

# Особенности изменений вагинальной микробиоты у женщин фертильного возраста как возможный механизм возникновения хронических воспалительных заболеваний половых органов и современные возможности коррекции

**Вл.В. Подольский, В.В. Подольский**

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, м. Київ

У даній статті представлені результати огляду літературних джерел щодо особливостей функціонування микробиоти органів репродуктивної системи жінок фертильного віку в аспекті формування та функціонування біологічних плівок патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою. Роль інфекційного, частіше – мікробного, фактора у генезі запальних захворювань органів малого таза у жінок не завжди може бути представлена тільки у формі простих причинно-наслідкових структурно-функціональних відносин на тлі постагресивної метаболічної реакції. Його значення може змінюватися навіть під час розвитку ускладнення.

Мікробна колонізація статевих шляхів на тлі порушеного вагінального мікробіоценозу може бути початковим етапом інфекційного процесу і справляти несприятливий вплив на репродуктивне здоров'я. У здорових жінок фертильного віку вміст піхвового слизу має кислую реакцію (рН=4,0–4,7) за рахунок високої концентрації молочної кислоти (2,0–3,0 %), яка утворюється у процесі метаболізму лактобактерій і за наявності перекису водню. При захворюваннях відбувається порушення рівноваги у цій системі. Зсув рН у бік лужної реакції зумовлює ріст умовно-патогенної флори, особливо анаеробів. Зменшення кількості молочнокислих бактерій дає можливість для зростання титрів умовно-патогенної мікрофлори. У разі досягнення умовно-патогенною мікрофлорою критичних титрів вона стає патогенною та атакує клітини організму-хазяїна.

Важливо також зазначити, що антагонізм між молочнокислими бактеріями та умовно-патогенною мікрофлорою без різкої зміни гомеостазу не відбувається або відбувається нечасто. Призначення місцевих пробіотиків у комбінації з молочною кислотою після проведеної санації піхви значною мірою знижує ризик повторного запального процесу, що спричинений резидентною умовно-патогенною мікрофлорою. Підтримання необхідного рівня рН, а також використання молочнокислих бактерій, що мають достатні можливості для адгезії на поверхні клітин, та біологічних плівок, пригнічує активність умовно-патогенних мікроорганізмів.

**Ключові слова:** мікробіоценоз, хронічні запальні захворювання статевих органів, жінки фертильного віку, умовно-патогенна флора, молочна кислота, молочнокислі бактерії.

## Features of changes in the vaginal microbiota of women of fertile age as a possible mechanism for the occurrence of chronic inflammatory diseases of the genital organs and modern correction possibilities

**Vi.V. Podolskiy, V.V. Podolskiy**

The article presents the data of the review of literature sources, concerning the peculiarities of microbiota functioning of organs of reproductive system of women of fertile age, in the aspect of formation and functioning of biological films by pathogenic and conditionally pathogenic microflora. The role of infectious, more often microbial factor in the genesis of inflammatory diseases of the pelvic organs in women can not always be represented only in the form of simple causal structural and functional relationships against the background of post-aggressive metabolic response. Its importance may change even as complications develop. Microbial colonization of the genitals against the background of impaired vaginal microbiocenosis can be an early stage of the infectious process and have a detrimental effect on reproductive health. In healthy women of fertile age, the content of vaginal mucus has an acid reaction (pH=4,0–4,7) due to the high concentration of lactic acid (2,0–3,0%), which is formed during the metabolism of lactobacilli and the presence of hydrogen peroxide. In diseases there is a disturbance of equilibrium in this system. The shift of pH towards the alkaline reaction causes the growth of conditionally pathogenic flora, especially anaerobes. The decrease in the number of lactic acid bacteria enables the growth of titers of opportunistic microflora. Upon reaching the pathogenic microflora of critical titers, it becomes pathogenic and attacks the cells of the host organism. It is also important to note that antagonism between lactic acid bacteria and conditionally pathogenic microflora does not occur, or does not occur frequently, without a dramatic change in homeostasis. Administration of local probiotics in combination with lactic acid after the repair of the vagina significantly reduces the risk of recurrent inflammatory process caused by resident conditionally pathogenic microflora, maintaining the required pH level, and the use of lactic acid bacteria, which have sufficient opportunities for adhesion to cell surfaces and biological-pathological conditions of microorganisms.

**Key words:** microbiocenosis, chronic inflammatory diseases of the genital organs, pelvic inflammatory diseases, women of fertile age, opportunistic flora, lactic acid, lactic acid bacteria.

