

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ**

На правах рукопису

Краснонос Катерина Миколаївна

УДК: 618.1-002-02-008.8-07-06:618.3(043.3)

"Вплив бактеріального вагінозу на перебіг вагітності"

14.01.01 - акушерство і гінекологія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник

Доктор медичних наук, професор

Бойко В. І.

Суми - 2017

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень_____	3
Вступ_____	4
Розділ 1. Огляд літератури	
Поняття про мікробіоценоз піхви у нормі і при патології__	5
Бактеріальний вагіноз, як окрема нозологічна форма_____	18
Історія вивчення бактеріального вагінозу_____	19
Епідеміологія бактеріального вагінозу та його місце серед	
Інфекцій піхви_____	22
Сучасне розуміння етіопатогенезу бактеріального вагінозу_	25
Клініка та діагностика бактеріального вагінозу_____	35
Бактеріальний вагіноз і вагітність_____	53
Сучасний погляд в лікуванні бактеріального вагінозу у	
Вагітних_____	58
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження_____	65
Розділ 3. Результати власних досліджень_____	66
Висновки_____	76
Практичні рекомендації_____	77
Список використаної літератури_____	78

Використані скорочення

АсАТ - аспартатамінотрансфераза

АТ - амінотест

БВ - бактеріальний вагіноз

ІПіН - інфікування плода і новонародженого

КК - "ключові клітини"

КУО - колонієутворююча одиниця

ЛБ - лактобактерії

ЛДГ- лактатдегідрогеназа

МВ - мимовільний викидень

ІІВ - невиношування вагітності

ОАБ - облігатно-анаеробні бактерії

ПП - передчасні пологи

ФАБ - факультативно-анаеробні бактерії

АлАт – аланінамінотрансфераза

НП – нормоценоз ґрунту

ВСТУП

Актуальність теми

Захворювання сечостатевих органів, спричинені патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами, що призводять до дисбіозу сечостатевих органів, залишаються нагальною проблемою сучасних дерматовенерології, гінекології та урології. Значною мірою вони пов'язані з певними труднощами діагностики, резистентністю до лікування, надзвичайно високою поширеністю та можливістю розвитку тяжких ускладнень, особливо тих, що впливають на репродуктивну функцію людини.

Ускладнення, пов'язані з бактеріальним вагінозом, включають хронічні запальні процеси внутрішніх статевих органів, розвиток спайкових процесів органів малого тазу, неплідність, самовільне переривання вагітності на різних термінах, крім того, збудники БВ можуть впливати на розвиток злоякісних пухлин.

Мета роботи:

Визначити основні скарги пацієнток при даній проблемі. Визначити найбільш часті форми дисбіотичних станів, збудників та їх вплив на перебіг вагітності. Визначити частоту зустрічальності дисбіотичних станів у структурі акушерської патології. Провести аналіз залежності розвитку дисбіозів від терміну вагітності.

А також оцінити клінічний перебіг вагітності в жінок із бактеріальним вагінозом.

Задачі дослідження:

На підставі проведеного аналізу, дати висновок про частоту зустрічаємості дисбіотичних станів у вагітних з різним терміном вагітності. Дослідити структуру ускладнень викликаних бактеріальним вагінозом. Вивчити світовий досвід у лікуванні даної патології.

Об'єкт дослідження :

Вагітні жінки з різним терміном вагітності, що мають скарги, та клінічні ознаки бактеріального вагінозу.

РОЗДІЛ I

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1. Поняття про мікробіоценоз піхви у нормі і при патології

Нормальна мікрофлора піхви являє собою динамічну мікросистему великої кількості різноманітних видів бактерій, життєдіяльність яких багато в чому залежить від їх здатності до адгезії на клітини вагінального епітелію і можливості конкуренції між собою за місця існування та продукти харчування.

Оскільки БВ є дисбактеріозом вагінального біотопу, то розглядати етіопатогенез БВ не можливо без знань про мікроекосистему піхви в нормі.

Поняття мікроекосистеми може бути тлумачено, як екологічна ніша зі всіма необхідними їй загальнобіологічними властивостями. Мікроекосистема включає в себе: особливості анатомічної будови органа з локальним кровообігом, лімфовідтоком і іннервацією; гістологічну структуру перш за все слизової оболонки піхви; біологічні і біохімічні властивості піхвової рідини, мікрофлору піхви і її метаболіти. Таким чином, піхва, піхвова мікрофлора і піхвове середовище, утворюють гармонійну екосистему. Піхва – це динамічна екосистема, стерильна при народженні, яка починає колонізуватися упродовж декількох днів переважно грампозитивною мікрофлорою, яка складається з анаеробних бактерій, стрептококів, дифтероїдів. рН піхви до початку менструацій близький до нейтрального – 7,0.

У просвіті піхви у нормі щодобово накопичується 0,5-2 мл рідини, що представляє собою секрет цервікальних залоз, ендометрію і ендосальпінкса, а також трансудат кровоносних і лімфатичних судин.

Враховуючи, що піхвовий вміст на 98% складається з рідинного компоненту найбільш правильним буде називати його піхвовою рідиною. Піхвова рідина складається з рідинного і клітинного компонентів. Рідинний компонент включає в себе серозний трансудат, секрет залоз слизової оболонки каналу шийки матки і бартолінієвих залоз. У склад клітинного компоненту входять лейкоцити і клітини зрущеного епітелію. Різноманітний і хімічний склад піхвової рідини – вода, неорганічні солі, муцин, білки, вуглеводи, жирні кислоти, сечовина, лізоцим. Переважаючими компонентами білків є альбуміни і імуноглобуліни. Піхвова рідина містить метаболіти зв'язані

з білковим, вуглеводним, ліпідним, водно-електролітним і мінеральним обмінами, які представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

**Біохімічні показники піхвової рідини у здорових жінок
(Кіра Є. Ф., 1995)**

Показник	Норма
Маса піхвового вмісту (г/добу)	$1,3 \pm 0,09$
pH (од.)	$3,97 \pm 0,05$
Осмолярність (мосмоль/л)	$301,02 \pm 7,83$
Аміновий тест (од.)	$0,22 \pm 0,11$
Перекис водню (мкмоль/л)	$232,51 \pm 21,14$
Сечовина (ммоль/л)	$22,47 \pm 1,82$
Загальний білок (г/л)	$1,88 \pm 0,06$
Глюкоза (ммоль/л)	$4,34 \pm 0,56$
Молочна кислота (мкмоль/л)	$4,88 \pm 0,005$
Піровиноградна кислота (мкмоль/л)	$0,17 \pm 0,005$
Холестерин (ммоль/л)	$6,95 \pm 0,57$
Тригліцериди (ммоль/л)	$5,43 \pm 0,32$
АлАТ (од./л)	$4,40 \pm 0,99$
АсАТ (од./л)	$67,34 \pm 13,57$
Амілаза (од./л)	$59,48 \pm 11,94$
ЛДГ (од./л)	$133,36 \pm 26,82$
Лужна фосфатаза (од./л)	$89,87 \pm 31,59$
Креатинкіназа (од./л)	$27,66 \pm 9,27$
Залізо (мкмоль/л)	$388,59 \pm 32,58$
Мідь (мкмоль/л)	$26,64 \pm 5,03$
Магній (ммоль/л)	$0,34 \pm 0,02$
Кальцій (ммоль/л)	$9,35 \pm 0,53$
Натрій (мкмоль/л)	$93,36 \pm 3,71$
Калій (ммоль/л)	$31,26 \pm 2,32$
Хлориди (ммоль/л)	$92,38 \pm 3,38$
Фосфати (ммоль/л)	$6,22 \pm 0,69$

При електрофорезі піхвових білків визначаються альбумін, альфа-1-антитрипсин, альфа-2-гаптоглобін, альфа-2-макроглобулін, бета-ліпопротеїди, орозомукоїд, церулоплазмін, а також імуноглобуліни А, G, М, лактоферин, трансферин. Лактоферин і трансфери обмежують доступність заліза бактеріям, зв'язуючи цей мікроелемент. Встановлено, що залізо, зв'язане з лактоферином, може відігравати певну роль в генерації активних форм кисню ацидофільною мікрофлорою піхви. За даними Кіра Є. Ф., при БВ спостерігається 30-кратне підвищення вмісту трансферину у піхвовій рідині. Альфа-2-гаптоглобін, альфа-2-макроглобулін, бета-ліпопротеїди, орозомукоїд, імуноглобулін М ймовірно продукуються залозами ендометрію, оскільки ці білки не виявлено у жінок, яких проведено гістеректомія.

Сечовина і глюкоза у піхвовій рідині є одночасно живильними субстратами для мікроорганізмів, але вони також виступають і як осмотично активні речовини, визначаючи водно-електролітний баланс. При зниженні концентрації цих речовин, як регулюючий фактор спостерігається компенсаторне підвищення концентрації іонів Na^+ , що призводить до затримки води.

У піхвовій рідині визначено 13 амінокислот: аланін, аргінін, аспарагінова кислота, гліцин, гістидин, лейцин, ізолейцин, пролін, серин, таурин, треонин, триптофан і валін.

У склад піхвової рідини входять мікроорганізми, які з одного боку визначають склад піхвової рідини, а з другого їх життєзабезпечення багато у чому залежить від її біохімічного складу.

Мікроорганізми у свою чергу здатні регулювати вагінальні середовище. Під дію різних зовнішніх подразників, які призводять до зміни фізичних і хімічних характеристик вагінального середовища (рН, температури, гідратації, кисневого потенціалу, рівня гормонів, кількості живильних субстратів і таке інше), в цій екосистемі може відбуватися порушення гармонії, які виявляють значний вплив на кількісний і якісний склад мікрофлори піхви. При зникненні цих подразників піхвова мікрофлора, як правило, нормалізується. Таким чином, піхвова мікрофлора представляє собою не статичну, а динамічну популяцію, у якій рівні виявляємих типів мікроорганізмів коливаються в межах змін умов в ніші їх існування.

Вагінальна мікрофлора включає в себе, як мікроорганізми формуючі нормальну мікрофлору, так і випадково занесені з навколишнього середовища непатогенні, умовно-патогенні і патогенні бактерії. Ці транзиторні мікроорганізми, як правило, не здатні до тривалого перебування у геніальному тракті і не викликають виникнення патологічного синдрому до тих пір, поки не імунні та імунні захисні механізми макроорганізму, включаючи в себе і його нормальну піхвову мікрофлору, здатні забезпечувати свою бар'єрну функцію, попереджуючу надмірне розмноження екзогенних мікроорганізмів і проникнення їх в слизову оболонку стінки піхви з наступною транслокацією у сечовивідні шляхи, у цервікальний канал та інші органи і тканини. У свою чергу мікрофлора піхви поділяється на облігатну (резидентну, індигенну) і факультативну. До облігатної мікрофлори відносять мікроорганізми, які постійно входять у склад нормальної мікрофлори піхви і відіграють важливу роль у метаболізмі макроорганізму, в захисті його від збудників інфекційних захворювань. Представники факультативної частини мікрофлори достатньо часто, але не постійно, зустрічаються у здорових жінок.

У 1892 році А.Додерлейном вперше були описані ЛБ, як переважаючий мікроорганізм нормальної вагінальної мікрофлори, названі пізніше "паличкою Додерлейна". В часи коли жив А.Додерлейн вважали, що піхвова мікрофлора складається тільки з грампозитивних бацил. Бацили Додерлейна, відомі зараз як члени роду лактобактерій є переважаючими мікроорганізмами у нормальній постпубертатній вагінальній мікрофлорі. У тих випадках, коли дослідники виявляли гетерогенність піхвової мікрофлори, вони оцінювали цей стан як патологічний. У наступні десятиріччя у піхві виявляли різноманітні мікроорганізми, включаючи дифтероїди, колі формні палички, аеробні грам позитивні коки і інші умовно-патогенні мікроорганізми.

