

Біоценоз піхви та сучасні підходи до корекції вагінальних дисбіозів (Огляд літератури)

О. В. Горбунова, Х. В. Зарічанська, О. С. Щербінська, І. П. Нецкар, І. В. Ярова

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

У сучасному світі важливо розуміння взаємодії макро- та мікроорганізмів у нормі та під час хвороби. Саме біотоп піхви відіграє надважливу роль в організмі жінки та є відзеркаленням загального стану її здоров'я. Урогенітальна ендогенна мікрофлора не статична, вона є макропопуляцією, яка постійно змінюється. У цій популяції кількість визначених типів мікроорганізмів коливається у межах змін умов середовища їхнього перебування.

Мікрофлора піхви змінюється протягом різних періодів життя жінки, а саме – перинатального, пізнього неонатального, препубертатного, пубертатного, репродуктивного та постменопаузального, а також менструального циклу, щодоби і щогодини. Здатність коменсальних мікроорганізмів охороняти регіон від вторгнення власної мікрофлори з інших порожнин і мікрофлори статевого партнера є унікальною. Ураховуючи загальну світову тенденцію до зростання поширеності, вірулентності та резистентності мікроорганізмів до традиційних методів антисептичної терапії, а також появу нових видів мікроорганізмів, відзначається стійка тенденція до зростання інфекційної захворюваності, у тому числі на інфекції, що передаються статевим шляхом.

Дисбіозом вважають якісні та кількісні порушення відповідного біотопу нормофлори. Поширеність бактеріального вагінозу згідно з даними офіційної статистики становить 10–35% серед всіх пацієнток з патологічними вагінальними виділеннями. Мінливість вагінального мікробіому широко вивчають у світі, вона залежить від багатьох факторів, а саме – гормонального фону організму жінки, її дієти, особливостей сечовипускання та дефекації, менструацій, гігієнічних процедур та інфекцій.

Однією з ключових ланок патогенезу вагінальних інфекційних захворювань є здатність бактерій утворювати біоплівки, що являють собою мікробні асоціації. Для інфекцій, зумовлених плівкоутворюючими штамами патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, характерні атиповий перебіг, недостатня ефективність антибіотикотерапії та нерідко – перехід у хронічну форму або носійство. Тому розуміння механізмів утворення, структури та регуляції життєдіяльності біоплівок допомагають у вирішенні проблем, які пов'язані зі здоров'ям людини.

Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує оцінювати вагінальний мікробіом за критеріями *Hay–Ison*. Визначення рН секрету піхви також допомагає встановити вид вагінального дисбіозу. Клінічна терапія включає два основних етапи лікування: антисептичні заходи та відновлення власного вагінального мікробіому. Часто ці два етапи терапії проводять одночасно. Також важливе значення має корекція рН вагінального секрету.

Ключові слова: мікрофлора піхви, вагінальні дисбіози, типи вагінальних біоценозів, біоплівки, діагностика вагінальних дисбіозів, критерії *Hay–Ison*, лікування вагінальних інфекцій.

Biocenosis of the vagina and modern approaches to the correction of vaginal dysbiosis (Literature review)

O. V. Gorbunova, Kh. V. Zarichanska, O. S. Shcherbinska, I. P. Netskar, I. V. Iarova

In the modern world it is important to understand the interaction of macro- and microorganisms in normal conditions and during illness. It is the biotope of the vagina that plays an extremely important role in a woman's organism and it reflects the general state of woman's health. Urogenital endogenous microflora is not static, it is a constantly changing macropopulation. In this population the number of specific types of microorganisms fluctuates within the limits of changes in the conditions of their environment.

The microflora of the vagina changes during different periods of a woman's life, namely during perinatal, late neonatal, prepupal, pubertal, reproductive and postmenopausal periods, as well as the menstrual cycle, daily and hourly. The ability of commensal microorganisms to protect the region from the invasion of their own microflora from other cavities and the microflora of the sexual partner is unique. Considering the general global trend towards the increase in prevalence, virulence and resistance of microorganisms to traditional methods of antiseptic therapy, as well as the appearance of new types of microorganisms, a steady trend towards an increase in infectious diseases, including sexually transmitted infections, is determined.

Dysbiosis is considered qualitative and quantitative violations of the corresponding biotope of the normal flora. According to official statistics, the prevalence of bacterial vaginosis is 10-35% among all patients with pathological vaginal discharge. The variability of the vaginal microbiome is widely studied in the world and depends on many factors, namely the hormonal background of a woman's organism, her diet, the characteristics of urination and defecation, menstruation, hygienic procedures and infections. One of the key links in the pathogenesis of vaginal infectious diseases is the ability of bacteria to form biofilms, which are microbial associations. Infections caused by film-forming strains of pathogenic and opportunistic microorganisms are characterized by an atypical course, insufficient effectiveness of antibiotic therapy, and often transition to a chronic form or carriage. Therefore, understanding the mechanisms of formation, structure and regulation of vital activities of biofilms helps in solving problems related to human health.

The World Health Organization recommends evaluating the vaginal microbiome according to the Hay – Ison criteria. Determining the pH of vaginal secretions also helps to establish the type of vaginal dysbiosis. Clinical therapy includes two main stages of treatment: antiseptic measures and restoration of one's own vaginal microbiome. Often, these two stages of therapy are carried out simultaneously. Correcting the pH of the vaginal secretion is also important.

Keywords: *vaginal microflora, vaginal dysbiosis, types of vaginal biocenoses, biofilms, diagnosis of vaginal dysbiosis, Hay – Ison criteria, treatment of vaginal infections.*

Сьогодні важливо розуміння взаємодії макро- та мікроорганізмів у нормі та під час хвороби. Саме біотоп піхви відіграє надважливу роль в організмі жінки та є віддзеркаленням загального стану її здоров'я. Ураховуючи загальну світову тенденцію до зростання поширеності, вірулентності та резистентності мікроорганізмів до традиційних методів антисептичної терапії, а також появу нових видів мікроорганізмів, відзначається стійке зростання інфекційної захворюваності, у тому числі на інфекції, що передаються статевим шляхом.

Безліч факторів негативно впливають на здоров'я людини у сучасному світі: зміни способу життя, екологічні чинники, генетичні, епігенетичні фактори тощо. Це своєю чергою знижує загальний та місцевий імунітет, що дає шанси для розвитку неспецифічних вагінальних мікст-інфекцій. Тому виникають нові виклики для медиків-науковців та практикуючих лікарів щодо ведення жінок із вагінальними інфекціями у різні вікові періоди життя.

Основні визначення

На сьогодні вже добре відомо, що мікрофлора піхви є унікальною та індивідуальною і знаходиться у балансі з мікрофлорою кишечника. Пасаж лактофлори починається у ротовій порожнині, та найбільше лактобацил накопичується у фекаліях людини. Заселення піхви лактобацилами відбувається з дистального відділу кишечника. Урогенітальна ендогенна мікрофлора не є статичною. Вона є макропопуляцією, яка постійно змінюється. У цій популяції кількість визначених типів мікроорганізмів коливається у межах змін умов середовища їхнього перебування. Урогенітальна ендогенна мікрофлора, або урогенітальна ендогенна мікробіота, існує на певній ділянці і є певним біотопом.

Біотоп – це ділянка середовища локалізації ендогенної мікрофлори, що характеризується однорідними умовами існування [1].

Ендогенна мікрофлора даного конкретного біотопу становить його *мікробіоценоз*, або *мікробіоту*. У сечостатевої системі є *вагінальний* і *уретральний* біотопи [1].

Ендогенну мікрофлору можна поділити на *облігатну* (резидентну, постійну, автохтонну) і *факультативну* (транзиторну, непостійну, алохтонну).

Облігатна, або резидентна, флора є постійною і претендує на назву нормальної. Її взаємини з макроорганізмом формуються на одному з різновидів симбіозу – *мутуалізмі* (від лат. *mutuus* – взаємний), який передбачає взаємну вигоду зі спільного співіснування макро- і мікроорганізмів. При цьому мікроорганізми живуть у певному біотопі, не завдаючи шкоди макроорганізму (відсутність факторів патогенності), і забезпечують колонізаційну резистентність у даному біотопі [1].

Основними критеріями, за якими мікроорганізм відносять до облігатної (резидентної) мікрофлори, є наявність майже у 100% популяції здорових жінок і від-

сутність патогенності, навіть умовної. При цьому властивості слизових оболонок зазнають постійних змін, які зумовлені гормонами, дієтою, сечовипусканням, дефекацією, менструацією, гігієнічними процедурами та інфекціями. Варіабельність і поліморфність мікрофлори піхви змушують багатьох дослідників у всьому світі переглядати основну термінологію та відходити від традиційної назви «нормальна мікрофлора» [1].