## Особенности изменений вагинальной микробиоты у женщин фертильного возраста как возможный механизм возникновения хронических воспалительных заболеваний половых органов и современные возможности коррекции

**Вл.В. Подольский, В.В. Подольский**

В данной статье представлены результаты обзора литературных источников об особенностях функционирования микробиоты органов репродуктивной системы женщин фертильного возраста в аспекте формирования и функционирования биологических пленок патогенной и условно-патогенной микрофлорой. Роль инфекционного, чаще – микробного, фактора в генезе воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин не всегда может быть представлена только в форме простых причинно-следственных структурно-функциональных отношений на фоне постагрессивной метаболіческой реакции. Его значение может изменяться даже по ходу развития осложнения.

Микробная колонизация половых органов на фоне нарушенного вагинального микробиоценоза может быть начальным этапом инфекционного процесса и оказывать неблагоприятное воздействие на репродуктивное здоровье. У здоровых женщин фертильного возраста содержание влагалищной слизи имеет кислую реакцию (рН=4,0–4,7) за счет высокой концентрации молочной кислоты (2,0–3,0%), которая образуется в процессе метаболизма лактобактерий и при наличии переокси водорода. При заболеланиях происходит нарушение равновесия в этой системе. Сдвиг рН в сторону щелочной реакции обуславливает рост условно-патогенной флоры, особенно анаэробов. Уменьшение количества молочнокислых бактерий дает возможность для роста титров условно-патогенной микрофлоры. При достижении условно-патогенной микрофлорой критических титров она становится патогенной и атакует клетки организма-хозяина.

Важно также отметить, что антагонизма между молочнокислыми бактериями и условно-патогенной микрофлорой без резкого изменения гомеостаза не происходит или происходит нечасто. Назначение местных пробиотиков в комбинации с молочной кислотой после проведенной санации влагалища в значительной степени снижает риск повторного воспалительного процесса, вызванного резидентной условно-патогенной микрофлорой. Поддержка необходимого уровня рН, а также использование молочнокислых бактерий, имеющих достаточные возможности для адгезии на поверхности клеток и биологических пленок, подавляет активность условно-патогенных микроорганизмов.

**Ключевые слова:** микробиоценоз, воспалительные заболевания органов малого таза, женщины фертильного возраста, условно-патогенная флора, молочная кислота, молочнокислые бактерии.

Репродуктивне здоров'я жінки тісно пов'язане з процесами відтворення населення, при цьому сьогодні особливе занепокоєння викликає збільшення кількості випадків перинатальної патології у жінок репродуктивного віку на тлі перенесених хронічних запальних захворювань статевих органів (ХЗЗСО) [1, 2].

Частота даної патології залишається високою і має стійку тенденцію до підвищення. За останні два роки частота цієї групи захворювань зросла в 1,5 рази. Поширеність даної групи захворювань охоплює і підлітків у віці 15–17 років, частота захворювань у яких становить 10%. В етіології ХЗЗСО важлива роль належить мікроорганізмам, при цьому характерною ознакою стану микробиоценозу урогенітальних органів є наявність мікроорганізмів в асоціаціях, серед яких – представники інфекцій, що передаються статевим шляхом [3, 4, 5]. Проникненню інфекційних агентів сприяє багато факторів, з яких зниження бар'єрної функції організму посідає провідне місце.

Оскільки ХЗЗСО призводять до тяжких змін у репродуктивній системі жінок, це потребує не тільки пильного нагляду та лікування цієї групи захворювань, але й вирішення питань щодо збереження репродуктивного потенціалу жінок з даною патологією [6, 7, 8].

Наші багаторічні дослідження щодо вирішення проблеми ХЗЗСО у жінок фертильного віку (ЖФВ) встановили, що хронічний перебіг запальних захворювань статевих органів призводить до змін у гормональному статусі жінок. Це може бути як одним із факторів ненастання вагітності, так і фактором змін менструальної функції [9, 10].

Слід зазначити, що близько 95% жінок, які страждають на ХЗЗСО, мають різні порушення гормонального гомеостазу. Дисбіотичні явища у статевих органах не залежать від етіології запального процесу. Вони проявляються пригніченням лакто- і біфідофлори і надмірним ростом умовно-патогенних мікроорганізмів. Особливості та вираженість дисбіозу нижнього відділу статевих органів у жінок з ХЗЗСО залежать від характеру гормональних порушень. Найбільш виражене пригнічення резистентної флори спостерігається при дисфункції яєчників, менш виражене – при гіперпролактинемії і змінах рівня гормонів гіпофіза. При гормональних порушеннях інфікованість піхви і каналу шийки матки умовно-патогенними мікроорганізмами протилежно пропорційне вмісту в них лакто- і біфідобактерій [10].