Особливістю нормальної мікрофлори статевих шляхів у жінок є різноманітність її видового складу, представленого на протязі всього життя облігатно - і факультативно-анаеробними мікроорганізмами і значно рідше аеробними і мікроаерофільними. Зараз встановлено, що нормальний мікробний склад флори піхви включає біля 60 штамів бактерій, із них більше 20 видів складає інша флора. Окрім того, здорові жінки можуть бути носіями

багатьох видів вірусів (генітального герпесу, цитомегаловіруса, аденовіруса, папілома віруса та інших). У 1973 році Gorbach et al. у своїй праці чітко встановили, що анаеробні бактерії є важливою складовою частиною нормальної геніальної флори. У всіх проведених дослідженнях доведено, що ЛБ є типовими представниками мікрофлори статевих шляхів здорових жінок, причому вони займають домінуюче положення. Ознакою здоров'я вважається переважання лактофлори (до 95%) у мікробному пейзажі піхви. На сьогодні встановлено, що рід *Lactobacillus* включає 44 різних види. Вони забезпечують захисний механізм шляхом конкуренції з патогенними мікроорганізмами і підтримання кислого середовища у піхві, створюючи несприятливі умови для розвитку патогенної мікрофлори. Особливе значення у збереженні нормального біоценозу у піхві належить лактобактеріям, які виробляють перекис водню. H_2O_2 -продукуючі ЛБ переважають у піхві здорових жінок репродуктивного віку, складаючи 90-95% всіх мікроорганізмів. Вони виділяються в 70-100% випадків і їх концентрація досягає 10^6 - 10^9 КУО/мл. Власне H_2O_2 -продукуючі ЛБ при взаємодії з пероксидазою із цервікального слизу і галоїдними сполуками пригнічують розмноження багатьох видів бактерій, зокрема таких, як *Gardnerella vaginalis* і ОАБ. ЛБ виконують при цьому функцію фактору неспецифічного захисту. Токсичність по відношенню до *Gardnerella vaginalis* виникає при концентрації H_2O_2 -продукуючих ЛБ $2 \cdot 10^6$ КУО/мл. Анаероби у жіночих статевих шляхах переважають над аеробами і факультативними анаеробами на протязі всього життя, причому співвідношення анаеробних мікроорганізмів до аеробних у репродуктивному віці у середньому складає 10:1. До мікрофлори Doderlein, окрім лактобактерій, відносяться також біфідобактерії. У вагітних біфідобактерії зустрічаються частіше, і цей факт розцінюється як реакція на відсутність і пригнічення лактобактерій.

Надійність екологічного бар'єру слизової оболонки піхви пов'язують з ЛБ, але у останні роки у зв'язку з удосконаленням мікробіологічних технологій з'явилися роботи, в яких ця точка зору ставиться під сумнів. Вже встановлена неоднорідність групи ЛБ, зокрема, різноманітність їх видового складу і біологічних властивостей. За даними Струк В.Ф. (таблиця 2 і 3) ЛБ під час вагітності у жінок з БВ зустрічаються тільки у 29,15% жінок. При цьому їх концентрація була 10^4 КУО/мл і меншою. Виділено було 14 штамів

ЛБ. Вони представлені 5 видами. У всіх випадках ЛБ були виділені у вигляді монокультури. Найчастіше зустрічалися *L.acidophilus* у 12,48% жінок і *L.fermentum* - у 8,33% жінок, а *L.paracasei* - у 4,16% жінок, *L.plantarum* і *L.coryneformis* порівно по 2,08%.

Таблиця 2

Видовий склад ЛБ виділених з піхви у вагітних з БВ

Кількість обстежених жінок	Видовий склад ЛБ, абс. число (%)				
	<i>L.acidophilus</i>	<i>L.fermentum</i>	<i>L.paracasei</i>	<i>L.plantarum</i>	<i>L.coryneformis</i>
48	6 (12,48)	4 (8,33)	2 (4,16)	1 (2,08)	1 (2,08)

Таблиця 3

Концентрація ЛБ виділених з піхви у вагітних з БВ

Кількість обстежених жінок	Концентрація виділених ЛБ, КУО/мл				
	<i>L.acidophilus</i>	<i>L.fermentum</i>	<i>L.paracasei</i>	<i>L.plantarum</i>	<i>L.coryneformis</i>
48	< 10 ⁴	< 10 ³	< 10 ³	< 10 ³	< 10 ³

У всіх штамів ЛБ була вивчена здатність продукувати перекис водню. Продукували перекис водню тільки 4 (8,33%) штами ЛБ, що свідчить про низьку захисну здатність ЛБ.

Таким чином, у жінок з БВ ЛБ виділялися тільки у 1/3 пацієнток у низькій концентрації 10⁴ і менше КУО/мл функціонально дефектними.

Під час вагітності із зростанням терміну гестації зменшується колонізація піхви як факультативно-анаеробними, так і облігатно-анаеробними мікроорганізмами, а зростає колонізація ЛБ і біфідобактеріями, а також *Candida*. Серед анаеробів жіночих статевих органів найчастіше зустрічаються 3 основних види мікроорганізмів: 1)бактероїди (57-78% всіх анаеробів); 2)пептококи і пептострептококи (33-77%); 3)клостридії (5%). У вагітних жінок з нормоценозом піхви серед облігатно-анаеробних бактерій частіше зустрічаються: 1)пептострептококи (15,3% всіх аеробів і анаеробів); 2)пептококи (10%); 3)бактероїди (3,6%).

Видовий склад нормальної мікрофлори піхви доцільно розділити на факультативно-анаеробні та облігатно-анаеробні мікроорганізми, який представлений у таблиці 4.

Таблиця 4

Видовий склад нормальної мікрофлори піхви

Факультативно-анаеробні мікроорганізми	
Грампозитивні коки	Staphylococcus epidermidis
	Staphylococcus saprophyticus
	Staphylococcus aureus
	Streptococcus group D
	Streptococcus species
	Enterococcus species
Грампозитивні палички	Lactobacillus species
	Corynebacterium species
Грамнегативні палички	Escherichia coli
	Klebsiella species
	Інші види сімейства Enterobacteriaceae
Облігатно-анаеробні мікроорганізми	
Грампозитивні коки	Peptococcus species
	Peptococcus anaerobius
	Peptococcus assaccharolyticus
	Peptococcus prevotii
	Peptostreptococcus species
	Peptostreptococcus anaerobius
Грамнегативні коки	Veilonella species
	Acidominococcus fermentas
	Neisseria species
Грампозитивні палички	Lactobacillus species
	Bifidobacterium species
	Clostridium species
	Eubacterium species
	Propionibacterium species
Грамнегативні палички	Bacteroides melaninogenicus

	<i>Bacteroides vulgatus</i>
	<i>Bacteroides species</i>
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
	<i>Fusobacterium species</i>
	<i>Leptotrichia species</i>
	<i>Campylobacter species</i>

Як бачимо з таблиці 4 до граммпозитивних паличкоподібних бактерій, які колонізують піхву, окрім лактобактерій відносяться *Bifidobacterium species*, *Corynebacterium species*, *Clostridium species*, *Eubacterium species*, *Propionibacterium species*. Друге місце по частоті виявляємості серед морфологічних груп бактерій, що колонізують піхву у нормі, займають граммпозитивні коки. До яких відносять каталазопозитивні і коагулазонегативні *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus group D*, *Streptococcus species*, *Enterococcus species*, *Peptococcus species*, *Peptococcus anaerobius*, *Peptococcus asaccharolyticus*, *Peptococcus prevotii*, *Peptostreptococcus species*, *Peptostreptococcus anaerobius*. Серед грамнегативних паличкоподібних бактерій у клінічно здорових жінок у піхві виявляються *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Citrobacter species*, *Enterobacter species*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides species*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium species*, *Leptotrichia species*, *Campylobacter species*. При БВ концентрація *Bacteroides species* та інших облигатно-анаеробних бактерій зростає у 10 000 разів і більше. До грамнегативних коків, що виявляються у здорових жінок репродуктивного віку, відносять *Veillonella species*, *Acidominococcus fermentas*, *Neisseria species*.

Окрім факультативно-анаеробних та облигатно-анаеробних мікроорганізмів, із піхви здорових жінок виділяють мікроаерофільні мікроорганізми – *Gardnerella vaginalis* і *Mobiluncus species*. Облигатно-анаеробні та мікроаерофільні мікроорганізми відіграють основну роль у розвитку бактеріального вагінозу. При БВ концентрація *Gardnerella vaginalis* підвищується у 1000 разів і більше.

Вважають, що при БВ існують симбіотичні відносини між *Gardnerella vaginalis* і ОАБ. Деякі автори відмічають, що *Gardnerella vaginalis* виділяється

із піхви у 5-60% здорових жінок, а *Mobiluncus species* – у 5% здорових жінок. A. Hallen виявив *Mobiluncus species* у ректальних пробах у 53% жінок з БВ і тільки у 8% жінок без цього захворювання. *Gardnerella vaginalis* і *Mobiluncus species* ніколи не виявлялися із ротоглотки у жінок з БВ. *Gardnerella vaginalis* сприяє росту ОАБ, які в свою чергу декарбоксилують амінокислоти, збільшуючи тим самим концентрацію амінів у піхвовому вмісті. Остання продукує сукцинат, необхідний для розмноження ОАБ.

Залишається дискутабельним питання проте чи відносити до нормальної мікрофлори піхви *Ureaplasma species*, *Mycoplasma species* і *Candida species*. Так за даними Муравйової В. В. і співавторів у жінок з БВ *Mycoplasma hominis* зустрічалася у 20% випадків, а *Ureaplasma urealyticum* – у 28,6% випадків. У жінок з умовною нормою дані мікроорганізми, відповідно, зустрічалися з частотою 20 і 24,2% випадків.

Піхвова рідина в нормі містить 10^5 - 10^{10} КУО/мл, серед них факультативно-анаеробні бактерії складають 10^5 - 10^8 КУО/мл і облігатно-анаеробні бактерії – 10^8 - 10^9 КУО/мл.

Піхвовій мікрофлорі притаманні ферментативна, вітаміноутворююча, імуностимулююча та інші функції. Внаслідок чого її потрібно розглядати як індикатор нормального стану піхви.

Зокрема показано, що нормальна мікрофлора піхви має першочергове значення у детермінуванні колонізаційної резистентності цього мікроекологічного локуса. Під колонізаційною резистентністю розуміють сукупність механізмів, забезпечуючи стабільність кількісного і видового складу компонентів нормального мікробіоценозу, запобігаючи заселенню піхви патогенними мікроорганізмами або надмірне розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, які входять у склад нормального мікробіоценозу піхви, і розповсюдження їх за межі властивої їм екологічної ніші.

Фактори впливаючі на формування колонізаційної резистентності піхвового локуса:

1. pH піхвового середовища. Низькі значення pH піхви відіграють важливу роль у механізмі контролю якісного і кількісного складу піхвової мікрофлори. Молочна кислота, яка утворюється у процесі метаболізму лактобактеріям вуглеводів, сприяє значному зниженню pH піхвової рідини. Під дією молочної кислоти, яку

продукують ЛБ відбувається пригнічення росту і розмноження гарднерел і облигатно-анаеробних бактерій. У той же час для життєдіяльності самих лактобактерій навколишнє середовище, яке має рН 3,8-4,2 є оптимальним. Окрім лактобактерій у формуванні низьких значень рН піхвової рідини приймають участь епітеліальні клітини багат шарового плоского епітелію піхви, продукуючи молочну кислоту і інші жирні кислоти. Вже при народженні піхвова рідина у дівчаток має кисле значення незважаючи на відсутність у піхві лактобактерій та інших мікроорганізмів. Таким чином, у формуванні кислих значень рН піхвової рідини приймають участь як представники індигенної мікрофлори (ЛБ, біфідобактерії) так і піхвові епітеліоцити макроорганізму. У здорових жінок репродуктивного віку упродовж менструального циклу і під час вагітності рН піхвової рідини складає 3,8-4,2.