Колонізаційна резистентність визначається як сукупність механізмів, які надають індивідуальну та анатомічну стабільність нормальній мікрофлорі і запобігають заселенню організму сторонніми мікроорганізмами, тобто реалізують мікробіцидні та фунгіцидні властивості [1].

Основні механізми колонізаційної резистентності:

- блокування рецепторів адгезії для сторонніх мікроорганізмів;
- конкуренція з останніми за харчові субстанції;
- стимуляція рухливості епітелію слизових оболонок і процесів їхнього оновлення;
- продукування коротколанцюгових жирних кислот, перекисів, бактеріоцинів, лізоциму та інших антимікробних субстанцій;
- детоксикація ксенобіотиків (у тому числі мікробного походження) за рахунок їхньої адсорбції або біологічної трансформації;
- індукування імунної відповіді на вторгнення патогенних мікроорганізмів;
- продукування стимуляторів імуногенезу і активаторів фагоцитарної і ферментативної активності;
- непрямий (зовнішній) антагонізм або пригнічення персистентних характеристик алохтонних мікроорганізмів [1].

Мікрофлора піхви змінюється протягом усього життя (*препубертатний період, репродуктивні роки і постменопауза*), менструального циклу, а також щодоби і щогодини [2, 3].

Здатність коменсальних мікроорганізмів унеможливити потрапляння власної мікрофлори з інших порожнин і мікрофлори статевого партнера є унікальною [1].

Дисбіозом вважають якісні та кількісні порушення відповідного біотопу нормофлори.

Основні етапи формування біоценозу піхви Перинатальний період

У дівчаток до народження й у перші години життя слизова оболонка піхви складається в основному з 3–4 шарів плоского епітелію проміжного типу. Разом з тим із плацентарного кровотоку або з молоком матері епітеліальні клітини отримують дози естрогенів і прогестерону, під дією яких можуть синтезувати глікоген, а отже, підтримувати життєдіяльність молочнокислих бактерій.

Через 3–4 год неонатального періоду у піхві виявляють лактобацили, біфідобактерії і коринебактерії, а також поодинокі кокові елементи. У цей період посилюється десквамація епітелію і відбувається помутнін-

ня слизу піхви. З плином часу лактофлора виробляє і накопичує молочну кислоту, кислотнo-лужний баланс піхви дівчинки стає кислим (рН = 4,0–4,5).

Разом з лактобактеріями слизову оболонку піхви захищають біфідобактерії. Вони перешкоджають впливу патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів та їхніх токсинів на слизову оболонку піхви, стимулюють утворення інтерферону й вироблення лізоциму. Доза імуноглобулінів класу G (IgG), отриманих дівчатками від матері через плаценту, сприяє їхній високій резистентності до запальних захворювань будь-якої локалізації [4].

Пізній неонатальний період

Рівень естрогенів в організмі дівчинки знижується протягом 10 днів після народження. У цей період відбувається так званий статевий криз і можуть з'явитися менструальноподібні виділення з піхви приблизно у 10% новонароджених дівчаток. Епітеліальні клітини втрачають здатність до проліферації та синтезу глікогену. До кінця першого місяця життя вагінальний епітелій становлять базальні й парабазальні клітини. Реакція вагінального вмісту стає лужною, рН зростає до 7,0–8,0. Зникають лактобактерії та біфідобактерії, епітелій стає тонким і уразливим, у піхві починає переважати кокова й бацілярна мікрофлора [4].

Препубертатний період

З двох місяців життя і до настання менархе у нормі у піхві виявляють:

- епідермальний стафілокок (84%);
- дифтероїди (80%);
- бактероїди й пептококи (76%);
- пептострептококи (56%);
- еубактерії (32%);
- гарднерели (32%, у дівчаток шкільного віку);
- мікоплазми (9%, головним чином у пацієнток до 9 років) [4].

Слід звернути увагу, що виявлення лактобацил у біотопі піхви у препубертатний період життя жінки не характерно.

Пубертатний період

Нові зміни у структурі вагінального епітелію відбуваються після 9 років: посилення проліферації; дозрівання; накопичення глікогену. З 10 років у зв'язку із заселенням піхви лактобацилами рН-показники середовища знову зміщуються до кислих. У 12 років лактофлора переважає у мазках у здорових дівчаток. У 13–14 років рН вмісту піхви остаточно стає кислим у зв'язку з розмноженням лактобацил і дозріванням епітелію піхви під впливом естрогенів. Після 14 років кількісний і якісний склад нормальної мікрофлори піхви відповідає параметрам жінок репродуктивного віку.

Тому у здорової дівчинки мікроекологія піхви – це складна багатокомпонентна гормонально залежна система, стан якої взаємопов'язаний з імунними особливостями організму й визначається функціональним станом яєчників, концентрацією лактофлори, рівнем рН вагінального вмісту і станом місцевого імунітету [4].

Репродуктивний період

У нормі у біоценозі піхви переважають лактобацили (*Lactobacillus spp.*), кількість яких становить 10^6 – 10^9 КУО/мл (колонієутворювальних одиниць на 1 мілілітр) та відповідає 95–98% усієї мікрофлори піхви. *Lactobacillus spp.* метаболізують молочну кислоту й перекис водню, перешкоджаючи розмноженню умовно-патогенних мікроорганізмів. У здорових жінок рН вагінального вмісту становить 3,8–4,5, що зумовлено продукуванням лактобацилами молочної кислоти.

До складу нормальної мікрофлори піхви у невеликій кількості (не більше 10^5 КУО/мл, тобто 5–10%) можуть входити *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, анаеробні бактерії роду *Mobiluncus* та інші. За умов наявності у піхві нормальної загальної бактеріальної маси на рівні 10^6 – 10^9 КУО/мл співвідношення анаеробної флори до аеробної становить 10:1 (табл. 1). Фізіологічні рівні естрогенів регулюють функціональний стан епітелію піхви, в тому числі забезпечують накопичення глікогену, і таким чином реалізують його протекторну дію [5].

Таблиця 1

Кількісний і якісний склад нормальної мікрофлори піхви у жінок репродуктивного віку (Л. В. Кудрявцева, 2001)

Мікроорганізми	Кількість, КУО/мл (колонієутворювальних одиниць в 1 мл)	Мікроорганізми	Кількість, КУО/мл (колонієутворювальних одиниць в 1 мл)
Мікроаерофільні бактерії: <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Gardnerella vaginalis</i>	10^7 – 10^9 10^6	Облігатно-анаеробні грамнегативні бактерії: <i>Bacteroides spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i>	10^3 – 10^4 До 10^3 До 10^3
Облігатно-анаеробні грамполозитивні бактерії: <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Mobiluncus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>	10^7 – 10^9 10^3 – 10^7 До 10^4 До 10^4 10^3 – 10^4	Факультативно-анаеробні грамполозитивні бактерії: <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> Enterobacteriaceae <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Mycoplasma fermentas</i> Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	10^4 – 10^5 10^3 – 10^4 10^4 – 10^5 10^4 – 10^5 10^3 10^3 До 10^3 10^4
Загальна бактеріальна маса			10^6 – 10^9