Роль інфекційного, частіше – мікробного, фактора у генезі запальних захворювань органів малого таза у жінок не завжди може бути представлена тільки у формі простих причинно-наслідкових структурно-функціональних відносин на тлі постагресивної метаболічної реакції. Його значення може змінюватися навіть під час розвитку ускладнення.

До сьогодні істотне місце серед ускладнень, детермінованих інфекційним фактором, як і раніше, посідають гнійно-запальні ускладнення. Однак більшість дослідників вважають,

що знизити частоту запальних захворювань малого таза у жінок не вдасться, тому що проблема її контролю визначається не тільки організаційними, гігієнічними і бактеріологічними умовами терапії, але й індивідуальними біологічними особливостями, властивими організму кожної пацієнтки [11].

Мікроорганізми, які постійно знаходяться у статевих шляхах, за певних умов можуть стати вірулентними. Фізіологічні захисні механізми є перешкодою для їхньої активації та участі у запаленні.

Фізіологічні захисні механізми такі:

- а) фізіологічна десквамація і цитоліз поверхневих клітин епітелію піхви, зумовлені впливом гормонів яєчника;
- б) неспецифічні антимікробні механізми, які діють на клітинному рівні, фагоцитоз за допомогою макрофагів. Неспецифічні гуморальні фактори:
  - білок плазми трансферин, який зв'язує залізо, необхідне для росту бактерій;
  - опсоніни, які посилюють фагоцитарну активність клітин;
  - лізоцим-пептид, який має антимікробну активність;
  - лізин, який виділяється тромбоцитами у вогнищі запалення;
- в) імунні механізми захисту від грибової та вірусної інфекцій внутрішньоклітинних бактеріальних паразитів (Т-лімфоцити, імуноглобуліни, система комплементу).

Шийка матки у жінок репродуктивного віку має циліндричну форму; у дівчаток та інфантильних жінок – конічну. Вагінальна частина шийки матки покрита багаточаровим плоским епітелієм, у якому, як і в епітелії слизової оболонки піхви, протягом менструального циклу відбуваються циклічні зміни. Ендocerвікс покритий однорядним високим циліндричним епітелієм з базально розміщеними ядрами. Тривалість дозрівання клітин плоского епітелію ендocerвіксу становить 4 дні. Слизовий секрет клітин ендocerвікального епітелію являє собою гель. Надмірна секреція слизу (лужна) спостерігається під час фолікулярної фази, особливо у передовуляторний період. Після овуляції секреція зменшується, стає кислою. Секрет має важливе значення для запліднення та є бар'єром для інфекції. Слизова пробка каналу шийки матки володіє бактерицидною, протеолітичною активністю за рахунок лізоциму, лактоферину й імуноглобулінів всіх класів.

Мікробна колонізація статевих органів на тлі порушеного вагінального микробиоценозу може бути початковим етапом інфекційного процесу і справляти несприятливий вплив на репродуктивне здоров'я.

У здорових жінок фертильного віку вміст піхвового слизу має кислу реакцію (рН=4,0–4,7) за рахунок високої концентрації молочної кислоти (2,0–3,0%), яка утворюється в процесі метаболізму лактобактерій і за наявності перекису водню. Під час захворювань відбувається порушення рівноваги у цій системі. Зсув рН у бік лужної реакції зумовлює ріст умовно-патогенної флори, особливо анаэробів.

Дослідження можливості адгезії різних штамів лактобацил людини встановили, що адгезивні властивості проявлялися як інтестинальні, так і вагінальні штами молочнокислих бактерій. Особливо цікавим є висока ефективність адгезії окремих штамів молочнокислих бактерій на поверхні «вічних» клітин лінії HeLa. Мікробіом людини у нормі на 70% складається з лактобактерій [8]. Вагінальні штами молочнокислих бактерій були вперше ізолювані Додерляйном у 1892 році. Ті штами молочнокислих бактерій, які колонізують організм людини у перинатальний період, супроводжують людину все її життя [9]. Шкідливі фактори навколишнього середовища, з якими контактує організм людини, значною мірою впливають на стан її мікробиоти. Зменшення кількості молочнокислих бактерій дає можливість для зростання титрів умовно-патогенної мікрофлори. У разі досягнення умовно-патогенною мікрофлорою критичних титрів вона стає патогенною та атакує клітини організму-хазяїна [10].