2. Адгезивна конкурентноздатність. Здатність екзогенних лактобактерій і на тривалий час колонізувати піхву тісно пов'язана з наявністю у них адгезивних властивостей, забезпечуючи активну взаємодію цих мікроорганізмів з рецепторами піхвових епітеліоцитів. У нормі представники індигенної молочнокислої мікрофлори запобігають колонізації епітеліальних клітин патогенними бактеріями. Цю функцію виконують не тільки цілі життєздатні клітини лактобактерій, але й фрагменти їх клітинних стінок блокують прикріплення уропатогенів до епітеліальних клітин. Вважається, що просторові поміхи, запобігають прикріпленню патогенних бактерій до епітеліоцитів, що є одним із важливих захисних механізмів. А провідну роль у створенні цих захисних бар'єрів, значно підвищуючи колонізаційну резистентність піхви, відіграє індигенна молочнокисла мікрофлора, яка у здорових жінок вистилає стінку піхви, взаємодіючи при цьому зі всіма поверхневими рецепторами епітеліоцитів, попереджуючи можливу адгезію патогенними мікроорганізмами. Необхідно відмітити, що різні види і штами одного виду лактобактерій

можуть відрізнятися по ступеню вираженості адгезивних властивостей до піхвових епітеліоцитів.

3. Перекис водню. Один із механізмів бактеріального антагонізму обумовлений наявністю у деяких представників нормальної мікрофлори пероксидазо-активної системи . У 96% здорових жінок всі штами лактобактерій, які заселяють піхву, є H_2O_2 -продуцентами. При бактеріальних вагінозах у середньому тільки у третини пацієнток від числа обстежених визначалися ЛБ і то у низьких концентраціях. H_2O_2 -продукуючі ЛБ зустрічалися лише у 11% жінок. Низька концентрація H_2O_2 -продукуючих лактобактерій у складі піхвової мікрофлори є фактором який сприяє розвитку бактеріального вагінозу, що супроводжується надмірним розмноженням гарднерел і облігатних анаеробів. Ступінь вираженості контролю мікробіоценозу піхви, обумовленого H_2O_2 -продукуючими лактобактеріям, значно підвищується у випадку наявності у піхві пероксидази і галоїдних сполук (у вигляді солей).
4. Антимікробні агенти. Бактеріоцини є сильними інгібіторами білкової природи з вузьким антибактеріальним спектром дії, звичайно включаючий в себе штама, продукуючий бактеріоцин. Відомо, що ЛБ продукують велику кількість різноманітних інгібіторів, які мають схожість з бактеріоцинами, але відрізняються тим, що вони не діють на штами лактобактерій, що їх продукують. ЛБ продукують лактоцидин, ацидолін, і лактацин В, які приймають участь у підтриманні піхвової рідини на оптимальному рівні.
5. Імунна система. У результаті природного процесу загибелі і наступного розпаду бактеріальних клітин – представників нормальної піхвової мікрофлори, компоненти їх клітинних стінок (мураміддипептид, ліпополісахариди і т. д.), діючи на систему місцевого імунітету, викликаючи імуностимуляцію гуморальної і клітинної ланок імунітету. Підвищується рівень активованих макрофагів і концентрація імуноглобулінів, які покриваючи, поверхню слизової, запобігають проникненню в неї умовно-

патогенних і патогенних бактерій. Таким чином, регуляція піхвової мікрофлори індигенними мікроорганізмами відбувається і через систему місцевого імунітету.

Захисні властивості ендогенної мікрофлори піхви реалізуються за рахунок наступних механізмів:

- блокування рецепторів адгезії для сторонніх мікроорганізмів;
- конкуренція з сторонніми мікроорганізмами за живильні субстанції;
- стимуляція рухомості епітелію слизових і процесу його оновлення на поверхні ворсинок;
- продукція коротко ланцюгових жирних кислот, перекисів, бактеріоцинів, лізоциму і інших антимікробних субстанцій;
- детоксикація ксенобіотиків (у тому числі мікробного походження) за рахунок їх адсорбції або біотрансформації;
- індукція імунної відповіді по відношенню до патогенних мікроорганізмів;
- продукція стимуляторів імуногенезу і активаторів фагоцитарної і ферментативної активності.

Для оцінки стану мікрофлори піхви було запропоновано декілька класифікацій. У хронологічному порядку першою була класифікація А. Ф. М. Neurlein (1910). В основу даної класифікації покладена кількість ЛБ, лейкоцитів, епітеліальних клітин при дослідженні піхвового мазка. На сьогоднішній день дана класифікація має лише історичне значення так як не відображає стан мікробіоценозу піхви.

Класифікація чистоти піхви (за А. Ф. М. Neurlein, 1910)

- 1 ступінь чистоти – поодинокі епітеліальні клітини і ЛБ;
- 2 ступінь чистоти – епітеліальні клітини, поодинокі лейкоцити, епітеліальні клітини, ЛБ;
- 3 ступінь чистоти – епітеліальні клітини, лейкоцити, грамнегативні коки і/або палички, поодинокі ЛБ;
- 4 ступінь чистоти – значна кількість епітеліальних клітин, лейкоцитів, грамнегативних коків і/або паличок, трихомонади, відсутні ЛБ.

У 1948 році О. Jirovec et al. запропонували іншу класифікацію, яка також має свої недоліки поскільки є класифікацією швидше всього вагінітів і також не відображає стан мікробіоценозу піхвового біотопу.

Класифікація чистоти піхви (за О. Jirovec et al., 1948)

1. Мазки здорових жінок, які містять епітеліальні клітини і ЛБ;
2. Негнійний бактеріальний вагініт: значна кількість негнійних бактерій без лейкоцитів;
3. Гнійний бактеріальний вагініт: значна кількість гнійних бактерій і лейкоцитів;
4. Гонококова інфекція: у мазках визначаються гонококи;
5. Трихомонадна інфекція: у мазках визначаються піхвові трихомонади;
6. Молочниця (інфекція *Candida albicans*): картина піхвового мікозу.

На сьогоднішній день найбільш повно відображає стан мікробіоценозу піхвового біотопу класифікація запропонована у 1995 році Кірою Є. Ф. Оцінка стану біоценозу піхви (Кіра Є. Ф., 1995) наведена у таблиці 5. Дана класифікація на нашу думку також не ідеальна, так як не відображає всієї різноманітності станів мікробіоценозу піхвового біотопу, що говорить про необхідність подальшого вивчення даної проблеми. Нові дані у вивченні піхвового мікробіоценозу дозволяють, на нашу думку, створити ще більш досконалу класифікацію біоценозу піхви.

Таблиця 5.

Мікроскопічна характеристика біоценозу піхви

Стан (тип) біоценозу	Характеристика ознак	Нозологічні форми
<i>1. Нормоценоз</i>	Домінування лактобактерій, відсутність грамнегативної мікрофлори, спор, міцелія, псевдогіфів, лейкоцитів, поодинокі чисті "епітеліальні" клітини	Типічний стан нормального біотопу піхви
<i>2. Проміжний тип</i>	Помірна або знижена кількість лактобактерій, наявність грампозитивних коків,	Часто спостерігається у здорових жінок, рідко супроводжується

	грамнегативних паличок. Виявляються лейкоцити, моноцити, макрофаги, епітеліальні клітини	суб'єктивними скаргами і клінічними проявами
3. Дисбіоз піхви	Незначна кількість або повна відсутність лактобактерій, рясна поліморфна грампозитивна і грамнегативна паличкова і кокова мікрофлора; наявність “ключових клітин”. Кількість лейкоцитів варіабельна, відсутність або незавершеність фагоцитозу	БВ
4. Вагініт (запальний тип мазка)	Велика кількість лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, виражений фагоцитоз При виявленні: гонококів трихомонад міцелія, псевдогіфів, спор	Гонорея Трихомоноз Мікотичний вагініт

2. Бактеріальний вагіноз як окрема нозологічна форма

Бактеріальний вагіноз (амінокольпит / анаеробний вагіноз) – незапальний синдром, пов'язаний з дисбіозом піхвового біотопу, характеризується надмірно високою концентрацією мікроорганізмів, які в нормі присутні лише в незначній кількості (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, облигатні анаероби - *Bacteroides*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*) і різким зниженням вмісту або відсутністю лактобацил, які домінують серед піхвової мікрофлори у жінок репродуктивного віку.

Як нозологічна форма БВ був відокремлений з групи так званих неспецифічних вагінітів на пропозицію наукової групи King Holmes, на

міжнародній конференції по проблемі "Vaginella", яка відбулася у Стокгольмі у 1984 році. На ній було дано визначення БВ.

Бактеріальний вагіноз - це самостійне захворювання, яке характеризується появою піхвових виділень з неприємним запахом при відсутності у них патогенних збудників (Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Candida albicans) і ознак запалення слизової оболонки.

Згідно з останніми рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за 2005 р., Бактеріальний вагіноз відноситься до ендогенних інфекцій репродуктивного тракту жінок.

МКБ-10 не виділяє бактеріальний вагіноз у самостійне захворювання, тому статистично його відносять до незапальним захворювань піхви.

БВ не є класичною сексуально-трансмісійною інфекцією (лікувальні рекомендації CDC щодо сексуально-трансмісійних інфекцій за 1993 р. пропонують вважати його „пов'язаним із статевим шляхом”). Проте статевий акт є фактором ризику його виникнення, хоч не обов'язково шляхом передачі. Сперма та інші фактори, пов'язані із статевою активністю, можуть стати пусковим механізмом порушення внутрішньої рівноваги та подальшого росту згаданих мікроорганізмів.

Жінки з БВ мають у 9 разів вищий ризик запальних захворювань органів малого тазу, у 4 рази – післяабортних інфекційних ускладнень, у 2 рази частіше у них трапляються інфільтрати малого тазу після гістеректомії. Попередні дослідження свідчать про можливий зв'язок БВ та дисплазій шийки матки (цервікальної інтраепітеліальної неоплазії - CIN), проте нез'ясовано, чи БВ є безпосереднім фактором ризику, чи опосередкованим статевою активністю.

Як показали дослідження Кіри Є. Ф. БВ з тривалими і рясними виділеннями із піхви супроводжуються вираженими психосоматичними порушеннями, у третини хворих порушується статева та репродуктивна функція, знижується працездатність.

3. Історія вивчення бактеріального вагінозу

Про мікроорганізми, які живуть у піхві, згадується з другої половини 19 сторіччя. У вітчизняній літературі перше повідомлення про дослідження

мікрофлори піхви було зроблено професором Д. О. Оттом у 1886 році. У 1887 році була запропонована теорія про самоочищення піхви. В основі цієї теорії лежить положення про те, що вагінальна паличка, що складає основу мікрофлори піхви продукує молочну кислоту. Утворення молочної кислоти відбувається із глікогену, який міститься у полігональних клітинах другого і плоских клітинах третього шарів слизової оболонки піхви. Утворена молочна кислота забезпечує несприятливі умови для існування кокової флори. Таким чином, були описані ЛБ, як домінуючі мікроорганізми у нормальній мікрофлорі піхви у жінок репродуктивного віку.

У 1892 році А.Додерлейном були описані ЛБ, як переважаючий мікроорганізм нормальної вагінальної мікрофлори, названі пізніше "паличкою Додерлейна". Паралельно з вивченням нормальної мікрофлори піхви досліджувалася мікрофлора жінок з патологічними виділеннями з статевих шляхів. При цьому з'явилося поняття "неспецифічний вагініт" (non-specific vaginitis), яке використовувалося з метою відрізнити цей синдром від специфічних захворювань, викликаних гонококами, трихомонадами, дріжджовими грибами.

У 1913 році були описані зігнуті рухомі анаеробні бактерії, виявлені у патологічних виділеннях хворих жінок, які були названі *Mobiluncus*. З цього періоду названий мікроорганізм вважався єдиним збудником "неспецифічного вагініту", а захворювання називалося мобілунокоз.

