

Мікроекологія піхви – що потрібно знати акушеру-гінекологу (клінічна лекція)

В.І. Пирогова, М.Й. Малачинська, С.О. Шурпяк, Н.В. Щурук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України

Структура вагінального мікробіоценозу є своєрідним індикатором стану репродуктивного здоров'я жінки. На сьогодні встановлено, що формування нормобіоти вагінальної мікроекосистеми визначається багатьма ендо- та екзогенними факторами, а її структура може значно варіювати залежно від віку, фази менструального циклу, етнічної приналежності, характеру харчування, способу життя, в тому числі моделі статевої поведінки і гігієнічних особливостей. Якісні та кількісні показники мікробіоти піхви, а саме частка лактобактерій в загальній бактеріальній масі, співвідношення груп мікроорганізмів є не тільки об'єктивною характеристикою самої мікробіоти, але й слугують індикаторами порушень, зумовлених різними причинами.

Ключові слова: мікробіота, мікроекологія піхви, лактобактерії.

Сформований у процесі еволюційного та індивідуального розвитку симбіоз організму людини і його мікробної екологічної системи – це норма і форма життя. Кількість мікроорганізмів, що заселяють людське тіло, в десятки і сотні разів перевищує кількість власних клітин господаря [4]. Згідно з сучасними уявленнями людина є не просто моноорганізмом, а надорганізмовою симбіонтною системою, яка включає в себе, крім макроорганізму, сукупність низки мікробіоценозів певного складу, які займають той чи інший біотоп (нішу) в організмі господаря (біотопи шкіри, порожнини рота, носоглотки, шлунка, тонкої кишки, товстої кишки, піхви). Загальна кількість генів усього мікробіому перевищує геном самої людини в 100 разів. Цей великий генетичний матеріал бере на себе безліч функцій людського організму, без яких саме існування останнього неможливо в принципі, як неможлива здорова репродуктивна система без нормальної вагінальної мікрофлори [18].

Однак на сьогодні медицина стикається з проблемою формування патологічних мікробіоценозів, зокрема піхви, через лікування неіснуючих захворювань («уреаплазмоз», «мікоплазмоз», «гарднерельоз»); нехтування необхідністю відновлення еубіозу піхви після протимікробної та антимікотичної терапії; прагнення досягнення стерильності піхви в акушерстві та оперативній гінекології; поліпрагмацію; використання медикаментів без доказової бази; «захоплення» необгрунтованою глюкокортикоїдною терапією з подальшим розвитком імундепресії.

«Біоценоз піхви» – це термін, який використовують переважно у вітчизняній практиці. В останні роки, після опублікування результатів проекту «Мікробіом людини», вагінальну екосистему почали називати «вагінальним мікробіомом/мікробіотою». Під цим терміном розуміють динамічне середовище, схильне до різних коливань видового складу та чисельності бактерій залежно від віку жінки, фази циклу тощо [4].

Роль різних мікроорганізмів у підтримці нормоценозу піхви постійно дискутується у світовій літературі [1,5,10,13,15]. Останні досягнення в галузі клінічної мікробіології змушують по-новому поглянути на значення нормальної мікрофлори для організму людини. У 2012 р. завершився 5-річний проект «Мікробіом людини» (Human

Microbiome Project), метою якого було отримати характеристики всіх мікробів людського організму. Результати проєктних досліджень були опубліковані в серії з 15 статей в журналі «Nature» і в журналі «Public Library of Science» у серпні 2012 р. За результатами генетичного аналізу було встановлено, що в організмі людини нараховується понад 10 000 видів різних мікробів.

Склад мікробіоти піхви клінічно здорової жінки

Що стосується вагінального біотопу, то і тут з'явилось чимало нового. У даний час прийнято розглядати симбіотні мікроорганізми як невід'ємну частину організму-господаря, що виконує різноманітні життєво важливі функції. Як і інші мікробіоти, вагінальна мікроекосистема складається з постійно присутніх мікроорганізмів (індигенна, автохтонна мікрофлора) і транзиторних (алохтонна, випадкова мікрофлора). Індигенна мікрофлора домінує за чисельністю популяції, хоча кількість видів, що її представляють, невелика, на відміну від видової різноманітності транзиторних мікроорганізмів, загальна чисельність яких в нормі не перевищує 3–5% [3, 17]. Стан колонізаційної резистентності піхви пов'язують з резидентною мікрофлорою, яка у жінок репродуктивного віку представлена великою групою лактобацил. Завдяки специфічній адгезії на епітеліальних клітинах піхви утворюється біоплівка, яка складається з мікроколоній лактобацил, оточених продуктами їх метаболізму – глікокаліксом. Колонізаційна резистентність передбачає сукупність механізмів, які забезпечують стабільність кількісного та видового складу нормальної мікрофлори, що запобігає заселенню піхви патогенними мікроорганізмами або надмірному розмноженню умовно-патогенних мікроорганізмів, які входять до складу мікробіоти, і поширенню їх за межі екологічної ніші [6, 15].

