

Вагінальна мікробіота: як відновити баланс при дисбіозі

Л.М. Маланчук, С.Л. Маланчук, Т.А. Небесью

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України

Стаття присвячена проблемі дисбіозу піхви. Утворення патологічних біоплівків при бактеріальному вагінозі (БВ), більшу масу яких складають *Gardnerella vaginalis* і *Atopobium vaginae*, призводить до затяжного перебігу та хронізації процесу, збільшення частоти рецидивів, спричинює розвиток запальних процесів статевих органів, ВПЛ-асоційованих трансформацій цервікального епітелію, а також ускладнення гестаційного періоду. Поєднання етіотропної терапії з препаратами, які відновлюють лактофлору піхви та створюють оптимальне фізіологічне середовище у піхві, дозволяє ефективно відновити нормоценоз при БВ.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь:

- а) 30 вагітних (I група) з БВ, яким у процесі його лікування призначали пробіотик Лактостар Плюс (по 1 капсулі per os 1 раз на день протягом 2 тиж) та вагінальні таблетки Фемінум Інтима (1 раз на добу інтравагінально протягом 5–7 днів);
- б) 10 вагітних (II група) з БВ, які отримували лише етіотропну терапію.

Пацієнтки обох груп були рандомізовані за віком, паритетом, акушерським анамнезом, проявами БВ.

Результати. Оцінювання результатів лікування проводили через 4, 8 тиж. Відновлення нормальної мікрофлори піхви спостерігалось у 93% жінок I групи і тільки у 40% вагітних II групи. Рецидив БВ спостерігався у 3 пацієнток, яким була проведена лише етіотропна терапія. Окрім того, у цій групі у 2,3 разу частіше виявляли грибову інфекцію.

Заключення. У всіх пацієнток, які отримували препарати Лактостар Плюс + Фемінум Інтима, вагітність закінчилася терміновими пологамі і народженням здорових малюків. З II групи спостереження 2 пацієнтки були госпіталізовані в терміні 34 та 36 тиж вагітності з передчасним розривом плідних оболонок.

Ключові слова: вагінальна мікробіота, дисбіоз піхви, пробіотики.

Величезний за чисельністю та різноманітністю дивовижний світ мікроорганізмів, який населяє людський організм, називається мікробіотою.

Число клітин наших мікроскопічних співмешканців у десять разів перевищує число клітин людського тіла: один до дев'яти. Мікробні асоціації, виступаючи в ролі «невидимого» органу, беруть активну участь у важливих життєзабезпечувальних процесах. Існуючи у вигляді біоплівків, ланцюгів, мікроколоній, вони нерівномірно колонізують організм: у травному тракті їх 60%, у верхніх дихальних шляхах – 15–16%, на шкірних покриттях – 15–20%, у статевих органах жінки – 9–10%.

Результати міжнародного проекту «Мікробіом людини» розширили межі наших знань про мікробіоценоз піхви в нормі та патології. Згідно з сьогоdnішніми уявленнями про вагінальний біотоп в клініці розрізняють чотири типи мікроценозу піхви: нормоценоз, носійство, дисбіоз (вагіноз), вагініт. Нормоценоз відображає фізіологічний стан флори піхви (I чи II ступінь чистоти за бактеріоскопією). Для проміжного варіанта мікробіоценозу піхви характерна наявність умовно-патогенної флори, грибкової інфекції або уреамікоплазм на фоні I чи II ступеня чистоти піхви. Особливий стан мікробіоти піхви між нормою та запаленням визначається як дисбіоз. Четвертий тип мікроценозу піхви характеризується запальною реакцією під впливом специфічних чи неспецифічних збудників.

Вагінальна мікробіота є надзвичайно чутливою, динамічною системою і видовий склад її може змінюватися навіть в межах одного менструального циклу. Нормоценоз піхви забезпечується кількісним і якісним складом вагінальної мікрофлори та залежить від різних ендогенних та екзогенних факторів. Серед останніх найбільш важливими є: вік, гестаційний період, гормональний та імунологічний статус.

