрукти, злаки), хоча за висновками проекту SOPHY склад харчів не впливає на стан мікробіоти піхви;
- підтримка адекватного рівня естрогенів локально або, при необхідності, системно (визрівання поверхневого епітелію, накопичення глікогену, виділення H_2O_2, утворення молочної кислоти);
- відновлення лактофлори: пробіотики, синбіотики;
- санація хронічних вогнищ інфекцій (огляд вагітної стоматологом є необхідним в кожному триместрі: 70% жінок під час вагітності набувають від 2 до 7 захворювань зубів та слизової оболонки порожнини рота).

pH > 4,7:

- бактеріологічне дослідження;
- антисептик широкого спектра дії згідно з чутливістю флори;

- синбіотик per vag.;
- пробіотик per os., per vag.;
- корекція стану захисних механізмів слизової оболонки піхви, яєчників, кишківника, промежини, шийки матки.

4.7. Лікувальні засоби, що застосовуються у жінок з порушенням піхвової мікробіоти

Існує велика кількість препаратів, які володіють прямою або опосередкованою дією на збудник. Крім препаратів, без сумніву, правомірним та ефективним, є гігієнічні заходи, відмова від використання дуже тісної та синтетичної білизни. Але всі, особливо медикаментозні засоби на фоні зниженого імунного захисту, зміненої функції кишківника, зміненої функції яєчників, мають дуже нетривалу дію – від одного до трьох, рідко шести місяців. Тому пошук нових патогенетично обгрунтованих схем, які повинні бути більш схожими на лікування хворої з інфекцією, а не на нетривалу санацію піхви, продовжується.

Усе зазначене вище робить зрозумілим логічність застосування препаратів, що регулюють біоценоз слизових оболонок піхви, кишківника, підвищуючи тим самим їхню імунну здатність, заселяючи їх лактобацилами. Саме таким продуктом є пробіотики, синбіотики, що володіють мультивалентними властивостями і впливають на функції практично всіх систем і органів.

Завдяки дослідженням І. І. Мечникова стало відомо, що живі бактерії беруть участь у підтримці загального стану здоров'я та активного довголіття. Пробіотики, за визначенням FAO та WHO, – це живі мікроорганізми, застосування яких в адекватних дозах веде до поліпшення здоров'я організму людини. До складу пробіотиків входять великі групи мікроорганізмів: лактобактерії, біфідобактерії, стрептококи, кишечні палички, гриби.

Пробіотичні препарати представлені трьома групами:

- пробіотики – живі мікроорганізми, речовини мікробного походження, що стабілізують та поліпшують функції нормальної мікрофлори організму людини;
- пребіотики – препарати немікробного походження, що стимулюють ріст та розвиток нормальної мікрофлори кишківника;
- синбіотики – комбінація про- та пребіотиків.

Відомі та доведені такі ефекти пробіотиків: продукція специфічних регуляторних молекул-ферментів, вітамінів; взаємодія з резидентною мікрофлорою та продукція бактеріоцинів;взаємодія з клітинами господаря – імуноцитами, що формують специфічну імунну відповідь. Механізм дії пробіотиків вивчений недостатньо. *У кожної жінки своя захисна мікрофлора піхви. З пробіотиком вводиться мікрофлора, яка рідко відповідає мікрофлорі конкретної пацієнтки, тому вона не приживається.* Але мікрофлора створює середовище, в якому починає розмножуватися та функціонувати власна лактофлора.

Такі механізми призводять до наступних ефектів:

- пригнічення росту патогенних і умовно-патогеннх мікроорганізмів шляхом конкуренції за рецептори адгезії і поживні речовини та стимулювання продукції бактеріями нормальної мікрофлори антимікробних сполук, таких, як перекис водню, лізоцим, бактеріоцини;
- стимулювання росту ендогенної нормальної мікрофлори шляхом продукції лакто-та біфідобактеріями зросту стимулювальних факторів;
- зниження pH кишкового вмісту;
- імуномодулююча дія, пов’язана з посиленням фагоцитарної активності макрофагів та нейтрофільних гранулоцитів зі стимуляцією Т-клітинного імунітету, посиленням IgA, В-лімфоцитів, стимуляцією гуморального імунітету до різних антигенів;

- детоксикація організму за рахунок зв'язування та руйнації токсинів, що надходять з їжею, регуляції детоксикаційної функції печінки;
- нормалізація обміну речовин (таких, як холестерин, гомоцистеїн).

У сучасній медицині пробіотики набули широкого застосування в різних галузях медицини при захворюваннях, які, на перший погляд, не пов'язані з порушенням мікрофлори слизових оболонок, а там, де захворювання спричинене пригніченням своєї захисної флори, їх інколи застосовують з добрим ефектом як альтернативну терапію хімічним антисептикам та антибіотикам. Сумнівна перспектива застосування антибіотиків спонукає дослідників та клініцистів до цього пошуку.

Сьогодні існує багато пробіотиків, різних за складом та кількісним вмістом. Ми маємо досить великий позитивний досвід застосування комплексу пре-і пробіотиків, що містить *Lactobacillus gasseri, Lactobacillus crispatus, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium breve* та колострум (45% IgG). Також ми з успіхом застосовуємо комбінований вагінальний препарат, в якому раціонально поєднано локальний естроген (естріол) у мінімально ефективній дозі та *Lactobacillus acidophilus*.