Результати цілої низки молекулярно-генетичних досліджень сприяли суттєвому розширенню уявлень про регуляцію вагінальної мікроекосистеми в умовах норми. На сьогодні ідентифікація бактерій з встановленням їх філогенетичних зв'язків здійснюється шляхом порівняння послідовностей генів, що кодують малу субодиницю (16S) рРНК. Останні присутні у всіх бактеріальних клітинах, мають у складі як відносно консервативні ділянки, так і специфічні гетерогенні області, які детермінують видову приналежність бактерій. Слід зазначити, що виділені за результатами секвенування нові геновиди (genospecies) позначають термінами «операційні таксономічні одиниці» (operational taxonomic units, OTU) або «філотипи», оскільки для коректного використання поняття «вид» необхідно оцінити біохімічні та інші властивості виділених мікроорганізмів, що не завжди є можливим, оскільки багато з них належать до некультивованих [17].

До особливостей нормальної мікрофлори статевих шляхів здорових жінок відносять різноманіття її видового складу, що включає obligatні і факультативні анаероби і, меншою мірою, аеробні та мікроаерофільні мікроорганізми [4, 16, 18]. У ході реалізації міжнародного проєкту «Мікробіом людини» було ідентифіковано 20 видів різних представників лактофлори, що заселяють вагінальний біо-

топ. При цьому для нормоценозу вагінальної мікроекосистеми характерно, як правило, домінування одного виду лактобацил, лише у 8% випадків спостережень рееструють наявність більше одного виду лактобацил у вагінальному мікробному співтоваристві [1, 12]. Останнє пояснюють реалізацією стратегії виживання мікроорганізмів – «бактеріальною інтерференцією», сутність якої полягає у витисненні одного виду лактобацил іншим у процесі конкурентної боротьби за харчові ресурси в вагінальному мікробіоценозі. З іншого боку, рідкісне співіснування кількох видів вагінальних лактобацил при нормоценозі пов'язують або з впливом різних факторів жіночого організму, які визначають оптимальні умови для колонізації піхви будь-яким конкретним видом лактобацил, або з банальним випередженням у швидкості заселення вагінального біотопу певним видом лактобацил, який у подальшому стає домінуючим [6].

Нормофлора представлена лактобактеріями і складає основу біоценозу піхви. Абсолютна кількість лактобактерій може коливатися в досить широких межах і вимагає кількісної оцінки. Анаеробна флора в піхві превалує по відношенню до аеробної, як 10:1. Уявлення про *Lactobacillus acidophilus* як про практично єдиний представник нормальної мікрофлори піхви з часів Додерлейна непохитно проіснувало майже сторіччя. Сучасні спостереження свідчать, що існує 5 основних класів бактеріальних спільнот. У 4 з них переважають лактобактерії (*L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* або *L. jensenii*), ще в 1 – облигатні анаероби. Якісний і кількісний склад кожного класу може змінюватися протягом короткого часу або залишатися відносно стабільним довгий час, при цьому може залежати або ні від менструального циклу жінки.

На сьогодні встановлено, що з більш ніж 150 видів лактобактерій в піхві здорових жінок зустрічається менш 10 [6]. При цьому спостерігаються істотні відмінності в етнічних групах жінок і регіонах світу. Незважаючи на різноманітність видового складу лактобацил, що виділяються з піхви здорових жінок (більше 10 видів), не вдається визначити жодного виду, який був би присутній у всіх жінок. Виявлена чітка кореляція між рівнем рН піхвового середовища і числом лактобактерій в локальному мікробіомі [10, 13]. Загальне мікробне обсеменіння піхви здорової жінки репродуктивного віку сягає 10^9 КУО/мл, на 90–95% воно представлене лактобактеріями, які можуть бути представлені 9 видами, найчастіше це *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. cellobiosus*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. plantarum* [2].

Генетичну різноманітність вагінальних лактобацил визначили за допомогою секвенування генів 16S rRNA, дослідження проведене на 35 штамах, що були виділені від жінок 7 країн світу. Вагінальні ізоляти були представлені в основному трьома видами: *L. crispatus*, *L. jensenii* і *L. gasseri*. Рідше зустрічалися види *L. vaginalis*, *L. fermentum*, *L. mucosae*, *L. paracasei* і *L. rhamnosus*. Бактерії *L. paracasei* рекласифіковані в новий вид *L. zeae*. Лактобактерії активно розмножуються у піхвовому середовищі, адгезуються на поверхні епітеліоцитів, ферментують глікоген з накопиченням органічних кислот, синтезують перекис водню, лізоцим і стимулюють місцевий імунітет [18]. Згідно із сучасними уявленнями саме лактобактерії визначають ступінь неспецифічного захисту піхвової мікробіоти не тільки шляхом створення колонізаційної резистентності, продукції перекису водню і підтримки кислого середовища піхви, а й за рахунок продукування широкого спектра інгібіторів метаболізму патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, а також стимуляції місцевого та системного імунітету [1, 6, 18].