Анатомічні та фізіологічні особливості жіночих статевих органів гарантують благополуччя репродуктивного здоров'я, зокрема у протиінфекційному захисті. І поряд з іншими системами безпеки саме піхві з вагінальною флорою та кислим середовищем відводиться важлива роль фізіологічного бар'єру на шляху інфекції.

Мікрофлора вагіни здорових жінок представлена різноманітними мікроорганізмами: грампозитивними та грамотришнівними аеробами, факультативно-анаеробами та облігатно-анаеробами (табл. 1). Загальна кількість бактерій при нормоценозі піхви не перевищує 10^5 – 10^6 КУО/мл виділень і основним представником вагінального біотопу є мікрофлора Додерлейна: лактобактерії (90%), біфідумбактерії (до 10%), пептострептококи (до 5%) (табл. 2).

Саме ацидофільні лактобактерії визначають ступінь неспецифічного захисту мікроекосистеми піхви – колонізаційну резистентність (КР). Основними механізмами КР вагінального біотопу є «програмоване підкислення» піхви (рН 3,8–4,5), продукція перекису водню, лізоциму та низки ферментів, яким притаманні протимікробні властивості, а також стимуляція місцевого імунітету (продукція інтерферону, секреторного імуноглобуліну класу А) тощо. Виражені адгезивні властивості лактобактерій до багаточарового плоского епітелію (БПЕ) піхви перешкоджають колонізації урогенітального тракту іншими мікроорганізмами та регулюють ступінь інтенсивності антигенного подразнення слизової оболонки.

Таблиця 1

Питома вага основних груп мікроорганізмів біоценозу піхви у жінок репродуктивного віку, %

Показник	Нормофлора	Факультативно-анаеробні мікроорганізми	Облігатно-анаеробні мікроорганізми
Медіана	99,6	0,0	0,3
25-75-й перцентиль	98,3-99,9	0,0-0,1	0,1-1,1
05-95-й перцентиль	50,3-100,0	0,0-3,6	0,0-42,1

Спектр мікрофлори піхви здорових жінок

Мікроорганізми	Кількість, КУО/мл
<i>Мікроаерофільні бактерії</i>	
Lactobacillus spp.	10 ⁷ -10 ⁹
G. vaginalis	10 ⁶
<i>Облігатно-анаеробні грампозитивні бактерії</i>	
Lactobacillus spp.	10 ⁷ -10 ⁹
Bifidobacterium spp.	10 ³ -10 ⁷
Clostridium spp.	До 10 ⁴
Propionibacterium spp.	До 10 ⁴
Mobilunus spp.	До 10 ⁴
Peptostreptococcus spp.	10 ³ -10 ⁴
<i>Облігатно-анаеробні грамнегативні бактерії</i>	
Bacteroides spp.	10 ³ -10 ⁴
Prevotella spp.	До 10 ⁴
Porphyromonas spp.	До 10 ³
Fusobacterium spp.	До 10 ³
Veilonella spp.	До 10 ³
<i>Факультативно-аеробні грампозитивні бактерії</i>	
Corynebacterium spp.	10 ⁴ -10 ⁵
Staphylococcus spp.	10 ³ -10 ⁴
Streptococcus spp.	10 ⁴ -10 ⁵
Enterobacteriaceae	10 ³ -10 ⁴
M. hominis	10 ³
U. urealytium	10 ³
M. fermentas	До 10 ³
Дріжджоподібні гриби роду Candida	10 ⁴

Таблиця 3

Лабораторні критерії діагностики БВ (Nugent's Diagnostic Criteria for Bacterial Vaginosis)

Бали	A	Lactobacilli	B	Gandrenella	C	Mobiluncus
0	Більше 30 морфотипів		Немає морфотипу		Немає морфотипу	
1	5-30 морфотипів		1 морфотип		1 морфотип	
2	1-4 морфотипу		1-4 морфотипу		1-4 морфотипу	
3	1 морфотип		5-30 морфотипів		5-30 морфотипів	
4	Немає морфотипу		Більше 30 морфотипів		Більше 30 морфотипів	

Примітка. Оцінювання вагінальних мазків за шкалою Нугента проводиться шляхом підрахунку кількості виявлених морфотипів (сума балів A+B+C):

- а) 0–3 бали – нормальна мікрофлора;
- б) 4–6 балів – проміжна мікрофлора;
- в) 7–10 балів – бактеріальний вагіноз.