V. Висновки

- Ендогенна інфекція, а саме, інфекція піхви під час вагітності ускладнюється порушеннями гестації та є джерелом післяпологових гнійно-септичних ускладнень, інфікування плода.
- Мінливість флори, відсутність узагальнюючих методів діагностики, низька ефективність методів лікування, санації, постійно спонукає до пошуку нових підходів до вирішення актуальної проблеми.
- Висока обумовленість значення pH піхви кількістю лактобактерій, якісним та кількісним характером біотопу піхви, рівнем стероїдних гормонів дає можливість вважати pH піхвового секрету інформативним та об'єднуючим інтегральним показником стану біотопу піхви.
- Серед методів діагностики стану біотопу піхви вимірювання pH піхвового секрету за такими ознаками, як інформативність, доступність, інтегративність, низька вартість, комплаєнтність, є найоптимальнішим. Він може бути використаним для скринінгу і як перший крок в обстеженні вагітної.
- При pH>4,7 слід застосовувати ПЛР мультиплексну в реальному часі.
- Метод корекції порушень біоценозу піхви, в основі якого є зниження pH до рівня 4,0-4,4, пробіотики вагінально та per os, нормалізація функції кишківника, застосування антисептиків залежно від характеру мікрофлори, порівняно із застосуванням тільки антисептиків підвищує ефективність лікування, дає можливість знизити частоту ускладнень вагітності при порушенні біотопу піхви, частоту рецидивів.

VI. Перелік рекомендованої литератури

1. Sadeghpour Heravi, F. Host-vaginal microbiota interaction: shaping the vaginal microenvironment and bacterial vaginosis. *Curr Clin Micro Rpt* (2024). https://doi.org/10.1007/s40588-024-00227-8
2. France, M., Alizadeh, M., Brown, S. *et al.* Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nat Microbiol* **7**, 367–378 (2022). https://doi.org/10.1038/s41564-022-01083-2
3. Usyk, M., Schlecht, N.F., Pickering, S. et al. molBV reveals immune landscape of bacterial vaginosis and predicts human papillomavirus infection natural history. Nat Commun 13, 233 (2022). https://doi.org/10.1038/s41467-021-27628-3
4. Centers for Disease Control and Prevention Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021.
5. Нагорна В.Ф., Москаленко Т.Я., Гриценко А.А. Діагностична інформативність показника pH піхвового вмісту у хворих на вагінальні інфекції. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 1 (17). С. 104-106.
6. Nagornaya V.F., Moskalenko T.Y., Gritsenko A.A. Descriptiveness of vaginal secretion pH in the vaginal microbiota assessment women. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6, N 7. P. 67-74.
7. Нагорна В.Ф., Гриценко А.А., Москаленко Т.Я. Особливості діагностики та лікування баквагінозу у вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 2 (18). С. 84-86.
8. Нагорная В.Ф., Москаленко Т.Я., Гриценко А.А. Комплексная параклиническая оценка типов влагалищного биотопа во время беременности. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. Вип. 2 (38). С. 304-308.
9. Нагорная В.Ф., Москаленко Т.Я., Гриценко А.А. pH влагалищного секрета в оценке влагалищной микробиоты во время беременности. *Здоровье женщины*. 2016. № 6 (112). С. 90-93.
10. Нагорная В.Ф., Москаленко Т.Я., Гриценко А.А. pH влагалищного секрета в определении типа влагалищной

микробиоты и прогнозировании осложнений гестации. *Врачебное дело*. 2017. № 1-2 (1141). С. 108-115.

11. Нагорная В.Ф., Москаленко Т.Я., Гриценко А.А. Уровень pH – интегральный показатель состояния здоровья половой системы женщины. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2015. № 6 (92). С. 48-52.

12. Нагорна В.Ф., Гриценко А.А., Москаленко Т.Я. Контраверсійні позиції в діагностиці баквагінозу у вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 1 (17). С. 101-103.

13. Нагорна В.Ф., Москаленко Т.Я., Гриценко А.А. Піхвова мікробіота під час вагітності: характеристика, принципи корекції порушень. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2016. Т. 2, № 4 (6). С.5-11.

14. Нагорна В.Ф., Москаленко Т.Я., Гриценко А.А. Спосіб експрес-діагностики стану мікробіоценозу піхви: пат. на корисну модель № 108207 Україна, МПК (2016.01) G01N 33/50 (2006/01),A61B10/00. № u 2015 12695; заявл. 22.12.2015; опубл. 11.07.2016, Бюл. № 13.

15. Гриценко А.А. Оптимізація скринінгу, діагностики, контролю ефективності лікування вагінальних інфекцій під час вагітності: дис.… канд. мед. наук: 14.01.01. Одеса, 2017. 222 с.

16. Guaschino S., Benvenuti C. Проект SOPHY: исследование по данным наблюдений вагинальной pH и образа жизни у женщин разного возраста и в различных физиологических состояниях. *Репродуктивная эндокринология*. 2014. № 4. С. 86-91.

17. Клінічна настанова, заснована на доказах «Аномальні вагінальні виділення», 2022.

18. Стандарти медичної допомоги «Аномальні вагінальні виділення», 2022.

19. Татарчук, Т.Ф., Калугіна, Л.В., Петрова, Г.А., Радченко, В.В., Шаверська, В.В., Сорокіна, А.М., & Смирнова, О.В. (2020). Vaginal discharge syndrome. Problem with many unknowns. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (53), 94–100. https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.53.94-100