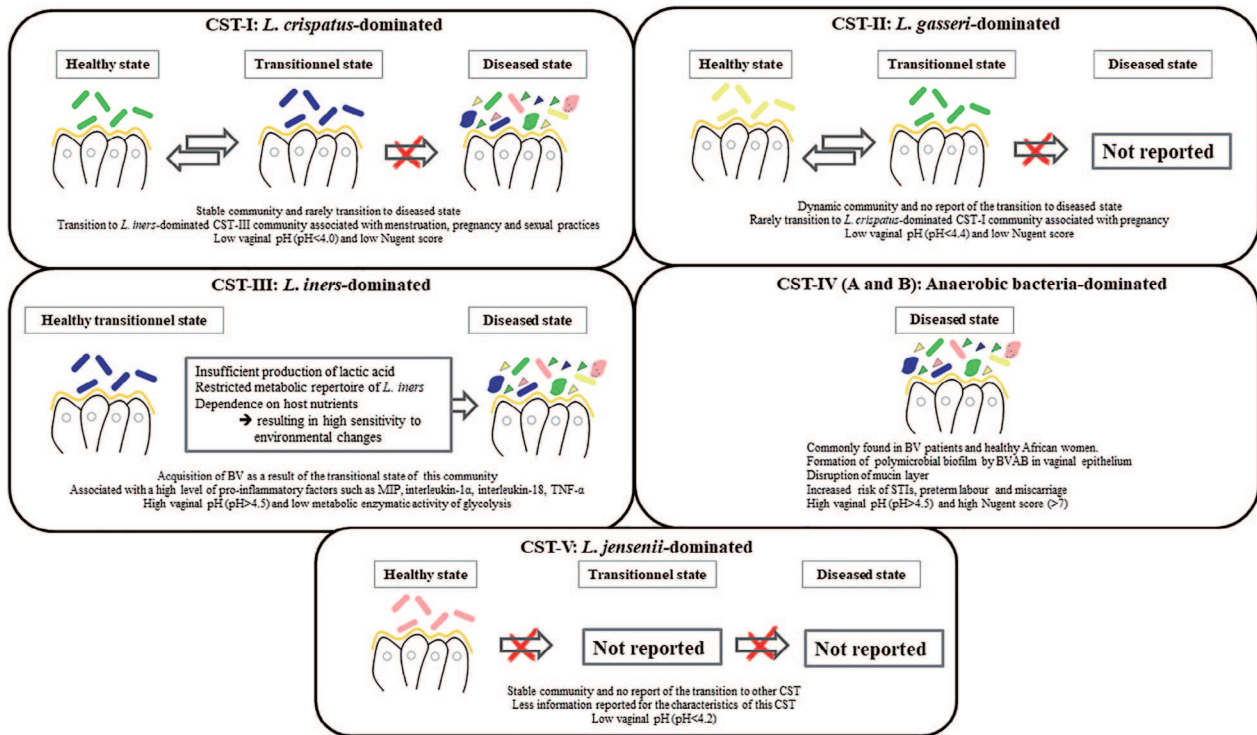


Рис. 1. Вагінальний мікробіом жінок репродуктивного віку: 5 основних типів [8]

У піхві можуть існувати 20 видів лактобактерій. Найчастіше виявляють 4 види: *L. crispatus*; *L. jensenii*; *L. gasseri*; *L. iners*. При цьому активніше продукують перекис водню *L. crispatus* і *L. jensenii* порівняно з *L. iners* (95% проти 5–15%). Тому мікробіологічними передумовами розвитку бактеріального вагінозу (БВ) є домінування *Lactobacillus iners* [6].

Основні типи вагінальних мікробіомів [5]

За сучасними уявленнями виділяють 5 основних типів вагінального мікробіому залежно від домінування різних видів мікроорганізмів (рис.1.)

Якщо переважає *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* (типи I, II, V відповідно) – ймовірність розвитку вагінальних дисбіозів набагато нижча, ніж за домінування *L. iners* або Anaerobic bacteria (типи III, IV).

Особливості біоценозу піхви у постменопаузі

Гіпоестрогенний стан призводить до стоншення багаточарового плоского епітелію піхви, його сухості, диспареунії, рецидивних запальних процесів. Мікрофлора піхви характеризується значним зменшенням кількості лактобактерій і збільшенням – патологічних мікроорганізмів. Як наслідок, у перименопаузальний період урогенітальні розлади реєструють у 30% жінок; у віковій групі 55–60 років – у 50%; до 65 років уже 2/3 жінок відчують урогенітальний дискомфорт; після 70 років майже у кожній жінки спостерігались окремі симптоми урогенітальних розладів [4].

Тому протягом життя жінки мікробіоценоз піхви змінюється. Для пренубертатного періоду та постменопаузи більш характерна змішана вагінальна мікро-

флора, на відміну від репродуктивного періоду жінки, коли домінують лактобацили, як схематично представлено на рис. 2.

Мінливість вагінальної флори відповідно до етнічної приналежності

Сучасні дослідження доводять, що вагінальні мікробіоми різняться у жінок різних регіонів, а також між жінками різних етнічних груп, які проживають в одній географічній зоні [7].

За допомогою піросеквенування мікробіоти безсимптомних північноамериканських жінок було встановлено, що у вагінальному біотопі американок монголоїдної та європеїдної рас переважали лактобактерії, на відміну від латиноамериканок і афроамериканок, у яких домінування лактобактерій відзначали лише у 60% жінок [8].

Крім того, кавказькі та азіатські жінки, як правило, мають високий рівень *L. crispatus* і більш низький рівень *L. iners* порівняно з африканськими жінками [8].

У вагінальній мікробіоті жінок європейського походження переважають лактобацили, на відміну від афроамериканських жінок, у яких частіше виявляють змішану вагінальну мікрофлору, що містить *Mycoplasma hominis*, *Aerococcus*, *L. iners* і численні анаероби, включаючи грам-позитивні анаеробні коки та бактерії, асоційовані з БВ, або БВ-асоційовані бактерії: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella amnii*, *Sneathia*, *Megasphaera* [9].

Рівень рН піхви також відрізняється між расовими групами. Афроамериканки та латиноамериканки мали рН піхви вищий (4,7 і 5,0 відповідно), ніж вважається нормою (<4,5) [9].

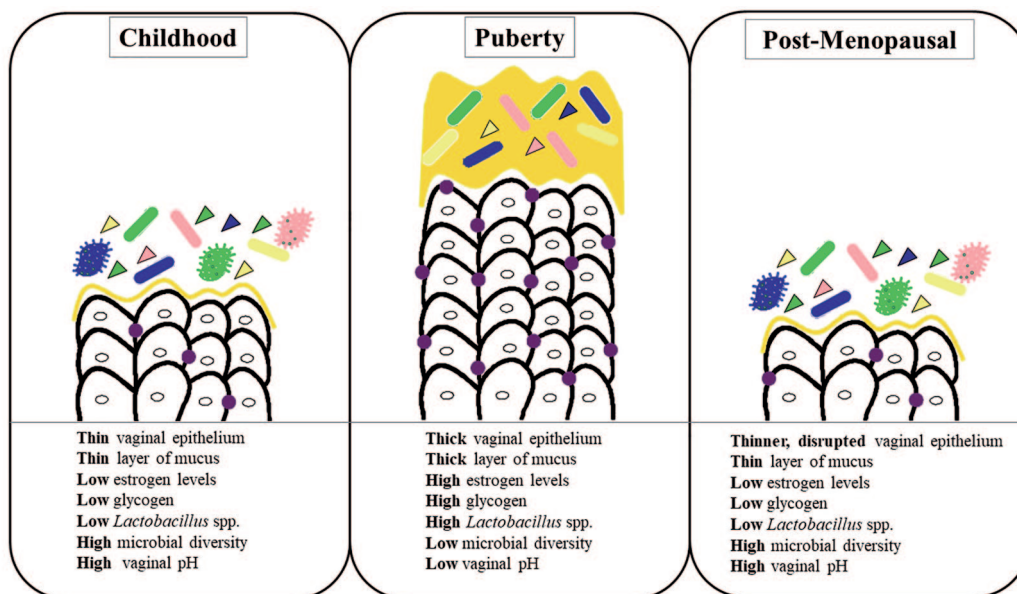


Рис. 2. Мінливість вагінальної флори протягом життя [8]

Зміни біоценозу піхви протягом менструального циклу

Дослідження 2012 р. встановили, що деякі мікробні співтовариства іноді змінюються за короткий період часу, а інші були відносно стабільними, у тому числі спільноти, у яких відсутня значна кількість *Lactobacillus*

spp. (рис. 3). У рамках дослідження було змодельовано залежність біоценозу піхви від різних факторів, проби брали двічі на тиждень протягом 16 тиж. У результаті було з'ясовано, що менструації мають найбільш негативний вплив на стабільність мікробних популяцій, а сексуальна активність – меншою мірою, на відміну від