Слід відзначити, що для активної життєдіяльності лактофлори необхідний глікоген, який ексклюзивно синтезується в клітинах БПЕ і знаходиться в безпосередній залежності від естрогенової насиченості. Тому різні варіанти гормональних порушень та системи місцевого імунітету, а також вживання лікарських препаратів (антибіотиків, цитостатиків, кортикостероїдів, антимікотиків) та ін. можуть призвести до порушення гомеостазу піхви і розвитку дисбіозу чи кольпіту.

Сьогодні бактеріальний вагіноз (БВ) розглядається як патологія екосистеми піхви, спричинена посиленням ростом переважно облігатно-анаеробних бактерій. Частота цього інфекційного незапального синдрому коливається в межах 12–80%. БВ діагностують у 35% жінок із запальними захворюваннями статевих органів, у 10–30% вагітних жінок. Для цієї патології характерні часті рецидиви та безсимптомний перебіг у 50% випадків. БВ часто супроводжується ураженням шийки матки, матки, придатків матки, а також є потенційним

кофактором цервікального канцерогенезу. На фоні БВ різко підвищується ризик маніфестації латентної вірусної інфекції.

Численні дослідження підтвердили наявність зв'язку між дисбіозом піхви та невиношуванням. Так, ризик передчасних пологів, передчасного вилиття навколоплідних вод зростає у 2,5–3,5 разу у вагітних з БВ. У породіль в 3,5–5,8 разу частіше виникають післяпологові септичні ускладнення на фоні дисбіозу. Окрім того, БВ у 70% є причиною внутрішньоутробного інфікування плода та інших перинатальних ускладнень.

БВ як полімікробний незапальний вагінальний синдром характеризується повною або частковою заміною лактобактерій умовно-патогенною мікрофлорою та зміною вагінального рН з кислого на лужне.

При дисбіозі піхви у 90% випадків виявляється патологічна біоплівка: 60–90% її маси складає G. Vaginalis; від 1% до 40% маси – Sneathiasanguinegens, Porphyromonas assaccharolytica, Megasphepha spp., A. Vaginae, а також вагіноз-асоційовані бак-

Ступені заселеності лактобацилами вагіни (С.А. Spiegel, 1993; Gilbert G.G. Donders, 2000)

Ступінь	Морфологічна картина
I	Переважають лактобацилярні морфотипи, з невеликою кількістю коків.
II A	Лактобацилярні морфотипи і значна кількість кокової флори, але кількість лактобацил перевищує кількість коків.
II B	Лактобацилярні морфотипи і значна кількість кокової флори, але кількість коків перевищує кількість лактобацил.
III	Присутність кокоподібної флори і відсутність лактобацил.

Таблиця 5

Маркери БВ

Маркери	Діагностика
<i>Низькоспецифічні:</i> Gardnerella vaginalis. Mobiluncus sp. Leptotrichia sp. Megasphaera sp.	Визначаються у здорових жінок і у хворих з БВ. <i>Методи діагностики:</i> мікроскопія, ПЛР, культуральний метод
<i>Високоспецифічні:</i> Atorobium vaginae Вагіноз-асоційовані бактерії Clostridium phylum (mucinase, sialidase)	Визначаються лише у жінок з бактеріальним вагінозом. Методи діагностики: ПЛР, ІФА (для ферментів)