У процесі еволюції частина мікроорганізмів отримала здатність колонізувати піхву людини. Одні мікроорганізми життєздатні в цьому біотопі лише певний час, а потім знищу-

ються захисними механізмами. Тому така мікрофлора статевих органів названа тимчасовою – транзитною. Транзитна мікрофлора – це мікрофлора сечостатевих органів, постійна присутність якої не характерна для здорової людини і яка за певних умов може спричинити запальний процес в сечостатевих органах. Проте низка мікроорганізмів здатні тривалий час персистувати в піхві, незважаючи на наявність механізмів, які жорстко обмежують їхню життєдіяльність. У цих умовах може існувати широкий спектр потенційно патогенних мікроорганізмів, що не спричиняють при цьому ніяких патологічних процесів. Слід зазначити, що патогенні властивості даних мікроорганізмів повністю зберігаються і можуть виявитися в разі ослаблення контролю з боку біотопу. Умовно-патогенна мікрофлора піхви представлена широким спектром грампозитивних і грамотрибувальних бактерій і декількома видами грибів – це широкий спектр мікроорганізмів, що нараховує, за приблизними оцінками, більше 300 різних видів. Часто серед анаеробів у піхві здорової жінки зустрічаються пептококи і пептострептококи (33–77%), фузобактерії, *Mobiluncus*, клостридії [2].

Серед транзитних мікроорганізмів піхви частіше за інших виділяються коагулазонегативні стафілококи, в першу чергу *S. epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Bacteroides* – *Prevotella* spp., *Mycoplasma hominis*, які зазвичай присутні в помірній кількості (до 10^4 КУО/мл). Настільки ж часто, але в меншій кількості зустрічаються *Micrococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp., *Eubacterium* spp. Серед мікроорганізмів, що порівняно рідко зустрічаються (менш ніж у 10% обстежених) відзначають *Clostridium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *S. aureus*, *Neisseria* spp., *E. coli* та інші колиформні бактерії, *Mycoplasma fermentans*, *G. vaginalis*, *Candida* spp.

З бифідобактерій найбільш часто зустрічаються *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*. Пропіоновокислі бактерії (25%) переробляють глікоген з утворенням пропіонової і оцтової кислоти.

Сумарна частка облигатно-анаеробних мікроорганізмів у клінічно здорових жінок не перевищує частку нормофлори, яка представлена *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyrromonas* spp., *Eubacterium* spp. Кількість *Gardnerella vaginalis* в нормі становить до 10^6 КУО/мл, а *Atopobium vaginae* – до 10^4 КУО/мл. Гриби роду *Candida* можуть бути присутніми в піхві здорових жінок у концентрації до 10^4 КУО/мл. Найбільш сприятливою умовою для існування грибів роду *Candida* є слабколужне або нейтральне середовище (оптимально рН – 6,0–5,0). При цьому слід зазначити, що навіть невелике зміщення середовища в кислоту сторону значно пригнічує розвиток і розмноження бактеріальних збудників, тоді як зростання чисельності *Candida* в цьому випадку може посилитися [2, 9].

До природних захисних механізмів піхви, спрямованих на підтримання балансу мікрофлори, відносять зімкнуту статеву щілину, яка забезпечує механічну перешкоду потрапляння в піхву інфекційних агентів; адекватний рівень рН в межах 4,0–4,5 (кисле середовище), що є критичним для життєдіяльності 90% інфектів, які потрапляють в піхву тощо [5]. Однак на сьогодні неспроможність тазового дна і зияння статевої щілини визначається у 56% жінок, при цьому 1/3 складають жінки репродуктивного віку [8].

У здоровій екосистемі піхви існує кілька взаємозалежних і взаємозумовлених механізмів захисту від різних інфекцій: вагінальний епітелій, мікрофлора піхви (перекиспродукувальні лактобактерії), гуморальний і клітинний імунітет. Необхідною умовою створення і підтримки фізіологічного стану є зрілий епітелій, який відіграє важливу роль в колонізації піхви лактобактеріями і в підтримці

їхньої життєдіяльності. Естрогени індукують накопичення у вагінальному епітелії глікогену, що є метаболічним субстратом для лактобактерій, а також стимулюють формування рецепторів до лактобактерій на епітеліальних клітинах. У свою чергу лактобактерії розщеплюють глікоген з утворенням молочної кислоти, яка забезпечує кисле середовище в піхві (рН 4,0–4,5), і перекису водню, що виконують роль природних антисептиків. Кисле середовище в піхві, сприятливе для кислостійких мікроорганізмів, створює природний фільтр, в результаті чого більшість патогенів і умовно-патогенних мікробів гинуть. Крім того, лактобактерії активно конкурують з іншими мікроорганізмами за можливість адгезії до клітин піхвового епітелію, тим самим стимулюючи імунну систему макроорганізму. Рівень імунної відповіді регулюється ступенем інтенсивності антигенного подразнення слизових оболонок ацидофільною мікрофлорою. Лактобактерії активують TLR-рецептори епітеліальних клітин, які розпізнають різні мікроорганізми, що призводить до продукції прозапальних цитокінів в кількостях, достатніх для контролю над розмноженням небажаної мікрофлори. Слід розуміти, що мікробіом піхви є не тільки нестабільним, але і неоднорідним середовищем. У той час як одні мікробні спільноти, що входять до його складу, змінюються швидко, інші характеризуються відносною сталістю [1, 6].