Перше класичне клініко-епідеміологічне дослідження було проведено у 1954 році і опубліковано у 1955 році, з яким офіційно пов'язаний початок вивчення БВ. Автори виділили нову бактерію із статевих шляхів жінок з патологічними виділеннями і підтвердили її етіологічне значення у розвитку "неспецифічного вагініту". Ця бактерія була названа ними *Haemophilus vaginalis* і, відповідно, був запропонований новий термін – „гемофільний вагініт” (*Haemophilus vaginitis*).

Подальші дослідження у 1963 році дозволили виявити, що ці бактерії не можуть таксономічно розглядатися, як гемофільні і були рекласифіковані у *Corynebacterium vaginalis* і захворювання почали називати як корінебактеріальний вагініт (*Corynebacterium vaginitis*).

У 1980 році використання методу ДНК-РНК-гібридизації дозволило установити їх приналежність до зовсім нового роду *Gardnerella*, названому в

честь H.L. Gardner. Збудник почав носити назву гарднерели (*Gardnerella vaginalis*), а захворювання гарднерельозний вагініт або гарднерельоз (*Gardnerella vaginalis vaginitis*).

У 1982 році було доведено, що гарднерели майже завжди виявляються у хворих, але можуть виявлятися також у 5-40% клінічно здорових жінок. Іншими словами гарднерела не є єдиним збудником захворювання. У цьому ж році виявили провідну роль анаеробних бактерій при цьому захворюванні. У зв'язку з відсутністю класичної запальної реакції при цьому захворюванні воно було перейменоване у анаеробний вагіноз (*Anaerobic vaginosis*).

Внаслідок, спроби знайти мікроорганізм, наявність якого було б специфічно тільки для бактеріального вагінозу, були залишені, і діагностика його була заснована тільки на клініко-лабораторних критеріях Амсея і балах Нугент. Однак в 1992 році був відкритий *Atorobium vaginai*, і в 1999 році був встановлений його зв'язок з бактеріальним вагінозом, а в даний час він розглядається як мікроорганізм, специфічний для бактеріального вагінозу. Основними претендентами на маркери бактеріального вагінозу вважаються *Leptotrichia species*, *Megasphaera species* і група вагіноз-асоційованих бактерій *Clostridium phylum*. [6], [7].

І тільки в 1984 році на Міжнародній конференції по проблемі „Vaginella” у Стокгольмі на пропозицію наукової групи King Holmes захворювання було виділено в окрему нозологічну форму і визначено як БВ (*Bacterial vaginosis*).

У 1994 році у Фуншалі (о. Мадейра, Португалія) на 3-ому Міжнародному симпозіумі "Вагініти/Вагінози" головою проф. Пер-Андерс Мьорд (Швеція) запропоновані нові терміни – вагінальний бактеріоз і антибіоз. На сьогоднішній день найбільш вживаним залишається термін БВ.

Історія зміни назви нозологічної форми представлена у таблиці 6.

Таблиця 6

Історія зміни назви нозологічної форми бактеріального вагінозу

Рік	Назва захворювання
1892	Неспецифічний вагініт
1955	Гемофільний вагініт
1963	Корінебактеріальний вагініт
1980	Гарднерельозний вагініт
1982	Анаеробний вагіноз

1984	Бактеріальний вагіноз
1994	Вагінальний бактеріоз
1994	Антибіоз

4. Епідеміологія бактеріального вагінозу та його місце серед інфекцій піхви

За даними деяких авторів 70% всіх запальних захворювань жіночих статевих органів складають інфекції піхви. Дослідження останніх років свідчать, що 95% всіх піхвових виділень можуть бути пов'язані з п'ятьма основними станами: БВ, кандидозним вульвовагінітом, цервіцитом, обумовлений хламідійною, герпетичною або гонорейною інфекцією, підвищеною цервікальною секрецією, трихомонадним кольпітом. БВ – найбільш широко поширене захворювання піхви у жінок репродуктивного віку. Частота даної патології залежить від контингенту обстежених жінок репродуктивного періоду. За даними різних авторів його частота складає від 10 до 35% серед гінекологічних хворих репродуктивного віку, до 60% серед запальних захворювань піхви. За даними Кіра Є. Ф. БВ зустрічається у 95% жінок, що звернулися зі скаргами на тривалі і рясні виділення з статевих шляхів, а також у 62,1% жінок, що знаходилися під дією радіаційних факторів. За даними Наукового центру АГіП РАМН БВ виявлений у 24% практично здорових жінок і у 61% пацієток з клінічними проявами неспецифічного кольпіту переважно у ранньому репродуктивному періоді. Частота виявлення БВ за даними Thomason J. et al. (1990):

- Гінекологічні клініки – 15-23%;
- Акушерські клініки – 23-26%;
- Венерологічні клініки – 33-64%;
- Клініки по плануванню сім'ї – 23-29%;
- Асимптомна популяція (студентки коледжу) – 4 %.

У 50% жінок спостерігається безсимптомний БВ. БВ є досить розповсюдженою хворобою у дівчат та дівчат-підлітків, що складає 35, 3% від загальної кількості вульвовагінітів. За даними G. Livengood, БВ зустрічається у 50% жінок, які використовують внутрішньоматкові контрацептиви.

У США поширеність БВ безпосередньо пов'язана з контингентами обстежених жінок. Так, серед представників негроїдної раси та малозабезпечених верств населення, які звертаються по відповідну спеціалізовану медичну допомогу, частота цього захворювання сягає майже 48%. Тоді як профілактичні обстеження студентського контингенту виявляли поширеність лише 11—18% [9, 21, 26].

Викликають неабиякий інтерес дані, наведені професором В.В. Камінським, щодо поширеності БВ в Україні. Зокрема, він продемонстрував, що частота цієї патології залежить насамперед від контингенту жінок репродуктивного віку. Так, частота виявлення БВ у групах планування сім'ї та серед студенток, які стоять на обліку у студентських поліклініках, становить 17—19%, серед осіб, що перебувають на лікуванні в клініці венеричних хвороб, — 24—37%, у вагітних — 15—37% та 61—87% — у пацієнток з патологічними піхвовими виділеннями. У жінок зі скаргами на тривалі патологічні виділення БВ діагностують приблизно у 95% випадків. У всіх груп пацієнток, які проживають на території з підвищеним радіаційним фоном, БВ виявляють у 60—65% випадків [6].

За даними Малої І. О., констатована передача анаеробної інфекції по вертикальному шляху констатована у 33,8% дівчаток матері котрих хворіли БВ.

Неоднозначні статистичні дані про частоту БВ у вагітних у різних регіонах земної кулі. Якщо вважати, що практично визнано на сьогодні у всьому світі, що БВ є фактором ризику і причиною НВ, внутрішньоутробного інфікування плода та новонародженого, післяпологових ендометритів, народження мало вагових дітей і іншої патології, стає очевидною необхідність вивчення цього захворювання в період гестації. Так, Gravett M. G. et al. (1986), Martius J. et al. (1988) вказують, що БВ зустрічається у 10-25% вагітних жінок. Hillier S. L. et al. (1990) у 7 медичних центрах обстежено 10 397 вагітних у 23-24 тижні. БВ був виявлений у 16% жінок. Tomas T. et al. (1996) при дослідженні вагітних у Кенії з цервікальною інфекцією у 26,6% пацієнток виявили кандидоз, у 20,6% — БВ, у 19,9% — трихомоноз. У 53,8% жінок були виявлені інші піхвові інфекції. При цьому автори у 8,8% випадків діагностували хламідійний цервіцит, у 2,4% — гонококовий цервіцит і ще у 10,8% хворих — іншу цервікальну інфекцію.

Руаретпроонсирі S. et al. (1996) досліджували мікрофлору піхви на наявність БВ, БВ-асоційованих мікроорганізмів і БВ-асоційованих ензимів у японок і китаянок. Частота БВ серед них була приблизно однаковою і складала відповідно 13,6% і 15,9%. Практично не було відмінностей і в складі бактеріальної флори. У вагітних жінок о. Барбадос Levett P. N. (1995) діагностував БВ у 23% випадках.

Найбільш висока частота БВ серед вагітних діагностовано серед мешканок Південної Африки – 52% (Руаретпроонсирі S. et al., 1996).

Дослідники зі США встановили, що в пацієток негроїдної раси БВ, асоційований з *Mobiiuncus*, зустрічається на 15% частіше порівняно зі світлошкірими пацієнтками [9]. Також простежувався чіткий взаємозв'язок між наявністю *Mobiiuncus* у вагінальних виділеннях хворих на БВ та частотою їх ВІЛ-інфікування. За результатами цього дослідження було запропоновано вважати інфікованість *Mobiiuncus* маркером для підозри на ВІЛ-інфекцію [9]. В азійських та африканських країнах, що розвиваються, поширеність БВ сягає 24—65% обстежених. Але особливістю цього контингенту є відсутність або невиразність клінічних виявів [21, 27].

Але у даному дослідженні є погрішності, які полягають в тому, що автори у 14% вагітних визначили змішану інфекцію: БВ + трихомоноз, тоді як по визначенню захворювання трихомонади не можуть виділятися при БВ.

Дані вищенаведених досліджень свідчать, що БВ зустрічається досить часто на різних континентах не залежно від раси і національності і проявляється однотипно як складом мікрофлори. так і клінічними проявами.

Більш висока частота БВ у вагітних жінок (30,7-46%) у порівнянні з генітальним кандидозом (24-29%) була виявлена Башмаковою Н. В. і співав. (1996) і Акопян Т. Е. (1996). При цьому на думку Воронової С. І. (1998), у 44,7% вагітних жінок БВ перебігав безсимптомно і характеризувався змінами місцевого імунітету, що є передумовою для висхідного інфікування. На частоту БВ у вагітних можуть впливати зовнішні екологічні фактори, такі як радіація і кліматичні умови проживання, на що вказують роботи Цветаєвої Т. Ю. і Жиленко М. І. (1997), Серебрянник Є. А. (1996).

За даними Кіра Є. Ф. (1995) у результаті проведеного клініко-мікробіологічного вивчення мікрофлори піхви упродовж всієї вагітності і у післяпологовому періоді встановлено, що тільки у 28,1% жінок упродовж

всього періоду обстеження визначався нормоценоз піхви. У решти 39,7% пацієнток був виявлений БВ, а у 32,2% жінок – урогенітальний кандидоз.

У таблиці 7 представлена динаміка БВ упродовж вагітності і в післяпологовому періоді за даними Кіра Є. Ф. (1995).

Таблиця 7

Динаміка біоценозу піхви упродовж вагітності і в післяпологовому періоді

Період спостереження	Нормоценоз		БВ		Урогенітальний кандидоз	
	п	%	п	%	п	%
I	67	55,4	35	28,9	19	15,7
II	95	78,5	12	9,9	14	11,6
III	101	83,5	9	7,4	11	9,1
П П	113	93,4	8	6,7	0	0

Примітка: **I, II, III** – триместри вагітності, **П П** – післяпологовий період

Як бачимо з таблиці 1 із зростанням терміну вагітності відбувається так зване „самоочищення” піхви, збільшується кількість жінок з нормоценозом піхви і зменшується частота виявлення БВ і урогенітального кандидозом.

5. Сучасне розуміння етіопатогенезу бактеріального вагінозу

Пояснення виникнення порушень мікроекології піхви і розвитку характерного для БВ симптомокомплексу є одним з найбільш складних питань у патогенетичному розумінні вищевказаних процесів. Незважаючи на вивчення проблеми етіопатогенезу БВ упродовж декількох десятиріч механізми регуляції гомеостазу середовища піхви залишаються не повністю зрозумілими. Історично так склалося, що основну роль у регуляції мікробіоценозу піхви відводили лактобактеріям (паличкам Додерлейна). Це твердження співпало з розвитком клінічної мікробіології. Потім, ґрунтуючись виключно на тестах функціональної діагностики, було показано значення естрогенів. Ґрунтуючись на цих дослідженнях, а також сучасних даних по вивченню ланок етіопатогенезу БВ, можливо уявити собі етіопатогенезу БВ наступним чином.