Таблиця 6

Результати дослідження мікрофлори статевих шляхів у динаміці лікування

Показник	I клінічна група, n=30		II клінічна група, n=10	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лейкоцити, у полі зору	12±2	8±2	14±2	10±2
Епітеліальні клітини, у полі зору	17±4	5±1	15±3	8±2
Палички грамнегативні і грампозитивні	Значна кількість	Помірна кількість	Значна кількість	Помірна кількість
Ключові клітини	Виявлено	Відсутні	Виявлено	Відсутні
Спори, дріжджі, псевдоміцелій	Виявлено	Немає	Виявлено	Поодинокі
Стафілококи, стрептококи	Значна кількість	Немає	Значна кількість	Поодинокі

терії. Біоплівка підвищує ступінь адгезії бактерій до поверхневого епітелію і тим самим збільшує їхню концентрацію, а також перешкоджає проникненню лікарських препаратів.

Типовими клінічними ознаками БВ є рясні вагінальні виділення білого чи сірого кольору зі специфічним неприємним «рибним» запахом, особливо до і під час менструації та після статевих контактів. Інколи пацієнтку турбує зуд та печіння в ділянці вульви і піхви, а також прояви диспареунії.

Сучасна діагностика БВ ґрунтується на визначенні клініко-лабораторних ознак за критеріями Амсея (1983 р.):

1) гомогенні виділення з піхви при відсутності ознак запалення;
2) наявність ключових клітин при мікроскопії нативних мазків;

3) рН вагінального вмісту більше 4,5;

4) позитивний аминний тест (пооява «рибного» запаху при змішуванні рівних пропорцій калію гідрооксиду і вагінальних виділень).

Визначення трьох критеріїв Амсея з чотирьох свідчить про наявність дисбіозу піхви.

Оскільки чутливість даного методу невисока у випадку безсимптомного перебігу БВ, діагностичну панель слід розширити бальною системою Нугента (1991р.), а також визначити лактобацилярний ступінь (Lactobacillary grades) (табл. 3).

Для БВ характерні II B та III лактобацилярні ступені (табл. 4).

При проведенні дифдіагнозу між БВ та аеробним вагінітом, для якого теж характерна відсутність лактофлори та підвищення вагінального рН, слід пам'ятати про дві групи маркерів дисбіозу піхви (табл. 5).

Сьогодні велика увага приділяється специфічним ферментам деяких транзитних мікроорганізмів. Мова йде про муциназу та сіалідазу. Установлено взаємозв'язок між сіалідоз-позитивними вагітними з БВ та високою вірогідністю передчасного переривання вагітності.

Раціональне та ефективне лікування дисбіозу піхви є надзвичайно актуальним і непростим завданням. Згідно з сучасними стандартами лікування БВ проводиться в наступних випадках:

- а) за симптомного перебігу;
- б) вагітним з ОАА незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів БВ;
- в) перед оперативним втручанням.

Етапність лікування БВ включає етіотропну терапію з подальшим відновленням мікробіоценозу піхви: створення оптимального середовища вагіни та відновлення нормоценозу піхви (табл. 6).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У нашому клінічному дослідженні лікування БВ вагітним I групи (30 жінок) проводили методом деконтамінації слизової оболонки піхви з паралельним призначенням пробіотика Лактостар Плюс (Adamed, Польща), одна капсула якого містить: Lactobacillus rhamnosus (13 мг; 2,0×10⁹ КУО) та Bifidobacterium lactis (4 мг; 2,0×10⁹ КУО). Ліофілізовані лактобацили та біфідобактерії, захищені від впливу несприятливих екзогенних факторів технологією мікрокапсулювання, сприяли нормалізації мікрофлори кишечника, піхви та стимуляції росту власних лактобактерій у піхві. Лактостар Плюс рекомендували вживати по 1 капсулі 1 раз на день протягом 2 тиж.