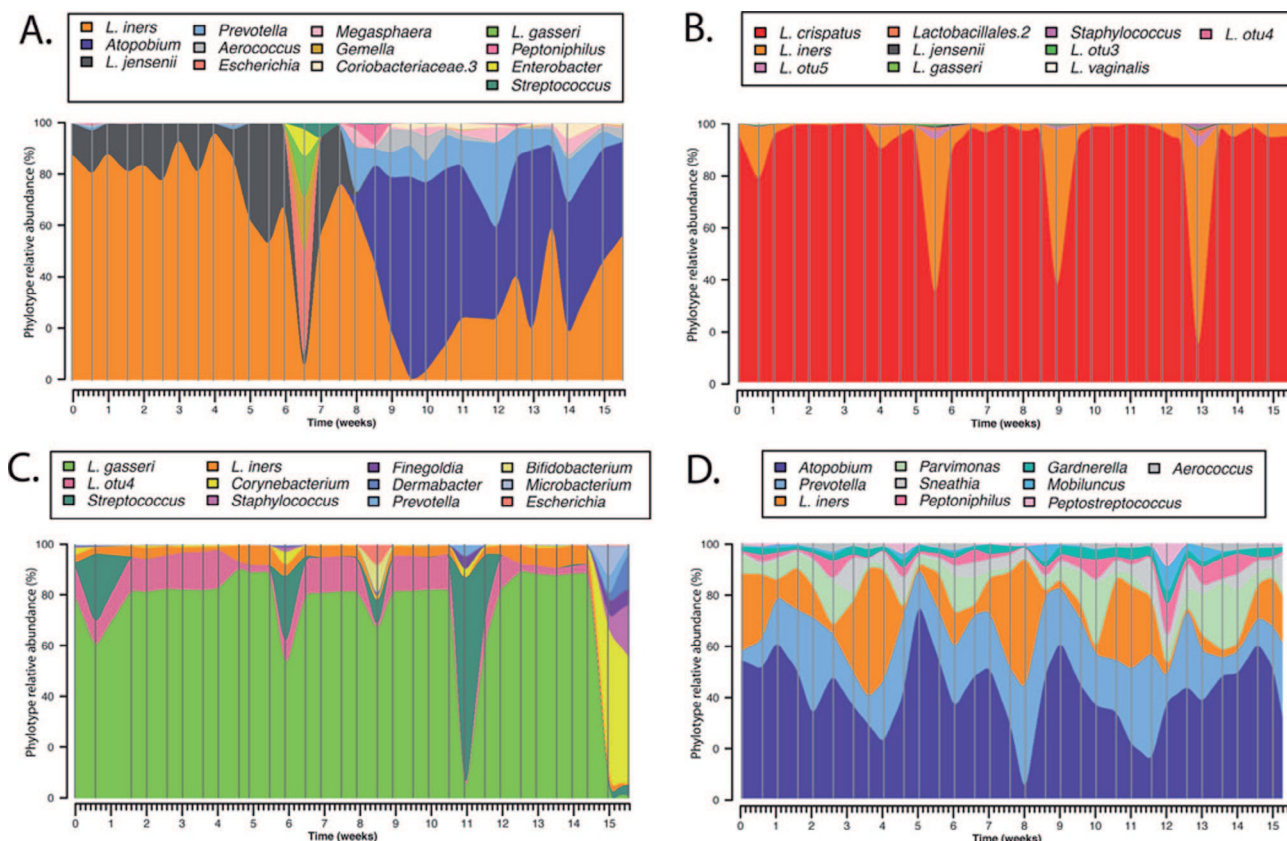


Рис. 3. Періодичні зміни біоценозу піхви [7]

типових повідомлень. З іншого боку, періоди менструального циклу з високим рівнем естрогенів або естрогенів та прогестерону були пов'язані з більш високою стабільністю мікробних асоціацій [7].

Залізо є важливим фактором росту для більшості бактерій, а збільшення його надходження посилює реплікацію багатьох патогенів (рис. 4). Зростання рівня *G. vaginalis* може бути пов'язано з доступністю заліза під час менструації. В організмі людини велика частина заліза міститься ізольовано у гемоглобіні еритроцитів і лактоферині, наявних у слизових оболонках.

Один з механізмів насичення залізом мікроорганізмів є лізис клітин, наприклад еритроцитів. *G. vaginalis* продукує токсин – вагінолізин. Експерименти з вивчення розвитку *G. vaginalis* продемонстрували, що ця бактерія не може існувати в умовах, що обмежують надходження заліза, але вона може використовувати джерела заліза, а саме – гемоглобін, і може продукувати сидерофори, що свідчить про її добре адаптовану здатність накопичувати залізо з навколишнього середовища. Тому сплески розмноження *G. vaginalis* збігаються з менструаціями [7].

Біоплівки

Однією з ключових ланок патогенезу вагінальних інфекційних захворювань є здатність бактерій утворювати біоплівки (*biofilm*), що являють собою мікробні асоціації. У них бактерії знаходяться у внутрішньоклітинному матриці, що складається з муцину та інших сполук. Концентрація деяких мікроорганізмів у цьому конгломераті може досягати 10^{11} КУО/мл [10].

Бактерії всередині біоплівок менш уразливі. Частина мікробного пулу, розташована у поверхневих шарах біоплівки, відрізняється зниженою метаболічною активністю, що дає мікроорганізмам більше шансів вижити під час дії антисептичних засобів. Мікроорганізми у біоплівках стійкіші порівняно з планктонними культурами до впливу різних стресових факторів: лімітації субстратів, зміни рН, окиснення активними формами кисню.

Під час формування біоплівки, що складається з екзополімерних речовин, бактерії отримують додатковий захист від біоцидів, антибіотиків, антитіл, поверхнево активних речовин, бактеріофагів, фагоцитів, ультрафіолетового випромінювання, висушування. Мікроорганізми, які здатні до плівкоутворення, мають додаткові гени та є носіями *плазмід*, які роблять їх стійкими до більшості антибіотиків.

Плазмиди – це ДНК-молекули (ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота) маленьких розмірів, які відокремлюються від клітинних хромосом геномного типу. Вони мають здатність до автономного процесу реплікації. Часто спостерігається процес передачі плазмід від бактерії до бактерії. Плазмиди – це структурні елементи, які є засобом дієвого перенесення генетичної інформації *горизонтальним способом*. В основному плазмиди виявляють у бактеріальних організмах (рис. 5) [10].

Для інфекцій, зумовлених плівкоутворювальними штамами патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, характерні атиповий перебіг, недостатня ефективність антибіотикотерапії та, нерідко, перехід у хронічну форму або носійство. Тому розуміння механізмів утворення, структу-

ри та регуляції життєдіяльності біоплівок допоможуть у вирішенні проблем, які пов'язані зі здоров'ям людини.

Фактори захисту мікробіоценозу піхви [5]:

- зімкнена статевая щілина та волосяний покрив у ділянці лобка та промежини;
- домінування лактобактерій з вираженими протекторними властивостями;
- анатомічна цілісність шийки матки, що дозволяє зберігати високі концентрації факторів місцевого імунітету у густому цервікальному слизі;
- щомісячне «очищення» порожнини матки у результаті менструації.

Фактори ризику розвитку БВ [5]:

- ранній початок статевого життя;
- вільна статевая поведінка;
- характер статевого життя;
- особливості особистої гігієни;
- порушення архітекτονіки зовнішніх статевих органів;
- гострий та хронічний стрес;
- порушення у системі загального та/або місцевого імунітетів;
- гормональні зміни у період статевого дозрівання, під час вагітності, після пологів, абортів;
- нейроендокринні захворювання, гіпотиреоз, цукровий діабет, захворювання травного тракту;
- терапія антибіотиками, цитостатиками, кортикостероїдами, протівірусними препаратами, променева терапія і т. п.;
- застосування внутрішньоматкових спіралей, особливо у жінок, які не народжували;
- неправильне застосування вагінальних таблеток, сперміцидів, діафрагм і тампонів, які адсорбують кров і створюють оптимальні умови для швидкого розмноження патогенних мікроорганізмів і пригнічення захисних механізмів піхви;
- тісна білізна тощо.

Вплив деяких з них, за бажанням жінки, можна зменшити або зовсім усунути.

Провокувальні фактори [11]:

- переривання вагітності;
- внутрішньоматкові процедури;
- пологові травми;
- механічні, хімічні, термічні чинники, які пошкоджують епітелій слизової оболонки піхви (порушення гігієни, часті спринцювання, введення хімічних протизапальних засобів у піхву).

У багатьох країнах світу зростання запальних захворювань є наслідком міграції населення, урбанізації, зміни статевої поведінки, погіршення екологічної ситуації.

Класифікація вагінального біоценозу (за Є. Ф. Кірюю, 2012) [12]

Відповідно до мікроскопічної картини вагінального мазка розрізняють такі стани мікробіоценозу піхви.