Формування мікробіоти піхви починається з моменту народження. Напередодні пологів при вагітності, що нормально перебігає, рівень естрогенів в організмі жінки досягає піку. Це стимулює накопичення глікогену в клітинах піхвового епітелію, що сприяє підвищенню чисельності колоній лактобактерій, і забезпечує максимальну контамінацію новонародженої необхідною мікрофлорою. Якщо відразу після народження у дівчинки створюється кисле середовище в піхві (рН 4,4–4,6), то вже до кінця першого місяця життя епітелій піхви стає тонким, вміст глікогену знижується, а рН підвищується до 7,0. У пубертатний період фізіологічні гормональні зміни тягнуть за собою зміну структури і функції вагінального епітелію. На тлі зростання естрогенної насиченості підвищується рівень лактобактерій, закислюється середовище піхви. У здорових жінок репродуктивного віку склад мікрофлори змінюється залежно від фази циклу. Основний захисний механізм також залежить від фази циклу: перед овуляцією провідну роль відіграє агресивне рН середовища, а після овуляції – цервікальний слиз. У зрілому віці продукція естрогенів зменшується, що веде до зниження вмісту глікогену в епітелії і кількості лактобактерій, підвищенню рН середовища, а також змін локального імунітету. Хоча динамічні зміни піхвового мікробіому цілком природні, в нормі вони не повинні кардинально впливати на життєдіяльність лактобактерій [13].

Однак лактобактерії досить уразливі в порівнянні з умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами. Для оцінювання інтенсивності змін, що відбуваються в мікробіомі, розроблений спеціальний індекс дивергенції. Який поки що не використовують у клінічній практиці, однак представляє значний інтерес з наукової точки зору. Вимірювання за допомогою цього індексу процесів, що відбуваються в мікробіомі, дозволило зробити висновок, що динамічні зміни характерні навіть для здорових жінок, не кажучи вже про тих, у кого є клініко-лабораторні прояви порушень стану мікробіоти.

Таким чином, здорова екосистема піхви характеризується неушкодженим епітелієм, наявністю достатньої кількості лактобацилярної мікрофлори і адекватним станом локального імунітету.

Порушення стану піхвового мікробіому асоціюють з розвитком одного з типів інфекцій: бактеріального вагінозу (переважає анаеробна мікрофлора), аеробного/неспецифічного

вагініту (переважає аеробна мікрофлора), вульвовагінального кандидозу. Який саме стан розвинеться, багато в чому залежить від вірулентності збудників або їх асоціації, особливостей мікробіому піхви та інтенсивності імунної відповіді [5, 16, 18].

Аеробний вагініт характеризується сильною імунною відповіддю, вираженим запаленням, високим рівнем інтерлейкінів 1, 6, 8 тощо. Для бактеріального вагінозу характерні відсутність запалення і зниження імунної відповіді. Існують мікробіологічні передумови до розвитку бактеріального вагінозу: домінування *Lactobacillus iners*, які відрізняються слабкими захисними властивостями; зниження чисельності штамів лактобактерій, які продукують перекису водню; наявність у вагінальному мікробіомі анаеробу *Atopobium vaginae*, особливо в поєднанні з *Gardnerella vaginalis*. *Atopobium vaginae* чутливий до кліндаміцину, але резистентний до нітроїмідазолу, що необхідно враховувати при призначенні терапії. Крім того, *Atopobium vaginae* і *Gardnerella vaginalis* схильні ініціювати утворення біоплівки, що також вважають причиною рецидивів бактеріального вагінозу. Мікроорганізми в біоплівках здатні витримати концентрації перекису водню і молочної кислоти, які у 4–8 разів перевищують стерпні. На даний час значною кількістю досліджень переконаливо доведено, що боротьба з анаеробними біоплівками в піхві більш ефективна при двохетапній терапії вагінальних інфекцій. Антибактеріальні/антианаеробні препарати ослаблюють захист, який біоплівка надає мікроорганізмам, що її утворюють, а лактобактерії та препарати, які закисляють піхвове середовище, довершують її руйнування.

За відсутності другого етапу терапії біоплівка, ймовірно, зберігається в піхві (при цьому симптоми захворювання зникають) і через деякий час стає причиною рецидиву навіть після адекватної одноетапної терапії. Тактику антимікробного лікування обирають залежно від клінічної форми порушення складу мікробіому і яка передбачає заходи, спрямовані на підвищення кількості лактобацил, що продукують перекису водню, зниження рН і корекцію розмноження анаеробів.