Видовый склад микрофлоры пихвы у динамике лечения, абс. число (%)

Микроорганизмы	I клиническая группа, n=30		II клиническая группа, n=10	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Gardnerella vaginalis	30 (100)	4 (13)	10 (100)	2 (20)
Candida albicans	21 (65)	-	7 (70)	3 (30)
Bacteroides	13 (43)	4 (13)	4 (40)	3 (30)
Lactobacillus 10 ⁷ -10 ⁹	-	28 (93)	-	4 (40)
Peptococcus	12 (40)	3 (10)	5 (50)	2 (20)
St. epidermidis	10 (33)	3 (10)	4 (40)	3 (30%)
E. coli	9 (30)	5 (17)	3 (30)	2 (20)
Str. haemolyticus	4 (13)	-	2 (20)	1 (10)

Поддержания кислого срединного на втором этапе лечения проводили с использованием вагинальных таблеток Феминум Интима (Adamed, Польша): 1 таблетка содержит 25 мг L-аскорбиновой кислоты, 80 мг инулина, 10 мг токоферолу, 5 мг гиалуроновой кислоты. Препарат назначали 1 раз на добу интравагинально протягом 5–7 днів.

II группа вагітних (10 жінок) з БВ отримувала лише етіотропну терапію. Пацієнтки обох груп були рандомізовані за віком, паритетом, акушерським анамнезом, про-явами БВ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінювання результатів лікування проводили через 4, 8 тиж. Ураховували скарги пацієнток, клініко-лабора-торні ознаки дисбіозу та бальну оцінку за шкалою Нуген-та (див. табл. 6).

**Вагинальная микробиота: как восстановить баланс при дисбиозе
Л.М. Маланчук, С.Л. Маланчук, Т.А. Небесё**

Статья посвящена проблеме дисбиоза влагалища. Образование патологических биоценозов при бактериальном вагинозе (БВ), большую массу которых составляют Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae, приводит к затяжному течению и хронизации процесса, увеличению частоты рецидивов, вызывает развитие воспалительных процессов половых органов, ВПЧ-ассоциированных трансформаций цервикального эпителия, а также осложнения гестационного периода. Сочетание этиотропной терапии с препаратами, которые восстанавливают лактофлору влагалища и создают оптимальную физиологическую среду во влагалище, позволяет эффективно восстановить нормоценоз при БВ.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие:

а) 30 беременных (I группа) с БВ, которым в процессе его лечения назначали пробиотик Лактостар Плюс (по 1 капсуле per os 1 раз в день в течение 2 нед) и вагинальные таблетки Феминум Интима (1 раз в сутки интравагинально в течение 5–7 дней);

б) 10 беременных (II группа) с БВ, которые получали только этиотропную терапию.

Пацієнтки обоєх груп були рандомізовані по візасту, паритету, акушерському анамнезу, проявленнями БВ.

Результаты. Оценку результатов лечения проводили через 4, 8 мес. Восстановление нормальной микрофлоры влагалища наблюдали у 93% женщин I группы и только у 40% беременных II группы (табл. 7). Рецидив БВ наблюдали у 3 пациенток, которым была проведена только этиотропная терапия. Кроме того, в этой группе в 2,3 раза чаще наблюдалась грибковая инфекция.

Заключение. У всех пациенток, получавших препараты Лактостар Плюс + Феминум Интима, беременность закончилась срочными родами и рождением здоровых детей. Из II группы наблюдения 2 пациентки были госпитализированы в сроке 34 и 36 нед беременности с преждевременным разрывом плодных оболочек.

Ключевые слова: вагинальная микробиота, дисбиоз влагалища, пробиотики.

Відновлення нормальної мікрофлори піхви спостерігалось у 93% жінок I групи і тільки у 40% вагітних II групи (табл. 7). Рецидив БВ спостерігався у 3 пацієнток, яким була проведена лише етіотропна терапія. Крім того, у цій групі у 2,3 разу частіше спостерігалася грибкова інфекція.

У всіх пацієнток, які отримували препарати Лактостар Плюс + Фемінум Інтима, вагітність закінчилася терміновими пологами і народженням здорових малюків. З II групи спостереження 2 пацієнтки були госпіталізовані в терміни 34 та 36 тиж вагітності з передчасним розривом плідних оболонок.