Як було сказано, БВ характеризується вираженими змінами піхвової мікрофлори. Навряд чи можливо виділити єдиний збудник БВ, який би став

причиною дисбалансу у мікро екосистемі піхви. Зменшення або зникнення лактофлори і надмірний ріст облігатно-анаеробних та мікроаерофільних бактерій при БВ є основним (але не єдиним) патогенетичним проявом. Очевидно, що БВ – це мультипричинний синдром, обумовлений різноманітними факторами.

Зміни мікробіоценозу піхви можуть відбуватися під дією як екзогенних, так і ендогенних факторів. Так за даними Кіра Є. Ф. (1995), можна виділити наступні причини БВ, які наведені у таблиці 8.

Таблиця 8.

Ендогенні та екзогенні фактори, які впливають на зміну піхвової мікрофлори і сприяючі розвитку БВ

Ендогенні фактори	Екзогенні фактори
- Вікові гормональні зміни, при патології вагітності, після пологів, абортів	- Терапія антибіотиками, цитостатиками, кортикостероїдами, антивірусними, протигрибковими препаратами, опромінення (або променева терапія)
- Порушення в системі місцевого імунітету	- Порушення особистої гігієни статевих органів
- Зміни вагінального антибіозу або антагонізму	- Часті і надмірні піхвові душі, спринцювання
- Зниження кількості H ₂ O ₂ -продукуючи лактобактерій	- Вади розвитку або анатомічні деформації після розривів в пологах, хірургічних втручань і/або променевої терапії
- Гіпо- або атрофія слизової оболонки піхви, внаслідок чого відбувається порушення рецепторів клітин піхвового епітелію	- Кисти і поліпи гімена, стінки піхви
- Шлунково-кишковий тракт у якості резервуару мікроорганізмів, асоційованих з БВ	- Чужорідні тіла у піхві, матці: піхвові тампони або діафрагми, песарії, ВМК та інші
	- Сперміциди, що містять ноноксонол-9

Піхвове середовище представляє собою чітку збалансовану систему, в якій мікроорганізми, епітеліальні клітини, трансудат, елементи крові, мікроелементи, білки, антитіла, вуглеводи і інші прагнуть до рівноваги. Регуляція оптимального балансу відбувається шляхом взаємодії ендокринної, імунної і нервової систем. Упродовж нормального менструального циклу у жінок репродуктивного віку відбуваються циклічні коливання, які суттєво не впливають на склад мікрофлори, серед яких домінує лактофлора.

Власне представники лактофлора (ЛБ, біфідобактерії, молочнокислі стрептококи) здатні продукувати молочну кислоту у процесі утилізації моно- і дисахаридів – продуктів розщеплення глікогену епітеліальних клітин піхви при участі ендопептидаз. Відповідно, моно- і дисахариди є необхідними факторами росту молочнокислих бактерій. Весь цей процес контролюється гормонами, головним чином прогестероном і естрогенами.

Молочна кислота є дуже важливим компонентом у протимікробному захисті піхви від резидентної мікрофлори. В нормі власне за рахунок молочної кислоти підтримується оптимальний рівень рН в межах 3,8-4,2. Така реакція піхвового вмісту найбільш сприятлива для росту лактобактерій і найменш сприятлива для росту іншої мікрофлори. Можливо існують локальні коливання рН, які забезпечують необхідні умови для проліферації індигенних анаеробних бактерій. Взаємовідносини між різними видами мікроорганізмів швидше всього ґрунтуються на конкурентному принципі, хоча не виключені симбіоз і синтрофія окремих видів.

Під впливом ендо- і екзогенних факторів відбувається дисбаланс мікроекосистеми піхви, який проявляється каскадом змін. Підвищений рівень прогестерону сприяє посиленій проліферації клітин піхвового епітелію, активації рецепторів цих клітин до бактерій. Облігатно-анаеробні мікроорганізми, адгезуючись на зовнішній мембрані, приводять до утворення „ключових клітин”. Відбувається своєрідна клітинна деструкція, яка призводить до збільшення трансудації і відповідно до збільшення кількості піхвових виділень.

Більш низькі у порівнянні з прогестероном концентрації естрогенів сприяють зменшенню кількості глікогену в епітеліальних клітинах, внаслідок чого зменшується концентрація моно- і дисахаридів. При цьому знижується чисельність пула лактобактерій і посилюється ріст облігатно-анаеробних

мікроорганізмів. Такий механізм найбільш ймовірний при розвитку БВ в менопаузі або під час посткастраційного синдрому.

Облігатно-анаеробні мікроорганізми під час свого метаболізму продукують леткі жирні і амінокислоти, які розщепляються під впливом ферментів до летких амінів. Зниження концентрації або зникнення лактобактерій, головним чином H_2O_2 -продукуючи, призводить до зменшення концентрації молочної кислоти і підвищення рН піхвової рідини більше 4,5. Підвищене рН піхвової рідини є сприятливим для росту облігатно-анаеробних мікроорганізмів і несприятлива для росту лактофлора.

Значне місце у патогенезі БВ займає стан місцевого імунітету, забезпечуючи підтримання гомеостазу середовища піхви. Місцеві фактори, які умовно можна розділити на неспецифічні і специфічні, відіграють провідну роль у захисті статевих шляхів від інфекційних захворювань. Як і в інших частинах макроорганізму, які контактують із зовнішнім середовищем, місцевий захист статевої сфери обумовлений її анатомічними і фізіологічними особливостями, наявністю нормальної мікрофлори, присутністю лізоциму, компліменту, трансферину, імуноглобулінів і зв'язаних з ними антитіл.

Неспецифічні фактори місцевого захисту піхви різноманітні і представляють собою єдину систему, яка включає цілий комплекс як хімічних елементів (цинк, мідь, залізо і інші), речовини органічної природи (лізоцим, трансфери, глікопротеїни і інші), так і каскад реакцій, які вони ініціюють. Першим бар'єром на шляху проникнення збудників і поширення інфекції є піхва, слизова оболонка якої покрита багатошаровим плоским епітелієм, який змінюється під дією статевих гормонів (естрогенів і прогестерону).

До неспецифічних механізмів захисту необхідно віднести стан мікробіоценозу піхви і присутність лізоциму, визначаючих рівень і якість опору патологічній дії. До головних клітинних елементів резистентності відносять моноцитарно-макрофагальну ланку і фагоцитоз, до гуморальних – фактори системи компліменту (альтернативний шлях активації).

Як показали дослідження Кіри Є. Ф. (1995), при БВ не спостерігалось високої концентрації лейкоцитів (як це буває при запальному процесі). У даному випадку оцінювати лейкоцитоз у піхві необхідно не по кількості клітин, а по їх функціональній активності, так як у більшості випадків у піхві при БВ визначаються „мертві”, функціонально пасивні клітини. Фагоцитоз

порушений і проявляється у вигляді незавершеності або відсутності лізису мікробних клітин.

На відміну від вагінітів при БВ відмічається зниження концентрації IgA, відповідального за протимікробний та противірусний захист, що зумовлено відсутністю при БВ патогенних бактерій, а індигенну анаеробні мікроорганізми не мають виражених антигенних властивостей, здатних індукувати підвищену активність утворення антитіл. Окрім того, у хворих БВ спостерігається зменшення концентрації IgG і підвищення концентрації IgM. Порушення у системі загального імунітету констатується тільки у жінок, тривало (більше 5 років) хворіючих БВ. Ця гіпотеза знаходить підтвердження у тому, що у піхві у хворих БВ у порівнянні із здоровими жінками знижена кількість імунних комплексів.

При БВ відбуваються глибокі зміни, які впливають на всі рівні мікроекосистеми піхви. Зокрема в епітелії піхви спостерігаються процеси дезінтеграції клітинних шарів і цитолізу, а у біохімічному складі піхвової рідини відбуваються зміни, які відображають порушення практично серед всіх ключових показників основних видів обміну речовин (білкового, вуглеводного, ліпідного, водно-електролітного і мінерального).

Вже згадувалося, що однією з пускових ланок у розвитку БВ є зміщення рН піхвової рідини у лужну сторону. У свою чергу, зміна кислотності створює несприятливі умови для життєдіяльності нормальної мікрофлори піхви, головним чином – лактобактерій і, навпаки, сприяє розмноженню поліморфного мікробного товариства (бактероїди, пептококи, пептострептококи, превотели, фузобактерії, вейлонели, мобілункус, гарднерели та інші). Таким чином, рН піхвової рідини, з однієї сторони, підтримується продукцією молочної кислоти молочнокислими бактеріями, а з іншої – регулюється процесами ацидо- і амоніогенезу в епітелії піхви. Відповідно епітелію піхви належить регуляторна функція у регуляції оптимальної концентрації водневих іонів.

Очевидно, що молочна кислота, яка утворюється у процесі гомоферментного бродіння глюкози, кількісно не може забезпечити підтримку рН піхвової рідини у константних межах. Можливо, що зміни рН є не наслідком БВ, а його причиною. Багато в чому це пов'язано з порушенням регуляторної функції епітелію піхви, обумовленого процесами цитолізу і

dezінтеграції клітин, що може пояснюватися різними причинами: хронічною урогенітальною інфекцією, змінами гормонального статусу, кислотно-лужного стану, соматичними захворюваннями, нераціональною антибіотикотерапією, несприятливими факторами зовнішнього середовища, внутрішньоклітинним паразитизмом та іншим. Підвищення концентрації іонів Na^+ і Cl^- також свідчить про порушення реабсорбції піхвового епітелію. Необхідно відмітити, що вказане підвищення концентрації іонів Na^+ може бути одночасно і компенсаторним механізмом, поскільки при БВ спостерігається зниження концентрації осмотично активних речовин (глюкози і сечовини). Компенсаторне підвищення концентрації іонів Na^+ призводить до підвищення гідратації, проявом чого і є наявність рясних рідких виділень – найбільш типової клінічної ознаки БВ. Підвищена концентрація іонів Na^+ може бути використана БВ-асоційованими мікроорганізмами як альтернативне джерело енергії.

Іншим, не менш важливим фактором, обумовленим підвищенням рН піхвової рідини, є підвищення при БВ активності протеолітичних ферментів, таких як пролінамінопептидаза, сіалідаза (нейрамідідаза), муциназа. Внаслідок чого відбувається гідролітичне розщеплення білкових макромолекул, в тому числі і колагену, що призводить до дезінтеграції клітин епітелію, порушенню їх функції і підвищенню концентрації вільних життєздатних клітин у піхвовій рідині. Ці клітини стають субстратом для забезпечення життєдіяльності анаеробних, БВ-асоційованих мікроорганізмів. Активація ферментів сіалідази і муцинази призводить до порушення слиноутворення, що полегшує доступність для мікроорганізмів клітин епітелію. Підвищення адгезивної здатності цих мікроорганізмів відбувається за рахунок модифікації клітинних рецепторів мікробними протеазами, підвищення рН піхвової рідини і зниження red-ox-потенціалу епітелію піхви.