Загальноновизнаним підходом до проведення другого етапу корекції порушень складу мікробіому піхви є призначення препаратів, що містять лактобактерії. У популяції лактобактерій домінують роль відводять *Lactobacillus acidophilus*, які продукують перекису водню. Однак лактобактерії, які раніше об'єднувались загальною назвою *Lactobacillus acidophilus*, – це цілий спектр окремих видів всередині групи *Lactobacillus acidophilus complex*. При цьому не всі з них володіють рівними здібностями до адгезії, колонізації, забезпечення антибактеріальної активності та інгібіції патогенів. Саме тому для відновлення мікробіому піхви важливі не всі різновиди лактобактерій, а лише ті, що здатні до самостійної адгезії до епітелію піхви з подальшою активацією місцевого імунітету, проте молекулярні механізми, що забезпечують адгезію лактобацил до клітин вагінального епітелію, до кінця не розкриті. Можливо, рецептори різних видів лактобацил мають різну природу. Припускається, що адсорбція лактобацил носить специфічний характер і залежить від відповідності рецепторів даного конкретного штаму лактобацил рецепторам клітин вагінального епітелію конкретної жінки [10]. Цим пояснюється низький рівень приживлюваності чужорідних штамів лактобактерій в піхві і менша за бажану ефективність препаратів, що містять лактобактерії.

Здатність лактобацил до адгезії на епітеліальних клітинах піхви, а також при ферментативному розщепленні глікогену утворювати молочну кислоту, що знижує рівень рН до 4,0–4,5, продукція перекису водню і антибіотикоподобних речовин забезпечують найбільш сприятливі умови для життєдіяльності лактобацил і перешкоджають розмноженню

ацидофобних бактерій. Таким чином, наявність лактобацил в достатній кількості є необхідною умовою для забезпечення колонізаційної стійкості мікробіоти піхви в будь-який період життя. У репродуктивному віці склад вагінальних виділень є багатокомпонентним, характеризується присутністю секрету бартолінієвих і парауретральних залоз, трансудату стінок піхви, відторгнених епітеліальних клітин, цервікального слизу, ендометріальної рідини. Концентрація компонентів вагінального середовища коливається залежно від дня менструального циклу, проте, за даними різних авторів, у ньому постійно присутні такі речовини, як хлористий натрій, калій, сульфати, вітаміни, іони металів, муцин, ферменти (амілаза, глюкозидаза, антитрипсин), білки (альбуміни і глобуліни), комплексні вуглеводи, ліпіди, жирні кислоти тощо. Характерним для вагінального середовища є низький вміст розчинного кисню, який є продуктом життєдіяльності мікроорганізмів. Вагінальне середовище представлено як рідинним (секрет цервікальних і бартолінієвих залоз, серозний трансудат), так і клітинним компонентами (фактори гуморального і клітинного імунітету, лейкоцити, мікрофлора, а також десквамовані клітини багатоплощового плоского епітелію слизової оболонки піхви і шийки матки). Обсяг вагінальних виділень, що не спричинює дискомфорту у жінок, становить 2–3 мл. Розчинні в цьому середовищі мікроелементи і глікоген є енергетичним субстратом для мікроорганізмів, утворюючи разом із продуктами їхнього метаболізму шар глікокаліксу, який виконує роль буфера між мікрофлорою і факторами агресії зовнішнього середовища. Особливістю мікробіоти піхви є її мінливість під дією як екзогенних, так і ендогенних факторів.

Поширення ендокринної патології, зростаюча частота тривалої, не завжди адекватної антибіотикотерапії, широке і часто безконтрольне застосування протигрибкових засобів, протівірусна терапія, гормональна контрацепція, зниження місцевого імунітету, проникнення умовно-патогенних мікроорганізмів у піхву із травного тракту – все це зумовлює поширеність порушень стану мікробіоти піхви [5, 11, 14]. Розмноження лактобактерій і колонізація ними піхви залежать від рівня статевих гормонів, екстрогенів і прогестерону, а отже, від віку і фази менструального циклу. Під дією прогестерону відбуваються цитоліз та злущування багатоплощового плоского епітелію з вивільненням у просвіт піхви глікогену, який за допомогою лактобактерій розщеплюється до молочної кислоти, що, в свою чергу, призводить до підтримання кислого рН піхвового середовища. Поняття норми для екосистеми піхви, за даними різних авторів, може бути різним для вікових, етнічних груп і навіть географічних зон [4, 10]. На склад мікрофлори піхви, як якісний, так і кількісний, можуть впливати національні особливості туалету, ступінь статевої активності, методи контрацепції, соматичний стан.