ВИСНОВКИ

Таким чином, використання пробіотика Лактостар Плюс та вагінальних таблеток Фемінум Інтима у схемі комплексного лікування дисбіозу піхви сприяє повноцінному відновленню фізіологічного стану мікробіоти піхви та профілактиці акушерських та перинатальних ускладнень.

**Vaginal microbiota: how to restore balance of the dysbiosis
L.M. Malanchuk, S.L. Malanchuk, T.A. Nebeso**

The article is sanctified to the problem of vagina dysbiosis. Formation of pathological biotape at bacterial vaginosis (BV), greater mass of that is folded by Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae, leading to a protracted course and chronic process, increasing the frequency of relapses, promotes inflammation of the reproductive organs, HPV-associated transformation of cervical epithelial and complication of gestational period. The combination of etiotropic therapy with preparations that restore vaginal lactoflora and create optimal physiological environment in the vagina, can effectively restore normocenosis at BV.

Materials and methods. In the study participated:

a) 30 pregnant women (group I) with BV, which is in the process of treatment were prescribed probiotic Laktostar Plus (1 capsule per 1 time a day for 2 weeks) and vaginal tablets Feminum Intimacy (1 times a day intravaginally for 5-7 days);

b) 10 pregnant women (group II) with BV who received only causal treatment.

Patients in both groups were randomized by age, parity, obstetric history, symptoms of BV.

Results. Evaluation of treatment results were performed after 4, 8 months. Restoration of the normal vaginal microflora was observed in 93% of women of group I and only 40% of pregnant women in group II (table 7). BV recurrence was observed in 3 patients who underwent only causal treatment. In addition, in this group, 2.3 times more frequently observed fungal infections.

Conclusion. All the patients who received the drugs Laktostar Plus + Feminum Intimacy, pregnancy ended urgent delivery and birth of healthy children. With the group II of observations 2 patients were hospitalized in the period of 34 and 36 weeks of pregnancy with premature rupture of membranes.

Key words: vaginal microbiota, vaginal dysbiosis, probiotics.

Сведения об авторах

Маланчук Лариса Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001 г. Тернополь, пл. Воли, 1

Маланчук Сергей Любомирович – Кафедра фармакологии с клинической фармакологией ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, пл. Воли, 1.

Небесё Татьяна Андреевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, пл. Воли, 1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березовская Е.С. Биопленки при бактериальном вагинозе / Е.С. Березовская, И.О. Макаров, М.А. Гомберг, Е.И. Боровкова, Е.А. Чулкова, Л.А. Аракелян // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 34–36.
2. Жабченко І.А. Корекція дисбіотичних порушень піхви та кишечника у вагітних із доброякісними пухлинами молочних залоз / І.А. Жабченко, Т.С. Черненко, Т.Г. Шевель, О.І. Матяшова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 9/10. – С. 18–25.
3. Плужникова Т.А. Коррекция дисбиоза влагалища у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / Т.А. Плужникова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 7/3. – С. 40–42.
4. Радзинский В.Е. Коррекция нарушенного биоценоза влагалища: марш на месте или движение вперед? / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.А. Кайгородова, А.С. Календжян, А.И. Чотчаева, А.Ю. Рубцова // Репродуктивная Эндокринология. – 2014. – № 4. – С. 92–97.
5. Татарчук Т.Ф. Лікування дисбіозу піхви у жінок із патологією шийки матки / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугіна, Т.О. Мамонова // Репродуктивна Ендокринологія. – 2011. – № 2. – С. 30–33.
6. Bradshaw C.S. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy / C.S. Bradshaw [et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – V. 194 (6). – P. 828–836.
7. Brown C.J. Preliminary characterization of the normal microbiota of the human vulva using cultivation-independent methods / C.J. Brown [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2007. – V. 56 (2). – P. 271–276.

Статья поступила в редакцию 23.03.2016