Енергоутворення у ОАБ відбувається за рахунок анаеробного бродіння – процесу, при якому синтез АТФ відбувається тільки на субстратному рівні, тобто без транспорту електронів у дихальному ланцюгу, такий процес у біохімії називається анаеробним диханням. ФАБ у присутності кисню ростуть як аеробні мікроорганізми з відповідним енергозабезпеченням за рахунок транспорту електронів у дихальному ланцюгу; при відсутності кисню їх обмін переключається на бродіння. Аеробні бактерії у процесі синтезу енергії здатні

утворювати високотоксичні похідні кисню: супероксиданіонрадикал і перекис водню. З метою захисту від аутопошкодження аеробні бактерії синтезують ферменти – супероксиддисмутазу і каталазу, які відповідно руйнують супер-оксиданіонрадикал і перекис водню. ФАБ не утворюють каталазу, але у їх мембрані є супероксиддисмутаза, що робить їх стійкими до вільнорадикального пошкодження. ОАБ не мають цих ферментів і абсолютно не захищені навіть від слідів кисню у навколишньому середовищі. Наявність вільних радикалів кисню один з механізмів контролю концентрації ОАБ у піхвовому біотопі, при зменшенні їх концентрації посилюється проліферація ОАБ і виникає стан БВ.

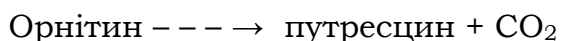
Окрім того, при БВ у піхвовій виявлена більш висока, чим у здорових жінок, активність внутрішньоклітинних ферментів АЛТ, АСТ і лужної фосфатази. Бактеріальні поліаміни разом з іншими органічними кислотами (оцтовою і молочною) є цитотоксичними. Вони призводять до відшарування епітеліальних клітин піхви. Гарднерели активно атакують відшаровані клітини, особливо при зміненому рН піхви, приводячи до формування патогномонічних для БВ „ключових клітин”. Це може свідчити про активність цитолітичних процесів.

У забезпеченні метаболізму БВ-асоційованих мікроорганізмів велике значення мають ферменти – декарбоксилази, дія яких направлена на декарбоксилювання амінокислот. У результаті чого утворюються біогенні аміни і вуглекислий газ. Останній важливий з точки зору створення безкисневих умов середовища, при яких відбувається відповідне зниження парціального тиску кисню. Для оптимального росту ОАБ необхідна наявність достатньої кількості іонів заліза і сірковмісних сполук. За рахунок цих елементів анаероби синтезують білок ферредоксин – переносник електронів. Цим пояснюються умови, необхідні для розмноження і життєдіяльності облігатно-анаеробної і мікроаерофільної мікрофлори.

Одним із клінічних проявів БВ є неприємний запах виділень типу „гнилої риби” або позитивний аміновий тест, що обумовлено присутністю летких амінів, таких як метиламін, диметиламін, триметиламін, кадаверин, путресцин. Ці метаболіти утворюються у основному в наступних реакціях:



у наступному з метиламіну під дією ферментів – метилаз анаеробів утворюються диметил- і триметиламін.



Окрім того, під дією анаеробної мікрофлори можуть з'являтися сірководень, метил меркаптан (при розпаді сірковмісних амінокислот – цистеїну, цистіну, метіоніну). У результаті розпаду ароматичних амінокислот синтезуються такі сполуки, як фенілетиламін, тирамін, триптамін, крезол, фенол, скатол, індол. Ці метаболіти не тільки мають характерний неприємний запах „гнилої риби”, але й можуть цитотоксично впливати на епітеліальні клітини. В останні роки, деякими авторами, показано, що нітрозаміни, які є продуктами метаболізму ОАБ є коферментами канцерогенезу і можуть бути однією з причин розвитку раку шийки матки. Разом з тим гарднерели, які найчастіше у високих концентраціях виділяються при БВ, не продукують ці сполуки. Тому при переважанні гарднерел і низькій концентрації ОАБ аміно тест може бути негативним.

У фізіологічних умовах молочна кислота утворюється у результаті гомоферментного (ЛБ) або гетероферментного (біфідобактерії) молочнокислого бродіння.

Гомоферментне бродіння: глюкоза → 2-лактат.

Гетероферментне бродіння: глюкоза → 2-лактат+ 3-ацетат.

При молочнокислому бродінні із одного моля глюкози утворюється два моля АТФ. Цієї енергії достатньо для утворення 22 г біомаси мікроорганізмів.

При БВ переважає маслянокисле і пропіоновокисле бродіння (ОАБ). Маслянокисле бродіння відбувається за участю фермента піруват ферредоксиноксидази. Ферредоксин відноситься до залізо протеїнів. Він містить 8 атомів заліза, зв'язаних з білковою молекулою цистеїновими залишками поліпептидного ланцюжка. Між собою атоми заліза з'єднані сульфідними мостиками. Таким чином ферредоксин містить 8 молекул сульфідних груп. Молекула цього білка найбільш стабільна у нейтральному середовищі. При підкисленні розчину ферредоксин розпадається з утворенням сірководню. Цим фактом частково можливо пояснити нищівну дію кислого середовища для ОАБ, які використовують для енергозабезпечення маслянокисле бродіння. Окрім того, на думку Кіри Є. Ф., сірувато-коричневий характер піхвової

рідини при маніфестних формах БВ можна пояснити відповідним забарвленням ферредоксину.

Маслянокисле бродіння: глюкоза \rightarrow 2-ацетил-СоА + 2 CO₂ , у подальшому ацетил-СоА використовується для синтезу жирних кислот з коротким вуглецевим ланцюжком.

З одного моля глюкози утворюється три моля АТФ. Цієї енергії достатньо для утворення 33 г біомаси мікроорганізмів.

Пропіоновокисле бродіння: 3 лактат \rightarrow 2-пропіонат + ацетат + CO₂.

Існує два метаболічних шляхи утворення пропіонату – акрилатний і сукцинат-пропіонатний. У першому лактат поступово відновлюється до пропіонату, а в другому лактат перетворюється у пропіонат через стадію утворення пірувату і сукцинату. Сукцинат-пропіонатний шлях найчастіше спостерігається при БВ, оскільки співвідношення сукцинат/лактат значно збільшується (значення вище 0,4) і має діагностичне значення.

Достатньо високий процент життєздатних клітин плоского епітелію у піхвовій рідині (до 60%) дозволяють визначити ще одну ланку у розвитку БВ. Нейтральне середовище є оптимальним для функціонування таких ферментів, як амілаза, яка руйнує глікоген, сіалідаза, муциназа, пролінамінопептидаза, які призводять до деградації білкових молекул колагену. Окрім того, дане рН піхвового середовища при БВ сприяє зниженню рівня іонізованого кальція у піхвовій рідині. Ці процеси призводять до порушення контакту між клітинами плоского епітелію піхви і більш високій їх десквамації, що призводить до підвищення їх концентрації у піхвовій рідині. Поява життєздатних клітин плоского епітелію у піхвовій рідині створює анаеробам умови сприятливі для їх метаболізму. „Ключові клітини” – це, можливо, життєздатні клітини піхвового епітелію, енергетичні можливості яких використовують ОАБ. У свою чергу у цих клітинах не накопичується глікоген, що призводить до зменшення титру лактобактерій. Як наслідок зниження титру лактобактерій відбувається порушення процесів утворення перекису водню і молочної кислоти, які забезпечують бактерицидність піхвової рідини. Таким чином, „ключові клітини” можна вважати як субстрат для мікробного паразитизму.

Глюкоза піхвової рідини під впливом ферментів бактерій перетворюється в лактат, який під впливом лактатдегідрогенази

перетворюється у пірвіноградну кислоту. При БВ у пірватдегідрогеназній реакції анаеробна флора утилізує пірвіноградну кислоту або безпосередньо глюкозу у ферредоксіноксидоредуктазній реакції у пірват з утворенням ацетил СоА, який у подальшому використовується для синтезу жирних кислот з коротким вуглеводним ланцюжком (С₃ – С₆) – маркерних метаболітів БВ. У результаті чого виснажується пул вільної глюкози і запаси глікогену в епітеліальних клітинах у повній мірі не поповнюються. Відбувається порушення метаболічної основи для нормальної ацидофільної мікрофлори. У той же час БВ-асоційована мікрофлора для метаболічних і енергетичних цілей окрім глюкози може використовувати і інші джерела (КК, альтернативні глюкозі субстрати, електрохімічний потенціал іонів Na⁺ для синтезу АТФ).

Одержані дані про біохімічні зміни при БВ свідчать, що патогенез даного захворювання багато у чому визначається порушенням балансу між функціональною активністю епітелію піхви, співвідношенням ацидофільної і іншої індигенної (резидентної) мікрофлори та їх метаболічними процесами. Схожі механізми значно відрізняються від істинних запальних процесів, що є додатковим підтвердженням дисбіотичної природи БВ.

У пацієнток з БВ різко зростає ймовірність зараження захворюваннями, що передаються статевим шляхом, і активації скрито перебігаючої вірусної інфекції із-за низького redox-потенціалу та гіпоксії тканин піхви при високому рН піхвової рідини.

Ще однією ланкою у патогенезі БВ є простагландиновий механізм, але про нього буде докладніше згадано нижче, так як він має пряме відношення до такого ускладнення вагітності, яке зустрічається у вагітних з БВ, як переривання вагітності.

Гіпотетичний патогенез бактеріального вагінозу представлений на схемі 1.

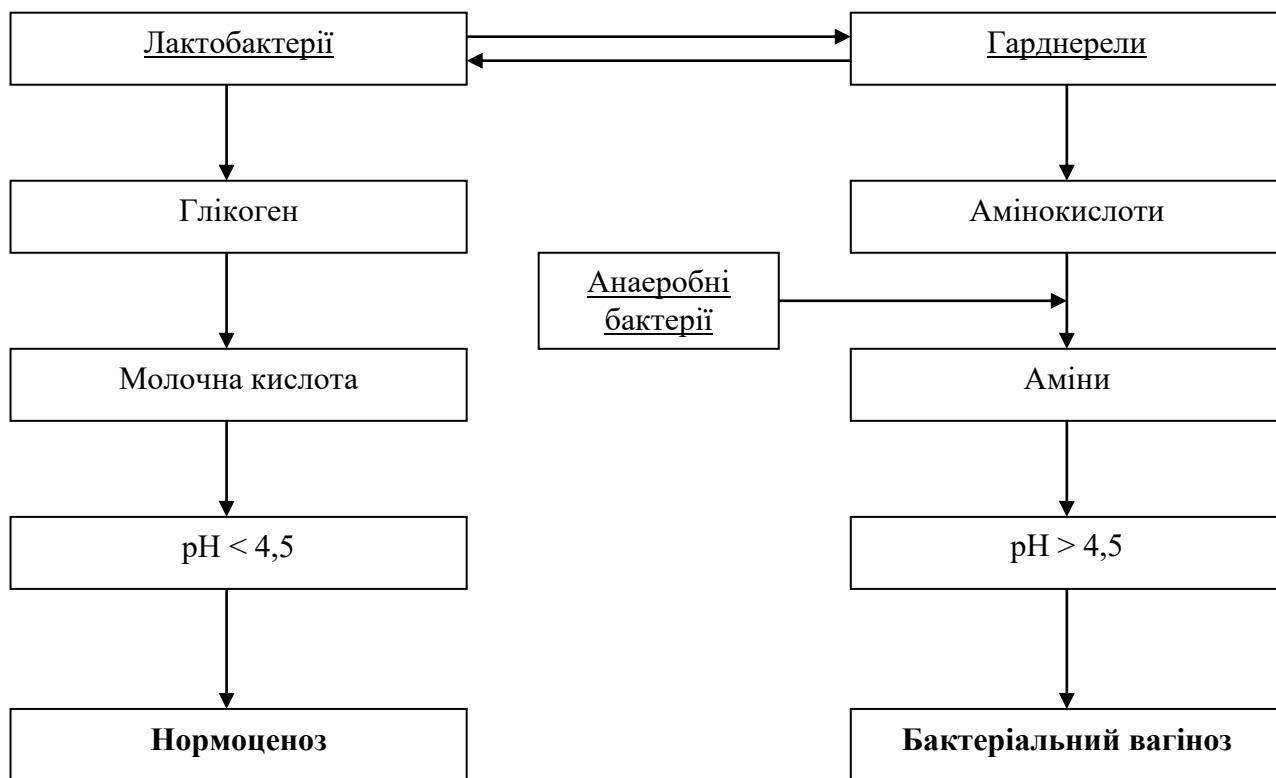


Схема 1. Гіпотетичний патогенез бактеріального вагінозу

6. Клініка та діагностика бактеріального вагінозу

У половині випадків перебіг бактеріального вагінозу має безсимптомний характер, і тільки для певної частини жіночій популяції характерна наявність специфічних симптомів бактеріального вагінозу. Такими основними симптомами є рідкі виділення білого або жовтого кольору з неприємним рибним запахом. Перед менструацією і після статевого акту запах посилюється. При тривалому перебігу захворювання виділення набувають жовтувато-зеленувате забарвлення, піняться, стають густими, тягучими, липкими. Кількість білей варіює від помірних до дуже рясних (до 25-50 мл на добу). Деякі пацієнтки відзначають локальний дискомфорт, відчуття печіння, свербіжу, диспареунії. При об'єктивному дослідженні, особливості є те, що відсутні ознаки запалення (набряк, гіперемія) стінок піхви. Сам по собі бактеріальний вагіноз не становить загрози здоров'ю, проте тривалі і рясні виділення можуть створювати деякі проблеми в житті жінки (порушується сексуальна функція, знижується працездатність і т. д.).