Активність процесів, спрямованих на розвиток захисної запальної реакції і її пригнічення, в організмі практично здорової людини знаходиться в динамічній рівновазі. Патогенні або умовно-патогенні мікроорганізми, що потрапили в піхву, взаємодіючи з основними імунокомпетентними клітинами (нейтрофільними гранулоцитами і мононуклеарами), проходять антигенну ідентифікацію шляхом фагоцитозу. При цьому з лізосом загиблих імунних клітин вивільняється значна кількість бактерицидних продуктів, серед яких найбільш широко відомі дефезини, бактерицидний протеїн, лізоцим, катепсин G і B, лактоферин і мієлопероксидаза. Будучи бактеріолітичними ферментами, вони руйнують полісахариди клітинної стінки бактерій, спричинюючи їхню загибель. При виявленні чужорідного антигену відбувається активація імунного комплексу у вигляді підвищеного рівня прозапального цитокіну IL-1. Сенсифіковані ним T-лімфоцити і

клітини субепітеліального шару слизової оболонки піхви синтезують протизапальний цитокін IL-4, який в умовах антигенної стимуляції активує Th2-хелпери, які забезпечують проліферацію B-лімфоцитів з їх подальшою трансформацією в плазматичні клітини, які здатні продукувати Ig класу G, M, A. Серед них в репродуктивному тракті жінки завдяки своїй високій цитостатичній активності особливе місце посідає IgA, який за рахунок секреторного компонента в субепітеліальному шарі набуває форми димеру (sIgA), здатного прикріплюватися до епітеліоцитів піхви і брати участь у захисті слизових оболонок нижнього відділу статевого тракту. Іншим цитокіном, здатним підтримувати диференціювання B-лімфоцитів, є IFN- γ , синтез якого починається T-хелперами і T-кілерами у відповідь на антигенну стимуляцію у присутності IL-4. У регуляції імунної відповіді беруть участь статеві гормони. Ефект впливу гормонів на компоненти імунної системи зумовлений в першу чергу впливом на макрофаги і лімфоцити, при цьому залежно від концентрації стероїдів у крові він може мати протилежну спрямованість. Незважаючи на те, що вплив естрогенів на макрофаги виражений незначно, він пов'язаний насамперед з підвищенням фагоцитарної активності, але при цьому пригнічує синтез IL-1. У результаті безпосереднього впливу естрогенів на рецептори лімфоцитів або опосередкованого впливу на них через нейроендокринні і кісткові тканини продукція лімфоцитів сповільнюється, що супроводжується зниженням активності B-лімфоцитів. Згідно з даними літератури, порушення балансу естрогену супроводжується змінами нормальної імунологічної реактивності. У високих концентраціях естрогени блокують розвиток T-лімфоцитів у загруднинній залозі, пригнічують утворення T-цитотоксичних лімфоцитів, але активують T-хелпери. Під впливом останніх активується дозрівання B-лімфоцитів і, отже, у відповідь на антигенну стимуляцію збільшується продукція антитіл. У той самий час, гіперестрогенемія супроводжується блокуванням диференціації лімфоцитів в кістковому мозку, що знижує продукцію нових B-лімфоцитів. Низькі дози естрогенів забезпечують імуномодулювальну дію, яка реалізується підвищенням рівня популяцій T-лімфоцитів (CD8+, CD3+, CD5+), B-лімфоцитів і природних кілерів. Крім системного впливу, естрогени впливають на стан локального імунітету. Завдяки утворенню рецепторів на клітинах вагінальних епітеліоцитів в шарі глікокаліксу підвищується концентрація IgM і IgA шляхом їх транспорту через епітелій слизової оболонки статевого тракту. Збільшуючи товщину вагінального епітелію, естрогени сприяють підвищеному утворенню не тільки муцинів, але і деяких компонентів системи комплементу. Вплив прогестерону на імунітет реалізується опосередковано через глюкокортикоїдні рецептори, оскільки на макрофагах і лімфоцитах класичні прогестеронові рецептори відсутні. Тому ефект впливу прогестерону подібний глюкокортикоїдам і проявляється підвищенням синтезу макрофагами IL-1 і ФНП, але зниженням утворення та активності T-лімфоцитів. Естрогени пригнічують клітинний імунітет, прогестерон пропорційно часу дії і концентрації активує природні кілери. Крім того, процес диференціювання T-лімфоцитів хелперів (Th-1 і Th-2) забезпечується не тільки співвідношенням найважливіших регуляторних цитокінів (IL-1, IFN- γ , IL-10), а й рівнем прогестерону, який внаслідок переключення Th-1-відповіді на Th-2 і збільшення синтезу IL-4, IL-5 забезпечує посилення диференціювання B-лімфоцитів, підвищення активності B-клітинної ланки імунітету і продукції Ig всіх класів [11].