1. Нормоценоз – характеризується домінуванням лактобактерій, відсутністю грамнегативної мікрофло-

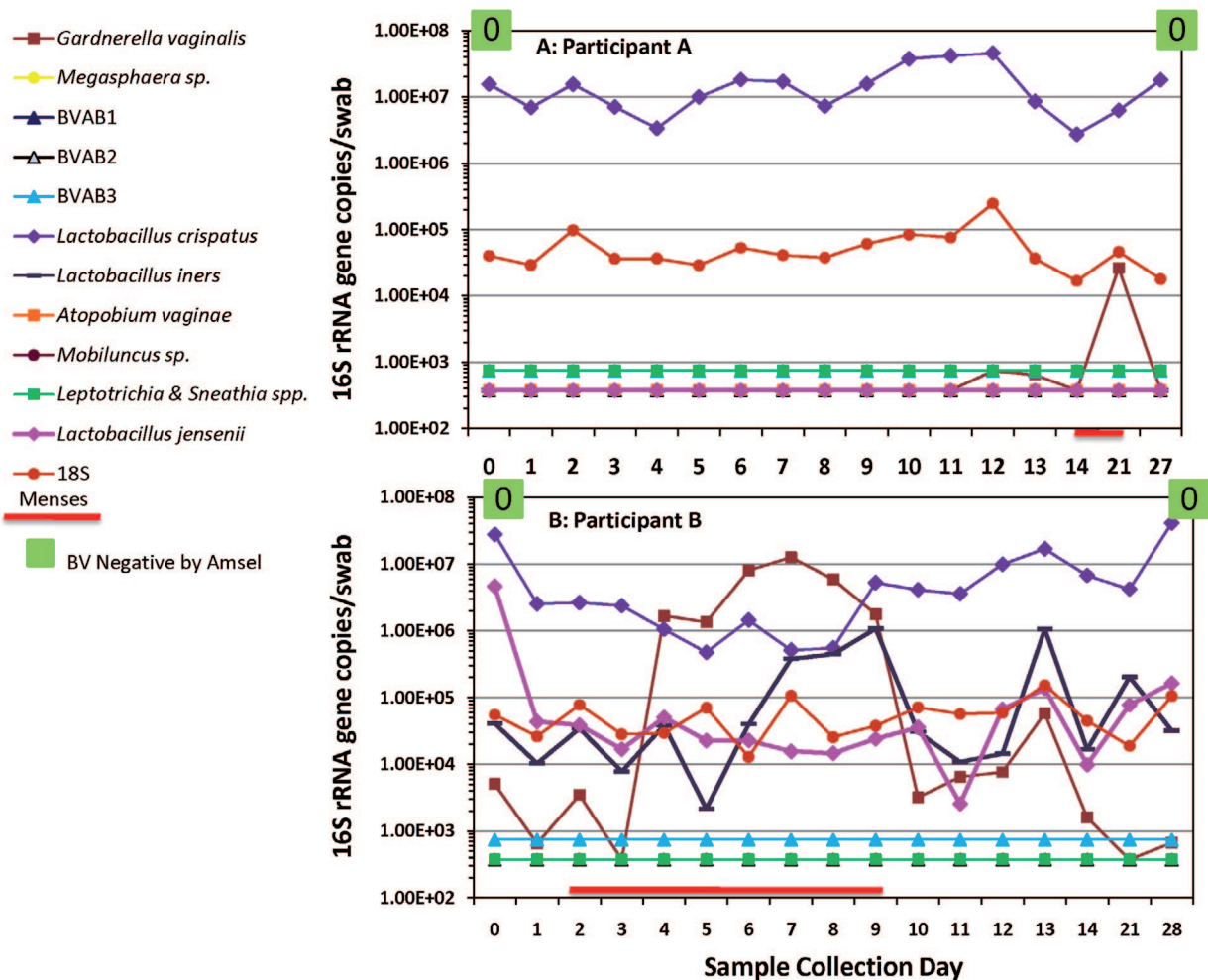


Рис. 4. Зміни біоценозу піхви протягом менструального циклу [18]

ри, спор і міцелію дріжджоподібних грибів, наявності одиничних лейкоцитів і «чистих» епітеліальних клітин. Подібна картина відображає типовий стан нормального біотопу піхви.

2. Проміжний тип – помірна або зменшена кількість лактобактерій, наявність грампозитивних коків, грамнегативних паличок. Виявляють лейкоцити, моноцити, макрофаги, епітеліальні клітини. Є пороговим типом, часто спостерігається у здорових жінок, рідко супроводжується скаргами та клінічними проявами.

3. Дисбіоз піхви, що виражається у незначній кількості або повній відсутності лактобактерій, рясній поліморфній грамнегативній і грампозитивній паличкової та кокової мікрофлорі, наявності «ключових клітин». Кількість лейкоцитів варіабельна, відзначається відсутність або незавершеність фагоцитозу. Відповідає мікробіологічній картині БВ.

4. Вагініт (запальний тип мазка) – полімікробна картина мазка з великою кількістю лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, відзначають виражений фагоцитоз.

Діагноз неспецифічного вагініту встановлюють тільки після виключення найбільш поширених інфекцій, які передаються статевим шляхом.

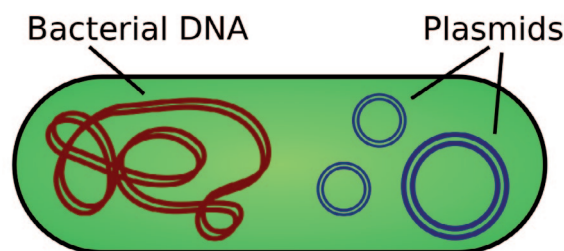


Рис. 5. Будова бактерії, здатної до утворення біоплівки (Адаптовано: <https://www.wikiwand.com/simple/Plasmid>)

Діагностика неспецифічних вульвовагінітів включає чотири основні етапи:

- ✓ **Анамнез:** наявність соматичних захворювань, вживання медикаментозних засобів, особливості статевої поведінки, особистої гігієни, чи не відвідувала пацієнтка екзотичні ендемічні країни, застосовує чи ні контрацептиви, наявність травм та хірургічних втручань тощо.
- ✓ Вимірювання *pH секрету піхви*.
- ✓ Виявлення специфічного неприємного запаху.
- ✓ Дослідження мазків з піхви.

Диференціальна діагностика неспецифічних вагінітів та БВ

Критерій діагностики	Неспецифічний вагініт	Бактеріальний вагіноз
Ідентифікація мікроорганізмів	Corynebacterium spp. Escherichia Enterococcus faecalis Staphylococcus epidermidis Staphylococcus saprophyticus Klebsiella pneumoniae Streptococcus agalactiae Гриби роду Candida	Дисбаланс мікрофлори піхви: загальна кількість бактерій значно зростає, а частка лактобацил значно скорочується Маркери БВ: Atopobium vaginae і Gardnerella vaginalis
Дані цитологічного дослідження	Наявність незрілих базальних та парабазальних клітин свідчить про наявність швидкого оновлення клітин епітелію, що характерне для запального процесу	У цитологічному мазку відсутні незрілі базальні та парабазальні клітини
pH піхви	Зсув у кислий бік	Зсув у лужний бік

На реакцію секрету піхви впливають такі фактори: загальний обмін речовин; характер харчування; запальні захворювання сечостатевої системи; патологічні процеси, що супроводжуються ацидозом або алкалозом крові; кислотність шлунка; функціональна активність каналців нирок.

Відхилення рН піхви у кислий бік свідчить про наявність неспецифічних вагінітів:

- цитолітичного вагініту;
- піхвового лактобациллозу;
- стрептококового вульвовагініту;
- колі-вагініту;
- шигельозного вагініту.

Дуже рідко: туберкульозний вагініт, конділоматозний вагініт, леготрикс-вагініт, амебiaz, стафілококовий вагініт, шистосомоз, емфізематозний вагініт, психосоматичний вагініт [5].

Відхилення рН піхви у лужний бік може свідчити про наявність:

- трихомонозу,
- бактеріального вагінозу,
- десквамативного атрофічного вагініту,
- кишково-піхвових свищів,
- а відсутність лактобацил у мазку також дає змогу у цьому пересвідчитись [5].

У табл. 2 представлено диференціальну діагностику неспецифічних вагінітів та БВ. Очевидно, що реакція вагінального секрету є досить важливим показником, який у сукупності з іншими показниками дозволяє встановити правильний діагноз.

Вплив рН на активність антибіотиків

Установлено, що існує безліч факторів, що впливають на ефективність антибіотиків при різноманітних інфекціях, і рН є одним з таких факторів.

У ході дослідження *in vitro* була вивчена активність 24 антимікробних препаратів проти 6 основних видів патогенів за різних значень рН (від 5 до 8):

- *Escherichia coli* (80–85%),
- *Klebsiella pneumoniae*,
- *Proteus mirabilis*,
- *Enterococcus faecalis*,

- *Staphylococcus saprophyticus* (5–10%),
- *Staphylococcus epidermidis*.

Для оцінювання активності антибіотиків використовували стандартний диско-дифузійний метод і метод серійних мікророзведень [13].

У результаті для 18 з 24 вивчених антибіотиків показник рН відігравав значну роль у загальній активності препарату. Хоча у більшості тестованих препаратів відзначали подібну активність щодо більшості або майже всіх патогенів, кілька антибіотиків мали рН-залежну активність проти певних збудників (табл. 3).