Серед перенесених гінекологічних захворювань у пацієнток з БВ переважають кольпіти (63, 9%). Окрім того, у більшості пацієнток виявляється висока частота фонових захворювань шийки матки, таких як, ектопія шийки матки, рідше – лейкоплакія шийки матки, ендocerвіцит і ендометріоз шийки матки з частим рецидивуванням патологічного процесу після проведеної терапії. У 72, 6% пацієнток з БВ в анамнезі спостерігалися різні алергічні реакції на продукти харчування і (або) медикаментозні препарати. Особливо необхідно відмітити, що 54, 4% хворих при бактеріологічному дослідженні фекалій виявлено у різному ступені виражені порушення мікробіоценозу кишківника. Необхідно відмітити, що БВ часто виникає на фоні порушень менструального циклу переважно по типу олігоменореї або повноцінної лютеїнової фази. У жінок з тривалим перебігом захворювання розвиваються неврози, істеричні стани, схильність до емоційної нестійкості. Хоча залишається відкритим питання чи БВ є причиною порушення менструального циклу, чи порушення менструального циклу приводить до виникнення БВ.

Діагностика бактеріального вагінозу будь-якої вікової категорії жінок на сьогоднішній день не представляє труднощів. У світовій медичній практиці користуються клініко-лабораторними критеріями, запропоновані лікарем Amsel R. (1983). ще у 1983 році і затверджені на Міжнародному симпозіумі у Стокгольмі у 1984 році, ставши діагностичним стандартом. Вони включають такі чотири критерії:

- 1) наявність гомогенних виділень, рівномірно розподілених на стінках піхви;
- 2) підвищення рівня піхвового рН.
- 3) позитивний тест з 10% розчином гідроксиду калію (присутність специфічного запаху “гнилої риби”) – визначення летких амінів;
- 4) виявлення у вологих і Грам-мазках КК.

Наявність не менше трьох із чотирьох критеріїв свідчить про БВ.

1. Кількість і характер піхвових виділень є однією з основних клінічних ознак БВ. У залежності від тривалості хвороби їх характер буде різним. На початку розвитку захворювання виділення частіше рідкої консистенції, білі або з сіруватим відтінком у вигляді гомогенної пасти. При тривалості БВ більше 5 років виділення набувають жовтувато-зеленуватого з переходом у

сірий колір, стають більш густими, інколи нагадують сиркову масу, мають здатність пінитися, тягнутися.

2. Визначення реакції піхвового вмісту. Визначення реакції піхвового вмісту – рН-метрію - проводять двома способами: за допомогою електродів, приєднаних до лабораторного рН - метра або індикаторних папірців. При БВ рН піхвового вмісту більше 4,5, але найчастіше знаходиться у межах 5,0-6,0. Хибно позитивні результати вимірювання рН піхвової рідини можуть бути одержані, якщо у піхві присутня менструальна кров, сперма, збільшена кількість цервікального слизу. Чутливість і специфічність тесту складає 89-97 і 53-85% відповідно.

За кордоном широке використання знайшли експрес-тести – FemТхам, Amines TestCard™, основані на калометричному визначенні 2-х із критеріїв Amsel (рН, наявність амінів). Час виконання аналізу складає від 30 с до 5 хв.

3. АТ (амінний, аміачний, “нюховий” тест, тест на запах) – реакція з 10% розчином гідроксиду калію. Методика тесту надзвичайно проста і проводиться під час гінекологічного дослідження. Суть полягає у появі або посиленні неприємного запаху (“гнилої риби”) при змішуванні у рівних пропорціях піхвових виділень з 10% розчином гідроксиду калію. Позитивним вважається і тест при якому відмічається зміна запаху при відсутності запаху “гнилої риби”. Поява неприємного запаху обумовлена виділенням летких амінів (метиламін, ізобутиламін, путресцин, кадаверин, тирамін, диметиламін, триметиламін) – продуктів метаболізму ОАБ. Характерно, що *Gardnerella vaginalis* не продукує аміни, а виробляє фермент сіалідазу (нейрамінідазу), який обумовлює один із основних клінічних симптомів БВ - рясні гомогенні виділення. Тому при переважанні *Gardnerella vaginalis* у піхвовому мікробіоценозі при БВ АТ може бути негативний. Важливо проводити тест з достатньою кількістю матеріалу. Для проведення тесту використовуються наступні способи:

1) невеликий тампон з вагінальними виділеннями занурюють у пробірку з 10% розчином гідроксиду калію;

2) на предметне скельце наносять декілька крапель піхвового вмісту і змішують з рівною кількістю 10% розчину гідроксиду калію;

3) після огляду в дзеркалах на ділянки дзеркала, де залишилися піхвові виділення наносять 10% розчин гідроксиду калію.

Проводиться також напівкількісна оцінка позитивного АТ:

+ - типовий "рибний" запах з'являється тільки при змішуванні виділень з 10% розчином гідроксиду калію;

++ - виділення мають помірний запах, який посилюється при додаванні 10% розчину гідроксиду калію;

+++ - виражений запах виділень, значно посилюється при додаванні 10% розчину гідроксиду калію.

Чутливість і специфічність цього діагностичного тесту складає 79-88 і 43-97% відповідно.

4. "Ключові клітини" (Clue cells) - це епітеліальні клітини слизової оболонки піхви покриті зовні адгезованими грамваріабельними бактеріями. Серед даних бактерій були виявлені гарднерели, бактероїди, фузобактерії і мобілункус. КК можна виявити як у вологих мазках, так і у фарбованих 1% розчином метиленового синього або по Граму. У вологому мазку ці великі епітеліальні клітини мають вигляд картопляних чипсів, оточених бактеріями; вони також можуть мати нерівні і нечіткі контури. Бактеріоскопія мазків, фарбованих по Граму або метиленовим синім – один з найбільш доступних і інформативних методів діагностики БВ. Діагностичне значення має виявлення не менше 20% епітеліальних клітин, які є „ключовими”, або не менше 2 КК із 20 полів зору, або наявність будь-якої кількості КК в 2 полях зору. Як бачимо мінімальна кількість КК, яких потрібно виявити для постановки діагнозу БВ є різною у різних авторів. Ми вважаємо, що для постановки діагнозу БВ є достатнім виявлення декількох КК у мазку. Чутливість даного критерію складає біля 94%, а специфічність – 57%. За даними зарубіжних авторів, наявність КК і позитивного АТ дозволяє виставити діагноз БВ у 98, 9% пацієнток.

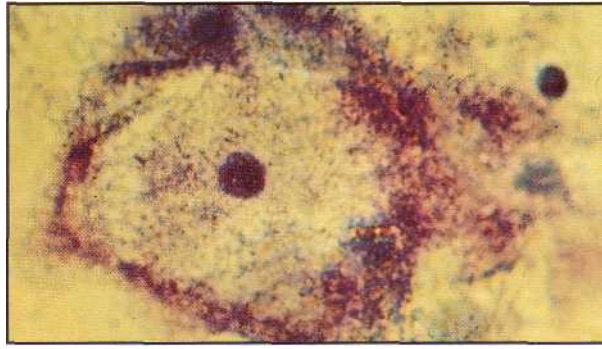


Фото 1. „Ключова клітина” – клітина багатошарового плоского епітелія піхви з нечіткими контурами покрита грамваріабельними бактеріями.

ЛБ також інколи можуть прилипати до епітеліальних клітин, імітуючи "ключові клітини". У таких випадках допомагає фарбування за Грамом: гарднерела – грамнегативна паличка, а ЛБ – грампозитивна.

Додатковими мікроскопічними критеріями БВ є:

- 1) менше 5 у полі зору лактобактерій (збільшення з імерсією);
- 2) переважання клітин плоского епітелію над лейкоцитами. Недостовірним критерієм є підрахунок у вагінальних мазках лейкоцитів, кількість яких значно варіює (від 5-7 до 30-40 у полі зору і більше). На думку Кіра Є. Ф., необхідно оцінювати не абсолютну кількість лейкоцитів, а їх функціональну активність, що потребує додаткових досліджень.

В кінці 80-х років Spiegel запропонував використовувати бальну систему для діагностики бактеріального вагінозу з урахуванням співвідношення морфотипов лактобацил і вагінальної гарднерели при мікроскопії мазка з піхви, пофарбованого по Граму. Однак система не прижилася і тільки в 1991 році Nugent R. P. і співавтори запропонували свої лабораторні критерії діагностики бактеріального вагінозу якими до цих пір широко користуються в світовій медицині.

В основі лежить система балів від 0 до 7 і їх комбінація для діагностики ступеня бактеріального вагінозу за оцінкою трьох бактеріальних морфотипів піхви:

А лактобацили - великі грампозитивні палички;

В вагінальна гарднерела і бактероїди - дрібні грамваріабельні та грамнегативні коки;

С мобілукус - вигнуті грамваріабельні палочки.

Таб.9 Оцінка основних бактеріальних морфотипів

Бали	A - Lactobacilli	B - Gardnerella	C - Mobiluncus
0	> 30 морфотипів	Морфотипи відсутні	Морфотипи відсутні
1	5 – 30 морфотипів	Один морфотип	Один морфотип
2	1 – 4 морфотипи	1 – 4 морфотипи	1 – 4 морфотипи
3	Один морфотип	5 – 30 морфотипів	5 – 30 морфотипів
4	Морфотипи відсутні	> 30 морфотипів	> 30 морфотипів

Мазок з піхви фарбують за Грамом і підраховують окремо кількість окремо виявлених морфотипів під імерсійною ситемою мікроскопа. Кількість отриманих балів сумують (A+B+C):

0-3 бали: нормальна мікрофлора;

4-6 балів: проміжна мікрофлора;

> 7 балів: бактеріальний вагіноз.