Наукова дискусія щодо причин розвитку дисбіотичних станів вагінальної екосистеми триває до сьогодні. Досить чітко окреслені фактори, що сприяють їхньому виникненню

– окрім чинників статевої поведінки, тютюнопаління до них відносять деякі методи контрацепції. Якщо патогенетичні механізми розвитку бактеріального вагінозу при спринцюванні піхви, використанні хімічних засобів контрацепції і внутрішньоматкових спіралей досить ясні, то питання щодо ролі гормональних протизаплідних препаратів у виникненні дисбіотичних станів залишається відкритим. На думку деяких вчених, гормональна контрацепція призводить до елімінації з піхви основного лактобацилярного компонента мікробиоти і колонізації вагінального біотопу екзогенними та/або ендогенними мікроорганізмами. Ці твердження застосовані на тому, що часткове блокування секреції гонадотропінів екзогенно введеними гормонами супроводжується зниженням синтезу ендogenous естрадіолу. Стан відносної гіпоестрогенемії призводить до зменшення утворення глікогену – основного поживного субстрату лактофлори. Думки щодо впливу гормональної контрацепції на розвиток дисбіотичних порушень і, зокрема, на зростання колонізації *C. albicans* – етіологічного агента вульвовагінального кандидозу суперечливі. Згідно з результатами низки досліджень, комбінована гормональна контрацепція, при якій відповідно до механізму зворотного негативного зв'язку знижується ви-

роблення ендogenous естрадіолу, може розглядатися як фактор ризику розвитку кандидозу внаслідок здатності естрогенного компонента стимулювати зростання псевдоміцелію і всієї біомаси *C. albicans*, присутнього раніше як транзиторна флора у вагінальному біотопі жінки. Механізм такого впливу до кінця неясний, однак експериментальні дослідження дозволяють пояснити його тонкими генно-молекулярними трансформаціями в клітині гриба під впливом етинілестрадіолу *in vitro*.

Інші автори, навпаки, підкреслюють протективну дію комбінованої гормональної контрацепції у підтримці стабільності вагінальної екосистеми і попередженні розвитку дисбіозу за рахунок потовщення слизової оболонки піхви на фоні застосування комбінованої гормональної контрацепції. Це, у свою чергу, забезпечує підвищення рівня імунного захисту проти вірусних та бактеріальних інфекційних агентів завдяки збільшенню інтраепітеліальної концентрації макрофагів і Т-лімфоцитів (CD8, CD3).

Таким чином, на сьогодні мікробиота піхви жінки репродуктивного віку розглядається як складна багатоконпонентна система з великою кількістю регуляторних механізмів, спрямованих на підтримку власного гомеостазу.

Микроэкология влагалища – что необходимо знать акушеру-гинекологу (клиническая лекция)
В.И. Пирогова, М.И. Малачинская, С.А. Шурпяк, Н.В. Щурук

Структура влагалищного микробиоценоза является своеобразным индикатором состояния репродуктивного здоровья женщины. На сегодня установлено, что формирование нормобиоты влагалищной микроэкосистемы определяется многими эндо- и экзогенными факторами, а ее структура может значительно варьировать в зависимости от возраста, фазы менструального цикла, этнической принадлежности, характера питания, образа жизни, в том числе модели полового поведения и гигиенических особенностей. Качественные и количественные показатели микробиота влагалища, а именно часть лактобактерий в общей бактериальной массе, соотношение групп микроорганизмов является не только объективной характеристикой самой микробиоты, но и служит индикаторами нарушений, предопределенных разными причинами.

Ключевые слова: микробиота, микроэкология влагалища, лактобактерии.

Vagina microecology – thing to know Obstetricians and Gynecologists (clinical lecture)
V.I. Pyrogorova, M.I. Malachynska, S.O. Shurpyak, N.V. Schuruk

Structure of the vaginal microbiota is a kind of indicator of women's reproductive health. Today established that the formation of vaginal ecosystem micro-normobiota is determined by many factors, endogenous and exogenous, and its structure can vary considerably depending on age, menstrual cycle, ethnicity, character of a food, lifestyle, including patterns of sexual behavior and hygiene features. Qualitative and quantitative indicators of vaginal microbiota, namely fraction of *Lactobacillus* in the total bacterial mass ratio of groups of microorganisms is not only objective characteristic of the microbiota, but also serve as indicators of violations due to various reasons.

Key words: microbiota, microecology of vagina, lactobacillus.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Малачинская Мария Иосифовна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Шурпяк Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Щурук Надежда Васильевна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бибнева Т.Н. Лактобактерии и эстроген в коррекции биоценоза влагалища / Бибнева Т.Н., Прилепская В.Н., Летуновская А. // Фарматека. – 2010. – № 9. – С. 24–27.
- Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? / Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. [и др.] // Акуш. и гинекол. – 2011; 1: 57–65.
- Доброхотова Ю.Э. Микроэкология и защитные механизмы влагалища Доброхотова Ю.Э., Затицян Н.Г. // Акуш., гинекол. и репрод. – 2007; 2: 10–2.
- Костин И.Н. Микробиом человека: наш второй геном / Костин И.Н., Куванкина Л.Ю., Симоновская Х.Ю. // Status Praesens. – 2013. – № 11. – С. 9–15.
- Липова Е.В. Бактериальный вагиноз: всегда дискуссии / Липова Е.В., Радзинский В.Е. // Status Praesens. – 2012. – № 7. – С. 27–34.
- Мелкумян А.Р. Влагалищные лактобактерии – современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе / Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В. // Акуш. и гинекол. – 2013; 7: 18–23.
- Радзинский В.Е. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций / Радзинский В.Е. // Акуш. и гинекол. – 2011. – № 5. – С. 78–81.
- Радзинский В.Е. Перинеология: Кол. монография. Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: РУДН, 2010. – 372 с.
- Состояние локального иммунитета при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе / Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С. [и др.] // Акуш. и гинекол. – 2011; 1: 52–6.
- Уварова Е.В. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии / Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. // Гинекология. – 2002. – № 4. – С. 189–195.
- Цитокиновый профиль иммуннокомпетентных клеток влагалища при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе / Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С. [и др.] // Уральский мед. журн. – 2011; 3 (81): 44–9.

12. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli / McMillan A., Dell M., Zellar M.P. [et al.] // Colloids Surf. B. Biointerfaces. – 2011. – Vol. 86, № 1. – P. 58–64.

13. Pregnancy's Stronghold on the Vaginal Microbiome / Walther-Antônio M., Jeraldo P., Berg Miller M.E. [et al.] // J. List

PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (6).

14. Probiotics – a helpful additional therapy for bacterial vaginosis / Bodean O., Munteanu O., Cirstoiu C. [et al.] // J. Med. Life. – 2013. – Vol. 6 (4). – P. 434–436.

15. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers / Prince A.L., Antony K.M.,

Chu D.M. [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2014.

16. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques / Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. [et al.] // Br J Obstet Gynaecol. – 2011. – V. 118 (5). – P. 533–549.

17. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques / Lamont RF, Sobel JD, Akins RA [et al.] // BJOG, 2011, 118: 533–549.

18. Vaginal microbiome of reproductive-age women / Ravel J., Gajer P., Abdo Z. [et al.] //6. Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – V. 108 (Suppl 1). – P. 4680–4687.

Статья поступила в редакцию 09.09.2015

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. До основных факторов, що призводять до порушення біоценозу піхви, відносяться:

- Гормональні зміни в жіночому організмі
- Тривале використання оральних або внутрішньоматкових контрацептивів
- Спринцювання
- Часті ангіни

2. До складу нормальної мікробіоти піхви не можуть входити:

- Стафілококи
- Мікоплазми
- Стрептококи
- Дріжджові гриби роду Candida
- Хламідії

3. Як називають сукупність популяцій мікроорганізмів, що займають певну територію?

- Біоценоз
- Фітоценоз
- Зооценоз
- Мікробіота

4. У сучасних умовах спостерігаються наступні особливості мікробіоти піхви при запальних захворюваннях жіночих статевих органів:

- Переважання асоціацій мікроорганізмів
- Зростання числа анаеробів і вірусів
- Наявність хламідій і мікоплазм
- Вірно все наведене вище

5. У дівчаток в ранньому віці (від 2 до 8 років) зустрічаються частіше:

- Пухлини яєчників
- Дисфункціональні кровотечі

- Вроджені аномалії
- Вульвовагініт
- Сальпінгофорит

6. У розвитку бактеріального вагінозу велике значення має:

- Гіпоестрогенія
- Зсув рН піхвового вмісту в лужну сторону
- Зменшення кількості лактобацил
- Зростання кількості анаеробів
- Нічого з наведеного вище

7. Функція самоочищення піхви залежить, як правило:

- Від рівня естрогенної насиченості організму жінки
- Від масивності обсеменіння піхви патогенною мікрофлорою
- Від вираженості вагінальних складок
- Від довжини піхви
- Всі відповіді неправильні

8. Другий ступінь чистоти піхви характеризується наступним:

- У мазку багато епітеліальних клітин
- Реакція піхвового вмісту кисла
- У мазку є лактобацили
- Лейкоцитів у мазку міститься до 10–15 в полі зору
- Усі відповіді неправильні

9. У здорових жінок репродуктивного віку мікробіота піхви в 95–98% представлена:

- Micrococcus spp.
- Corinebacterium spp.
- Lactobacillus spp.
- Staphylococcus spp.

Фамилии докторов, получивших сертификаты

За правильные ответы на тесты к статье: «Оптимізація процесу визначення та оцінювання об'єму крововтрати в послідовий та післяпологовий період» (А.В. Чернов)

Коровай А.И.

За правильные ответы на тесты к статье: «Комплексне лікування дисгормональних захворювань грудних залоз» (О.М. Гопчук, Т.В. Герасимова)

Буряк М.С.
Гафійчук Н.Г.
Гостищева Н.А.
Коровай А.И.
Селиверстов А.Е.

«Діагностика багатоплідної вагітності та антенатальний догляд» (клінічна лекція) Т.Г. Романенко, А.В. Ткаченко, О.І. Чайка)

Малова В.П.
Селиверстов А.Е.