Важливо також зазначити, що антагонізм між молочнокислими бактеріями та умовно-патогенною мікрофлорою без різкої зміни гомеостазу не відбувається або відбувається нечасто. Під час досліджень зв'язку між циклічністю менструальної функції та кількістю колонієутворювальних організмів, що становлять вагінальну мікробиоту, вченими було виявлено, що кількість молочнокислих бактерій збільшується після менструації та зменшується перед її настанням з переважанням інших видів мікроорганізмів, таких, як бактероїди та первотела [11].

Також важливо відзначити роль прогестерону у процесі утворення молочної кислоти, адже саме за наявності прогестерону відбувається цитоліз клітин епітелію піхви та шийки матки, що, у свою чергу, приводить до вивільнення великої кількості глікогену.

Основним регулятором мікробної активності вагінальної мікробиоти за відсутності впливу зовнішніх шкідливих факторів середовища є рН. За рахунок хімічної реакції розкладання полісахаридів та олігосахаридів з утворенням кислот, зокрема молочної кислоти, зниження рівня рН сприяє пригніченню надмірної колонієутворювальної активності патогенної мікрофлори. Слід відзначити, що глікоген, який є джерелом біохімічної реакції утворення молочної кислоти лактобактеріями, відкладається у клітинах органів репродуктивної системи та їхньому позаклітинному матриці відповідно до рівня естрадіолу – чим вищий рівень естрадіолу, тим активніше відбувається відкладання глікогену у клітинах [13, 15].

Слід зазначити, що процес розпаду полісахаридів та олігосахаридів значною мірою залежить від стану біологічних мембран органа-мішені. У жінок, що страждають на хронічні запальні захворювання органів репродуктивної системи, клітини багат шарового сквамозного епітелію налаштовані на максимальну протидію пошкоджувальному впливу запального процесу на клітинні мембрани. Це відображається у більш щільній агрегаційній структурі компонентів позаклітинного матриксу, зменшенні кількості транспортних білків та збільшенні кількості трофічних компонентів клітинної мембрани. Зазначені зміни сприяють сповільненню клітинного метаболізму та відповідно сповільненню вироблення рН-регулювальних органічних сполук.

Адгезивні властивості молочнокислих бактерій значною мірою впливають на їхнє положення у біологічній плівці.

Відомо, що групи мікроорганізмів можуть формувати біологічні плівки для протидії факторам зовнішнього середовища. При цьому біологічні плівки мають декілька шарів, для кожного з них характерним є наявність окремих штамів мікроорганізмів. Окрім протективного ефекту біологічні плівки мають також і транспортну функцію. За рахунок зміни щільності шарів у певних ділянках біологічних плівок мікроорганізми, що існують лише за наявності азоту, можуть розвиватися та співіснувати з азот-утворювальними мікроорганізмами. Цікавим є той факт, що молочнокислі бактерії, як і умовно-патогенна мікрофлора, можуть змінювати характер свого внутрішньоклітинного метаболізму, так само, як і умовно-патогенна мікрофлора, до факультативно-анаеробного та мікроаерофільного. Це дозволяє їй існувати у різних умовах – як на поверхні клітин епітелію органів репродуктивної системи, так і у різних шарах біологічних плівок.

Одним із механізмів пригнічення колонієутворювальної функції умовно-патогенної мікрофлори у молочнокислих бактерій є вироблення бактеріоцину. Також треба відзначити, що деякі штами молочнокислих бактерій здатні до продукції молекул, які протидіють адгезії патогенних мікроорганізмів – біосурфактантів та коагрегантів [14]. Пригнічення молочнокислими бактеріями умовно-патогенної мікрофлори також відбувається за рахунок продукції перекису водню.

Група препаратів, що містять молочнокислі бактерії, називається пробіотиками. За визначенням Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, пробіотики – це «живі мікроорганізми, які при призначенні в достатній кількості приносять користь організму» [16].

З урахуванням того, що значення рН є важливим фактором для адгезії молочнокислих бактерій на епітеліальних клітинах, доцільним є одночасне використання молочної кислоти з пробіотиками. Молочна кислота забезпечує необхідний рівень рН, а молочнокислі бактерії пригнічують активність умовно-патогенних мікроорганізмів. Таке поєднання пробіотиків та молочної кислоти наразі наявне у складі супозиторіїв Кольпофлор (виробник CYDONIA D.O.O., Bosnia and Herzegovina). Використання супозиторіїв Кольпофлор, що поєднує різні механізми підтримки мікробиому статевих шляхів, може стати ефективною ланкою комплексної терапії запальних захворювань.