Бактеріальні вагінози

Особливе місце серед вагінальних інфекцій посідають БВ – незапальні ураження піхви, які виникають внаслідок дисбалансу мікрофлори цього біотопу та спричинені посиленням росту переважно облігатно-анаеробних бактерій. Збільшення кількості аеробних і анаеробних бактерій із переважанням останніх пояснює назву «бактеріальний», а відсутність лейкоцитів – «вагіноз» [14].

Частка БВ серед усіх вульвовагінальних інфекцій, за даними різних авторів, становить від 4% до 80% [14–16]. Наприклад, у США поширеність БВ становить 29%, що вважають проміжним рівнем захворюваності на БВ, а в Європі відзначають низький рівень захворюваності на БВ – < 20% [17].

Таблиця 3

Активність антибіотиків залежно від рН середовища (*in vitro*)

Кисла реакція (рН < 7)	Лужна реакція (рН > 7)	Не залежали від рН
Тетрацикліни, нітрофурантоїн та більшість бета-лактамів: пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми і монобактами	Фторхінолони, ко-тримоксазол, аміноглікозиди і макроліди	Сульфаметоксазол, оксацилін, амоксицилін, клавуланова кислота, ванкоміцин, іміпенем і кліндаміцин

Питома вага даного захворювання залежить від етнічних особливостей, екологічних факторів, а також контингенту жінок:

- 10–30% – серед вагітних;
- 17–19% – у групах планування сім'ї;
- 24–40% – серед хворих на ЗПСШ;
- 61–87% – у пацієнок з патологічними виділеннями зі статевих шляхів;
- 62% – у мешканок територій з підвищеним радіаційним фоном [14].

У половини жінок перебіг БВ безсимптомний, у зв'язку з чим визначити його справжню частоту практично неможливо. Але загалом в амбулаторній гінекологічній практиці частота його виявлення коливається у межах 15–19% за даними різних авторів [8, 14, 18].

Поширеність БВ дійсно висока: згідно з даними офіційної статистики її оцінюють у 10–35% серед всіх пацієнок з патологічними вагінальними виділеннями. Більш того, у популяції під час повноцінного обстеження за критеріями Amsel це захворювання можна виявити у кожній четвертій жінки [14, 19].

Мета-аналіз показав підвищення в 1,5 рази відносного ризику реалізації ВПЛ-інфекції (ВПЛ – вірус папіломи людини) у жінок з БВ, а отже, розвитку неоплазії шийки матки [20].

БВ пов'язаний зі значно підвищеними показниками інфікування вірусом простого герпесу, вірусом імунодефіциту людини, папіломавірусом та передачею патогенів, що викликають сифіліс, шанкрод, гонорея, трихомоніаз і хламідіоз [16, 21–24]. Найбільш часто ураження шийки матки спостерігаються у жінок з поєднаною інфекцією нижнього відділу генітального тракту.

Так, у 2018 р. на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (нині – Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України) було проведено клінічне дослідження з метою порівняльного аналізу ефективності місцевих та системних антимікотичних препаратів у схемах лікування кандидозного вульвовагініту у поєднанні з дисплазією шийки матки, спричиненою папіломавірусною інфекцією, у жінок на етапах прегравідарної підготовки [25]. У результаті проведеного дослідження було з'ясовано таке:

- симптоми кандидозного вульвовагініту практично зникають через 72 год після початку лікування як місцевими, так і системними антимікотичними препаратами;
- місцева терапія приводить до більш швидкого зникнення симптомів захворювання порівняно з системною терапією;
- рецидиви захворювання через 3 та 6 міс після терапії препаратом системної дії виникають достовірно рідше, ніж після місцевого лікування;
- повна елімінація ВПЛ підтверджена клінічно та лабораторно через 6 міс після лікування препаратом системної дії у 58,0 % пацієнок [25].

Дисбаланс лактобактерій та надмірне зростання рівня представників умовно-патогенної мікрофлори спостерігається у всіх жінок з інтраепітеліальними ураженнями шийки матки.

Бактеріальний вагіноз підвищує сприйнятливості до інфекцій, що передаються статевим шляхом, і негативно впливає на репродуктивне здоров'я жінок.

Наслідки БВ, пов'язані з вагітністю

Стан вагінального мікробіому впливає на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та на здоров'я матері та дитини [3, 26].

Порушення біоценозу піхви виявляють у 37–42,4% вагітних [26].

При цьому важливо, що БВ і бактеріальний вагініт можуть бути причиною різних порушень перебігу вагітності:

- передчасного переривання вагітності;
- передчасного розриву плодових оболонок;
- плацентарної дисфункції;
- значного підвищення ризику травм промежини під час пологів [27].

Основні наслідки БВ під час вагітності [28]:

- БВ збільшує ризик передчасного переривання вагітності *більш ніж у 2 рази*;
- на термінах до 20 тиж – *більш ніж у 4 рази*;
- на термінах 20–37 тиж – *на 53%*.

Під час вагітності БВ підвищує ризик передчасних пологів, пізнього викидня, внутрішньоутробної смерті плода, передчасного розриву плодових оболонок, інфекцій амніотичної рідини, хоріоамніоніту, післяабортних і післяпологових інфекцій у цих жінок [27–30].

Ймовірність післяпологових інфекційно-запальних ускладнень вдвічі зростає після агресивної антибіотикотерапії. Без медикаментозних втручань даний показник не перевищує середній для популяції [29, 30].

Сучасні уявлення про патогенез БВ

За однією із сучасних теорій патогенезу БВ на основі проспективного дослідження було з'ясовано наступне. Існує потенційний синергетичний зв'язок між *G. vaginalis*, *P. bivia*, *A. vaginae* [31–34]. Після статевого контакту з наявністю вірулентних штампів *G. vaginalis* ці штами витісняють вагінальні лактобактерії та починають утворювати біоплівку на вагінальному епітелії [35, 36].

Згодом відбувається протеоліз *G. vaginalis*, який сприяє росту *P. bivia*. Ця бактерія виробляє продукт аміаку, який своєю чергою сприяє зростанню *G. vaginalis* і розвитку біоплівки [33, 34]. Потім ці дві бактерії виробляють сіалідазу, яка руйнує біоплівку, і *P. bivia* може, отже, руйнувати шар муцину вагінального епітелію [34, 37]. Після втрати захисного шару слизу відбувається посилення адгезії інших бактерій, асоційованих з БВ, включаючи *A. vaginae*, до полімікробної біоплівки [38]. Роль інших бактерій залишається невідомою [33].

Діагностика БВ

Довгий час основним методом клінічної діагностики БВ залишався метод Амселя (Amsel), який включав вивчення чотирьох критеріїв, а саме:

- 1) біло-сірі вагінальні виділення з неприємним запахом («тухлої риби»);
- 2) рН піхви більше 4,5;

- 3) поява специфічного запаху аміаку при додаванні у пробірку з 10% розчином калію гідроксиду виділень з піхви;
- 4) виявлення «ключових клітин» при мікроскопії мазка виділень із піхви.

Наявність трьох із чотирьох критеріїв дозволяє встановити діагноз БВ.

Недоліками методу є суб'єктивність та відсутність можливості мікроскопії нативного препарату.

Крім того, до клінічних методів належать швидкі експрес-тести, а саме – вимірювання рН та визначення триметиламіну (FemExam), гумова рукавичка для вимірювання рН, дослідження на триметиламін («електронний ніс»), вимірювання сіалідазної активності (BVBlue) та пролін-амінопептидазної активності (Pip Activity TestCard). На практиці експрес-тести широко не використовують через недостатньо високу чутливість та/або специфічність [19].

Хоча сьогодні **метод Ньюджента** вважається «золотим стандартом» у діагностиці БВ, поряд з суттєвими перевагами (високі чутливість, специфічність та ступінь стандартизації) він має низку недоліків: трудомісткість та наявність «проміжного» стану мікробіоценозу; ідентифікація морфотипів є суб'єктивною і залежить від технічного оснащення та кваліфікації спеціаліста [39, 40].

Бали Ньюджента засновані на результатах мікроскопії мазка, забарвленого за Грамом, з оцінкою співвідношення різних морфотипів. Метод включає виявлення трьох бактеріальних морфотипів: грампозитивні палички (морфотип *Lactobacillus*), невеликі грамнегативні та грамваріабельні коки та коккобацили (морфотип *Gardnerella*) та грамнегативні чи грамваріабельні зігнуті палички (морфотип *Mobiluncus*) (табл. 4).

На сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує оцінювати вагінальний мікробіом за **критеріями Hay-Ison** [41, 42].

Значення критеріїв Hay-Ison також засновані на результатах мікроскопії мазка, забарвленого за Грамом, але дозволяють повніше відобразити стан вагінальної флори, ніж бали Ньюджента, оскільки описують не тільки морфотипи бактерій, асоційованих з БВ, але й інші можливі варіанти порушень мікрофлори піхви [41,43].