Завдяки взаємодоповнюючим властивостям компонентів, відновлюється природне кисле середовище у піхві (рН 3,8–4,5), здоровий вагінальний біоценоз, що запобігає розмноженню та розвитку патогенних мікроорганізмів, і посилюється опір слизової оболонки проти патогенних мікробів. Використання саме 100 мг молочної кислоти у складі супозиторіїв фізіологічним шляхом ефективно пригнічує ріст патогенної та умовно-патогенної мікрофлори. Бактерії, що входять до складу засобу: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus vaginalis*, представляють собою живі лактобацили, які часто виявляють у нормальній мікрофлорі.

Кольпофлор представлений у формі супозиторіїв, які є оптимальною лікарською формою для інтравагінального застосування.

Призначення супозиторіїв Кольпофлор після проведеної санації піхви значною мірою знижує ризик повторного запального процесу, що спричинений резидентною умовно-патогенною мікрофлорою.

#### Сведения об авторах

**Подольский Владимир Васильевич** – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: [podolskiyiv@gmail.com](mailto:podolskiyiv@gmail.com)

**Подольский Василий Васильевич** – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Подольський В.В., Дронова В.Л., Тетерін В.В., Подольський В.В., Юско Т.І. Алгоритм обстеження жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів, направлений на профілактику перинатальних порушень // Актуальні питання по акушерству та гінекології. – 2012. – № 2. – С. 27–29.
2. Подольський В.В. Хронічні запальні захворювання статевих органів // Здоров'я жінки в Україні. – 2002. – № 1 (18). – С. 54–55.
3. Подольський В.В. Профілактика та прогнозування акушерських і перинатальних порушень у жінок, що перенесли хронічні запальні захворювання статевих органів // Журнал національної академії медичних наук України. – 2013. – Т. 19, Додаток. – С. 109–110.
4. Венцківська І.Б., Подольський В.В. Стан мікробіоценозу урогенітальних органів у жінок фертильного віку, що перенесли хронічні запальні захворювання статевих органів // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. 7–8 квітня 2008 р. – С. 54–55.
5. Дубчак А.Е., Лисяная Т.А., Милевский А.В. Восстановление микробиоты влагалища у женщин с хроническим кандидозным вагинитом и полимикробной инфекцией // Здоровье женщины. – 2010. – № 8. – С. 102–104.
6. Камінський В.В., Маркін Л.Б. та ін. Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації // Здоров'я України. – 2008. – № 9. – С. 58–59.
7. Долгушин И.И., Черных С.Л., Долгушина В.Ф. Гормональная коррекция резидентной микрофлоры влагалища и шейки матки у женщин с хроническими цервицитами // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиологии. – 2001. – № 4. – С. 100–104.
8. Martín R, Sánchez B, Suárez JE, Urdaci MC. Characterization of the adherence properties of human Lactobacilli strains to be used as vaginal probiotics. FEMS Microbiology Letters. 2012;328(2):166–73.
9. Boris S, Suarez JE, Vázquez F, Barbés C (1998) Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. Infect Immun 66 : 1985–1989.
10. Osset J, Bartolomé RM, García E (2001) Assessment of the capacity of Lactobacillus to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. J Infect Dis 183: 485–491.
11. Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ & Moench TR (2001) Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. Hum Reprod 16 : 1809–1813.
12. Motevaseli E, Shirzad M, Raoofian R, Hasheminasab S-M, Hatami M, Dianatpour M, et al. Differences in vaginal lactobacilli composition of Iranian healthy and bacterial vaginosis infected women: a comparative analysis of their cytotoxic effects with commercial vaginal probiotics. Iranian Red Crescent medical journal. 2013;15(3):199–206.
13. Pendharkar S, Institutionen för Laboratoriemedicin. Lactobacillus based treatment of vaginal infections. [Stockholm]: Inst för laboratoriemedicin / Dept of Laboratory Medicine; 2013.
14. Anukam KC, Osazuwa EO, Ahonkhai I, Reid G. 16S rRNA gene sequence and phylogenetic tree of lactobacillus species from the vagina of healthy Nigerian women. African Journal of biotechnology 2005. 4 (11).
15. Schwiertz A. Microbiota of the human body : implications in health and disease. 2016.
16. Spencer JFT, Ragout de Spencer AL. Public health microbiology methods and protocols. Totowa, N.J. : [Oxford: Humana; Blackwell]; 2004.

*Стаття постулила в редакцію 27.03.2020*