Відповідь визначають як ступінь порушення мікрофлори від 0 до 4.

Рівень 0 – епітеліальні клітини, бактерії відсутні.

Таблиця 4

Система підрахунку балів за Ньюджентом

Бали	Морфотип <i>Lactobacillus</i>	Морфотип <i>Gardnerella</i>	Морфотип <i>Mobiluncus</i>
0	Більше 30	0	0
1	5-30	Менше 1	1-5
2	1-4	1-4	Більше 5
3	Менше 1	5-30	
4	0	Більше 30	

Примітка. Відповідь у балах від 0 до 10; 0-3 бали – нормальний стан біоценозу піхви; 4-6 балів – проміжний стан; понад 6 балів – БВ.

Свідчить про нещодавно проведений курс антибіотикотерапії.

Рівень I (Норма) – нормальна вагінальна мікрофлора (домінує морфотип *Lactobacillus*).

Рівень II (Проміжний стан) – змішана бактеріальна флора; наявність лактобацил спільно з морфотипом *Gardnerella vaginalis* та/або *Mobiluncus*.

Рівень III (Бактеріальний вагіноз) – домінує морфотип *Gardnerella vaginalis* та/або *Mobiluncus*; мала кількість чи повна відсутність лактобацил.

Рівень IV – грампозитивні коки; лактобацили не визначено.

Рівень 0, I, IV виявляють у жінок без БВ. Рівень II – проміжний, відсутній у критеріях Амсея. Рівень III відповідає діагнозу БВ за критеріями Амсея [19].

Культуральний метод практично не використовують через складність культивування анаеробних мікроорганізмів, оскільки асоційовані з БВ мікроорганізми – це компоненти нормальної мікрофлори піхви.

Метод аналізу нуклеїнових кислот (метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі якісний та кількісний) для діагностики БВ, а саме *Atopobium vaginae*, *BVAB2*, *Gardnerella vaginalis*, *Leptotrichia/Sneathia* spp., *Megasphaera* spp., і *Mobiluncus* spp., широко використовують у сучасній медичній практиці [37, 42].

Сучасні нанотехнології дозволяють застосовувати для діагностики БВ новий тест, заснований на імунодетекції, який спрямований на сіалідазу [44].

Лікування вагінальних інфекцій

Ураховуючи, що клінічне одужання відповідає зникненню всіх симптомів захворювання, лікування вагінальних інфекцій має бути комплексним, індивідуальним та зосередженим у першу чергу на припиненні проліферації патогенних мікроорганізмів та відновленні нормальної вагінальної мікрофлори. Тому клінічне лікування включає два основних етапи:

- перший – антисептична терапія (використання антибіотиків широкого спектра дії місцево та/або системно),
- другий – відновлення власного вагінального мікробіому.

Часто ці два етапи терапії проводять одночасно. Також важливе значення має корекція рН вагінального секрету.

Можливі шляхи корекції дисбіозів піхви:

- усунення екзогенних і ендогенних причин дисбіозу;
- створення оптимального рН-середовища;
- корекція ендогенної мікробіоти;
- антибактеріальні засоби, за необхідності, а також антимікотичні препарати, антипротозойні засоби, бактеріофаги;
- пре- і пробіотики.

Основні принципи лікування вагінальних інфекцій

- У медичній практиці існує три основних підходи ведення жінок із патологічними вагінальними виділеннями: клінічний, лабораторний, синдромний. *Синдромний підхід* передбачає встановлення діагнозу та призначення лікування з одночасним забором матеріалу для лабораторних досліджень

з метою підтвердження та/або уточнення діагнозу та подальшого контролю лікування

- Лікування має бути етіопатогенетичним
- Застосування препаратів місцевої та системної дії
- Усунення факторів, які знижують імунітет організму
- Одночасне лікування статевого партнера жінки необхідне за наявності рецидивів вагінальних інфекцій
- Утримання від статевого життя на період лікування
- Урахування індивідуальних особливостей (вік, ступінь тяжкості процесу, супутня патологія, алергологічний анамнез тощо)
- Відновлення власної мікрофлори організму.

Доцільно обговорення переваг для лікування вагінальних інфекцій препаратами місцевої та системної дії.

Якщо препарати місцевої дії мають переважне значення для терапії мікст-інфекцій піхви або у разі, коли діагноз невідомий чи не встановлений, то препарати системної дії використовують для лікування специфічних інфекцій, а також як антибіотики широкого спектра дії. Місцеві препарати сприяють досягненню максимальної концентрації антибіотика (у 10–30 разів вище, ніж при пероральному вживанні) саме у місці найбільшого накопичення патогенів з можливістю впливати на біоплівки. З іншого боку, препарати системної дії мають переважне значення для терапії всіх уражених біотопів в організмі [10].

Якщо низька ймовірність розвитку резистентності мікроорганізмів за використання місцевої терапії досягається за рахунок створення максимальної концентрації антисептичного препарату у піхві, то системна терапія зберігає низьку ймовірність розвитку резистентності мікроорганізмів за рахунок мінімальних доз препарату і тривалості лікування, особливо за наявності гострих форм захворювання. Крім того, місцеві препарати застосовують, коли протипоказана або має обмеження системна антибактеріальна терапія. А системні препарати мають переважне значення для лікування рекурентних форм вагінальних інфекцій.

Вимоги до антисептичних препаратів:

- висока протимікробна активність;
- широкий спектр дії стосовно різних форм мікроорганізмів;

- нетоксичність для людини;
- достатні швидкість настання ефекту і тривалість антимікробної дії;
- оптимальні розчинність і поверхнева активність;
- ефективність за наявності органічних речовин;
- доступна ціна;
- можливість впливати на біоплівки.

Щоб знищити біоплівки, асоційовані з БВ, проводять дослідження для вивчення ролі нових агентів, таких, як ДНК-ази, ретроцикліни, антисептики та сполуки рослинного походження для лікування БВ [45]. У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що застосування підкислювачів, таких, як вітамін С, або буферних агентів (полікарбофіл або борна кислота) у поєднанні з нітроїмідазолним антибіотиком зменшує виникнення рецидиву БВ потенційно шляхом руйнування вагінальної біоплівки [45].

Препаратами першої лінії для лікування вагінальних дисбіозів є місцеві комплексні препарати широкого спектра дії. Але слід пам'ятати, що тривале безконтрольне вживання антибіотиків, кортикостероїдів, гормональних контрацептивів призводить до виникнення імунodefіциту, збільшення поширеності грибів роду *Candida non-Albicans* та підвищення частоти рецидивів.

Другий етап лікування вагінальних дисбіозів – це відновлення власного мікробіоценозу піхви, основою якого може стати модифікація дієти (мінімум жирів та легкозасвоюваних вуглеводів, багато клітковини та кисломолочних продуктів), а також використання сучасних ефективних пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків тощо.

Новий терапевтичний підхід, який модулює вагінальну мікробіоту, включає трансплантацію фекальної мікробіоти у лікуванні різних кишкових розладів і захворювань, а саме – рецидивна інфекція *Clostridium difficile*, псевдомембранозний коліт, запальне захворювання кишечника і синдром подразненого кишечника [46].

Отже, усвідомлення сучасних концепцій щодо мікробіому піхви, процесів його розвитку, мінливості у часі та відповідно до різних факторів, розуміння та широке практичне запровадження ефективних методів діагностики, лікування і профілактики вагінальних дисбіозів допоможуть широкому колу лікарів у вирішенні проблем, пов'язаних зі здоров'ям жінок.

Інформація про авторів

Горбунова Ольга Володимирівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; тел.: (050) 352-93-98. *E-mail: olga2202@ukr.net, gorbunova.olga2202@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7323-5546

Зарічанська Христина Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; м. Київ

ORCID: 0000-0003-0357-3261

Щербінська Олена Станіславівна – д-р мед. наук, доц., проф., кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5401-7110

Нецкар Ірина Петрівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0003-4162-7179

Ярова Ірина Валеріївна – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 352-93-98. *E-mail: olga2202@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-9164-2935

Information about the authors

Gorbunova Olga V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv; tel: (050) 352-93-98. E-mail: olga2202@ukr.net, gorbunova.olga2202@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7323-5546

Zarichanska Khrystyna V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine

ORCID: 0000-0003-0357-3261

Shcherbinska Olena S. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 507-27-27. E-mail: 703alena@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5401-7110

Netskar Iryna P. – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0003-4162-7179

Iarova Iryna V. – MD, PhD-student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 352-93-98. E-mail: olga2202@ukr.net

ORCID: 0000-0002-9164-2935

ПОСИЛАННЯ

- Bardova KO. Possible ways of correcting disorders in non-specific vulvovaginitis. *Clin Immunol. Allergol. Infectol.* 2016;7(96):23-6.
- Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas.* 2016;91:42-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015.
- Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth and Infancy. *Front Microbiol.* 2016;7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031.
- Gorbunova OV, Voronenko YuV, Shekera OG. Current issues of gynecology in the practice of a family doctor. Study guide for intern doctors and doctors – trainees of institutions (faculties) of post-graduate education. Kyiv; 2020. 256 p.
- Vdovichenko YP, Gorbunova OV, Shkiryak-Nyzhnyk ZA, Zhilka NYa, Zarichanska HV, Ishchenko IV, et al. Modern approaches to the management of patients with bacterial vaginosis. *Methodological recommendations.* Kyiv; 2018. 30 p.
- McMillan A, Dell M, Zellar MP, Cribby S, Martz S, Hong E, et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;86(1):58-64. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
- Ma B, Fomey LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157.
- Abou Chacra L, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11:672429. doi: 10.3389/fcimb.2021.672429.
- Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ, et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology (Reading).* 2014;160(Pt 10):2272-82. doi: 10.1099/mic.0.081034-0.
- Belousov YuB, Shatunov SM. Resistance of clinical strains of coagulase negative staphylococci. *Klin Pharmacol Therap.* 1994;(3):58-61.
- Harwich MD, Harwich MD Jr, Alves JM, Buck GA, Strauss JF 3rd, Patterson JL, et al. Drawing the line between commensal and pathogenic *Gardnerella vaginalis* through genome analysis and virulence studies. *BMC Genomics.* 2010;11:375. doi: 10.1186/1471-2164-11-375.
- Kumar N, Behera B, Sagiri SS, Pal K, Ray SS, Roy S. Bacterial vaginosis: Etiology and modalities of treatment – A brief note. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(4):496-503. doi: 10.4103/0975-7406.90102.
- Castro J, França A, Bradwell KR, Serrano MG, Jefferson KK, Cerca N. Comparative transcriptomic analysis of *Gardnerella vaginalis* biofilms vs. planktonic cultures using RNA-seq. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2017;3:3. doi: 10.1038/s41522-017-0012-7.
- Boyko GB. Bacterial vaginosis: a modern view of the problem. *Ukr Med J.* 2012;5(91):91-3.
- Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):223-38. doi: 10.1128/CMR.00075-15.
- Bitew A, Abebaw Y, Bekele D, Mihret A. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors among Women Complaining of Genital Tract Infection. *Int J Microbiol.* 2017;2017:4919404. doi: 10.1155/2017/4919404.
- Kenyon CR, Osbak K. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(6):448-54. doi: 10.1097/GCO.0000000000000112.
- Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, et al. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2010;5(4):e10197. doi: 10.1371/journal.pone.0010197.
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific Vaginitis: Diagnostic Criteria and Microbial and Epidemiologic Associations. *Am J Med.* 1983;74(1):14-225. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
- Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Boreire C, De Sutter P, Temmerman M, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011; 11:10. doi: 10.1186/1471-2334-11-10.
- Nardis C, Mosca L, Mastromarino P. Vaginal Microbiota and Viral Sexually Transmitted Diseases. *Ann Ig.* 2013;25(5):443-56. doi: 10.7416/ai.2013.1946.
- McClelland RS, Lingappa JR, Srinivasan S, Kinuthia J, John-Stewart GC, Jaoko W, et al. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(5):554-64. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30058-6.
- Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(11):2215-19. doi: 10.1007/s10096-017-3048-y.
- Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis.* 2014;210(11):1723-33. doi: 10.1093/infdis/jiu330.
- Gorbunova OV, Zarichanska KhV, et al. Treatment of women with vaginal candidiasis on the background of human papillomavirus infection: comparative aspects. *East Eur Scie J.* 2019;5(45):4-11.
- Liu G-J, Wang B, Zhang Y, Xing G-W, Yang X, Wang S. A Tetraivalent Sialic Acid-Coated Tetraphenylethene Luminescence with Aggregation-Induced Emission Characteristics: Design, Synthesis and Application for Sialidase Activity Assay, High-Throughput Screening of Sialidase Inhibitors and Diagnosis of Bacterial Va. *Chem Commun.* 2018;54(76):10691-945. doi: 10.1039/C8CC06300A.
- Wilson BA, Thomas SM, Ho M. The Human Vaginal Microbiome, in *Metagenomics of the Human Body.* New York: Springer; 2011, p. 91-115.
- Nelson TM, Borgogna JC, Michalek RD, Roberts DW, Rath JM, Glover ED, et al. Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. *Sci Rep.* 2018;8(1):852. doi: 10.1038/s41598-017-14943-3.
- Kairys N, Garg M. Bacterial Vaginosis [Internet]. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub/boo ks/NB K459216/>.
- Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med.* 2018;16(1):9. doi: 10.1186/s12916-017-0999-x.
- Alves P, Castro J, Sousa C, Cereija TB, Cerca N. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using an in vitro biofilm formation model. *J Infect Dis.* 2014;210(4):593-6. doi: 10.1093/infdis/jiu131.
- Schellenberg JJ, Paramel Jayaprakash T, Withana Gamage N, Patterson MH, Vaneechoutte M, Hill JE. *Gardnerella vaginalis* Subgroups Defined by cpn60 Sequencing and Sialidase Activity in Isolates from Canada, Belgium and Kenya. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146510. doi: 10.1371/journal.pone.0146510.
- Muzny CA, Blanchard E, Taylor CM, Aaron KJ, Talluri R, Griswold ME, et al. Identification of Key Bacteria Involved in the Induction of Incident Bacterial Vaginosis: A Prospective Study. *J Infect Dis.* 2018;218(6):966-78. doi: 10.1093/infdis/jiy243.

34. Gilbert NM, Lewis WG, Li G, Sojka DK, Lubin JB, Lewis AL. Gardnerella vaginalis and Prevotella bivia Trigger Distinct and Overlapping Phenotypes in a Mouse Model of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2019;220(7):1099-108. doi: 10.1093/infdis/jiy704.
35. Machado A, Cerca N. Influence of Biofilm Formation by Gardnerella vaginalis and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2015;212(12):1856-61. doi: 10.1093/infdis/jiv338.
36. Beebout CJ, Eberly AR, Werby SH, Reasoner SA, Brannon JR, De S, et al. Respiratory Heterogeneity Shapes Biofilm Formation and Host Colonization in Uropathogenic Escherichia coli. *mBio.* 2019;10(2):e02400-18. doi: 10.1128/mBio.02400-18.
37. Briselden AM, Moncla BJ, Stevens CE, Hillier SL. Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. *J Clin Microbiol.* 1992;30(3):663-6. doi: 10.1128/jcm.30.3.663-666.1992.
38. Hardy L, Jespers V, Abdellati S, De Baetselier I, Mwambarangwe L, Musengamana V, et al. A fruitful alliance: the synergy between Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect.* 2016;92(7):487-91. doi: 10.1136/sextrans-2015-052475.
39. Antonucci F, Mirandola W, Fontana C, Fontana C. Comparison Between Nugent's and Hay/Ison Scoring Criteria for the Diagnosis of Bacterial Vaginosis in WASP Prepared Vaginal Samples. *Clin. Investig. (Lond.).* 2017;7:89-93. doi: 10.4172/Clinical-Investigation.1000116.
40. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29(2):297-301. doi: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991.
41. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258-72. doi: 10.1177/0956462418785451.
42. World Health Organization. Guidelines for the Management of Symptomatic Sexually Transmitted Infections. Geneva: WHO; 2021. 216 p.
43. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect.* 2002;78(6):413-5. doi: 10.1136/sti.78.6.413.
44. Rodríguez-Nava C, Cortés-Sarabia K, Avila-Huerta MD, Ortiz-Riaño EJ, Estrada-Moreno AK, Alarcón-Romero LDC, et al. Nanophotonic Sialidase Immunoassay for Bacterial Vaginosis Diagnosis. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2021;4(1):365-71. doi: 10.1021/acspstsci.0c00211.
45. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martínez-de-Oliveira J, Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. *Front Microbiol.* 2016;6:1528. doi: 10.3389/fmicb.2015.01528.
46. DeLong K, Bensouda S, Zulficar F, Zierden HC, Hoang TM, Abraham AG, et al. Conceptual Design of a Universal Donor Screening Approach for Vaginal Microbiota Transplant. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:306. doi: 10.3389/fcimb.2019.00306.

Стаття надійшла до редакції 19.06.2023. – Дата першого рішення 29.06.2023. – Стаття подана до друку 21.07.2023