З моменту визначення бактеріального вагінозу як самостійного захворювання, безумовною ознакою (маркером) вважали вагінальну Гарднереллу (*Gardnerella vaginalis*). Однак, вже невдовзі було встановлено, що вагінальна гарднерелла присутня у невеликій кількості в піхві у багатьох здорових жінок. Наступним претендентом на маркер бактеріального вагінозу вважався мобілункус, але було також встановлено, що частота його виявлення також висока в жінок і без наявності бактеріального вагінозу. Внаслідок, спроби знайти мікроорганізм, наявність якого було б специфічно тільки для бактеріального вагінозу, були залишені, і діагностика його була заснована тільки на клініко-лабораторних критеріях Амсея і балах Нугент. Однак в 1992 році був відкритий *Atopobium vaginai*, і в 1999 році був встановлен його зв'язок з бактеріальним вагінозом, а в даний час він розглядається як мікроорганізм, специфічний для бактеріального вагінозу. Основними претендентами на маркери бактеріального вагінозу вважаються *Leptotrichia species*, *Megasphera species* і група вагіноз-асоційованих бактерій *Clostridium phylum*

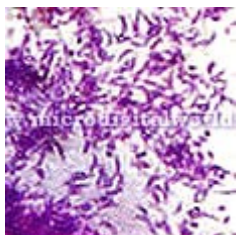


Фото. 2 мікроскопія Mobiluncus

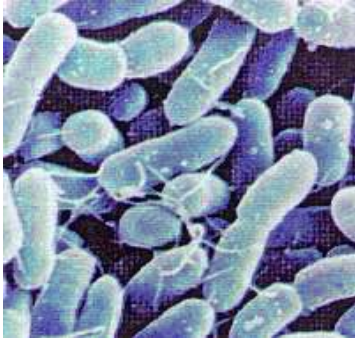


Фото. 2 (електронна мікроскопія)
Атробіум вагінаї

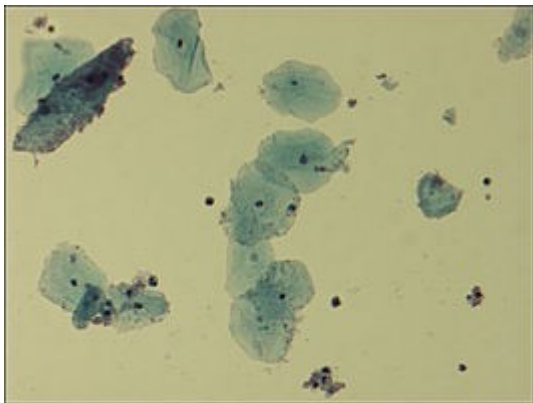


Фото.3 мікроскопія *Gardnerella vaginalis*

Тому для діагнозу бактеріального вагінозу важливо визначення його маркерів, що дозволяє диференціювати бактеріальний вагіноз від аеробного вагініту, а також від вагініту, що супроводжується відсутністю нормальної лактофлори і підвищенням вагінального рН. В даний час виділяють дві групи маркерів бактеріального вагінозу (таблиця 10).

Табл. 10. Маркери бактеріального вагінозу

Маркери БВ	Методи визначення
Низькоспецифічні <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Mobiluncus sp.</i> <i>Leptotrichia sp.</i> <i>Megasphaera sp.</i>	Визначаються у здорових і у хворих бактеріальним вагінозом жінок. Методи діагностики: мікроскопія, ПАР

	бактеріоскопічне дослідження исследование.
Високоспецифічні <i>Atopobium vaginae</i> вагіноз-асоційовані бактерії <i>Clostridium phylum Mucinase</i>	Визначаються тільки у жінок з бактеріальним вагінозом. Методи діагностики: ПАР ІФА

Останнім часом з'явилися дослідження про специфічність деяких ферментів, що виробляються транзиторними мікроорганізмами при бактеріальному вагінозі і про можливість використання їх визначення для діагностики безсимптомного бактеріального вагінозу. Мова йде про муціназу (mucinase) і сіалідазу (сіалідази). Наявність цих ферментів свідчить про патогенність патологічної вагінальної мікрофлори, в той час, коли мікроскопічні показники не перевищують норму. Встановлено, що у sialidasae – позитивних вагітних жінок з БВ висока імовірність передчасних пологів.

Так як діагноз бактеріального вагінозу повинен встановлюватися на підставі критеріїв Амсея або лабораторних критеріїв Нугент, на перший погляд може здатися, що гострої необхідності в проведенні високоточного аналізу ПАР немає. Але, по-перше, ПАР - один з основних методів визначення маркерів бактеріального вагінозу, а по друге-, для повноцінного та ефективного лікування необхідно визначити склад мікрофлори, що викликала бактеріальний вагіноз. Є часта і помилкова думка, що вагіноз викликаний тільки вагінальною гарднерелою. Так, *Gardnerella vaginalis* найбільш часто визначається у жінок з вагінозом і займає домінуюче місце в складі умовно-патогенної мікрофлори піхви, але бактеріальний вагіноз - захворювання з полімікробною етіологією, і призначення тільки метронідазолу (найбільш часто застосовуваного препарату) веде до неефективності лікування, так як він не чинить терапевтичну дію на інших представників полімікробної асоціації. Тому доцільно призначати ПАР для визначення таких мікроорганізмів, що беруть участь у формуванні вагінозу:

Mobiluncus spp., *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma genitalium*, *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia species*.

Дуже часто бактеріальний вагіноз поєднується з хламідійною, гонококковою інфекцією і трихомоніазом, тому його наявність є показанням до призначення ПАР на ці інфекції (особливо враховуючи те, що відсоток хворих гонореею жінок, виявлених при бак-теріоскопічному дослідженні невеликий). Відзначається і часте поєднання бактеріального вагінозу з наявністю уреаплазменної інфекції, тому також має сенс провести дослідження на *Ureaplasma urealyticum*.

В даний час метод ПАР розглядається як основний метод для визначення маркерів бактеріального вагінозу.

Вагінальні мазки, фарбовані по Граму, Кіра Є. Ф. рекомендує класифікувати по 3-х ступенях: 1-й – нормальний стан мікробіоценозу піхви (переважання ЛБ, відсутність або незначна кількість грамнегативної мікрофлори, *Gardnerella vaginalis*, відсутність грибів, трихомонад і гонококів); 2-й – наявність дещо зниженої або нормальної кількості ЛБ, при цьому виявляють різноманітні морфотипи грампозитивних і грамнегативних паличок і коків; 3-й (типовий для БВ) – переважання змішаної бактеріальної флори, включаючи *Gardnerella vaginalis* і інші грампозитивні і (або) грамнегативні палички і (або) коки, незначна кількість або відсутність ЛБ

Додаткові методи дослідження, які використовуються для діагностики БВ:

- 1) бактеріологічний посів піхвової рідини в аеробних і анаеробних умовах для ідентифікації всіх компонентів бактеріального мікробіоценозу піхви і її кількісний аналіз;
- 2) визначення триметиламіну;
- 3) піхвова термометрія;
- 4) газорідинна хроматографія;
- 5) імунологічні методи дослідження;
- 6) пролінамінопептидазний тест;
- 7) біохімічний аналіз піхвової рідини;
- 8) кольпоскопія;
- 9) морфологічні методи дослідження слизової оболонки піхви.

1. Посів піхвового вмісту проводять на групу поживних середовищ, які дають можливість виявити максимальну видову різноманітність бактерій з використанням анаеробних технологій.

Система виділення і ідентифікації мікроорганізмів умовно включає два етапи: долабораторний (клінічний) і лабораторний. Долабораторний етап починається з моменту одержання матеріалу і завершується доставкою проб у мікробіологічну лабораторію. Однією з умов транспортування зразків матеріалу є часовий інтервал, який не має перевищувати 2-х годин. Для транспортування і накопичування одержаного матеріалу використовують цукровий, глюкозо-пептонний і серцево-мозковий бульйони, тіогліколеве середовище. Необхідно використовувати максимальну кількість транспортних середовищ з обов'язковим включенням тіогліколевого середовища. Лабораторний етап починається з первинного посіву нативного матеріалу і закінчується ідентифікацією виділених мікроорганізмів. У середньому для цього потрібно від 4 до 15 діб. Первинний висів досліджуваного матеріалу проводиться на цукровий агар, 5% кров'яний агар, середовище Ендо, агар МРС, анаеробний гемагар із необхідними для культивування ОАБ добавками (збагачений геміном, менадіоном, твіном-80, гемолізованою кінською або людською кров'ю і вітаміном К). Ідентифікація мікроорганізмів проводиться за їх культуральними, біохімічними, морфологічними ознаками і використанням діагностичних дисків з ванкоміцином, канаміцином, пеніциліном, неоміцином, еритроміцином і деяких інших. Вивчення культуральних і морфологічних характеристик бактеріальних культур проводиться з використанням світлової, темнопольної, фазово-контрастної, стереоскопічної і люмінесцентної мікроскопії. Анаеробні культури випробовують на аеротолерантність – здатність до росту у мікроаерофільних або аеробних умовах. При позитивному результаті цього тесту культуру відносять до ФАБ або мікроаерофілів, при відсутності росту – до ОАБ. Виділення *Gardnerella vaginalis* проводиться в атмосфері вуглекислого газу на анаеробному кров'яному агарі з додавання гентаміцину сульфату, налідіксової кислоти і амфотерицину В в адекватних пропорціях.

Gardnerella vaginalis ідентифікують як колонії з характерним бета-гемолізом і морфологією. При мікроскопії виявляють грамнегативні або грамваріабельні короткі, палички. Реакція на каталазу і оксидазу від'ємна,

характерна антибактеріальна чутливість (стійкі до сульфаніламідів і чутливі до бацитрацину, з ознаками ферментації крохмалу, інгібіція 3% розчином перекису водню, від'ємна каталазна реакція, гідроліз гіпурата). Колонії *Gardnerella vaginalis* маленькі, рівні, повні.

Попередня ідентифікація проводиться у відповідності з наступними критеріями:

1) оцінка морфології колоній – колонії маленькі, сірі і випуклі з полем гемолізу або без нього;

2) забарвлення по Граму – на мазках з середовища грамнегативні і грамваріабельні поліморфні палички з заокругленим кінцем. Вони розташовані поодинокі або маленькими групами;

3) біохімічна ідентифікація – проводяться посіви підозрілих колоній на крохмальний агар. Вирослі колонії тестують на інгібування 3% розчином перекису водню і утворення каталази. Звертають увагу на бета-гемоліз.

За рекомендаціями CDC, рутинний посів для виявлення *Gardnerella vaginalis* не рекомендується через низьку специфічність, проте може бути корисним застосування ДНК-тесту з метою виявлення високих концентрацій *Gardnerella vaginalis*.

Кількісний аналіз мікрофлори піхви проводять як для ФАБ, так і для ОАБ. Для кількісного визначення ФАБ використовують метод секторальних посівів за способом Gould. Суть метода полягає у наступному: забір матеріалу проводиться ватним тампоном стандартних розмірів, який потім вміщують у пробірку з 5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, добре перемішують і проводять посів на кров'яний агар бактеріологічною петлею на 1-й сектор чашки Петрі (30-40 штрихів). Після цього петлю пропалюють і виконують 4 штрихових посіви з 1-го сектору у 2-й, аналогічним чином із 2-го сектору в 3-ій, а з 3-го в 4-й, пропалюючи петлю після пересіву з кожного сектору. Чашки інкубують при температурі 37°C 18-24 години, після чого підраховують число колоній, які виросли в секторах. Кількість бактерій у 1 мл піхвового вмісту визначають по таблиці і результат перемножують на 5.

Для кількісного визначення ОАБ матеріал одержують стерильним одноразовим шприцем (0,01 мл) із заднього піхвового склепіння, який зразу ж засівають в 1 мл серцево-мозкового бульйону, який містить індикатор резазурин. Після доставки матеріалу у мікробіологічну лабораторію проводять

серійні розведення. З кожного розведення 0,1 мл засівають у пробірку з серцево-мозковим бульйоном, збагаченим геміном, цистином, вітаміном К і твіном-80. Культуру інкубують в анаеростаті. Підрахунок колоній проводять за спеціальним методом.

У практичній роботі цей метод не використовують із-зі дороговизни, трудомісткості і довготривалості дослідження.

2. Кірою Є. Ф. (1995) був запропоновано напівкількісний метод визначення триметиламіну – одного із основних летких амінів, відповідаючи за появу неприємного запаху. У даному випадку використовувалися спеціально розроблені герметично запаєні з обох кінців індикаторні трубки, які містять хімічний компонент жовтого кольору, який вступає в реакцію з три метиламіном, здатний змінювати колір, що говорить про присутність цього аміну у навколишньому середовищі. Для визначення вмісту три метиламіну трубка надпилювалася і скривалася з двох сторін. До одного кінця приєднували пластикову трубку, яка була підключена до вакуум-насоса, за допомогою якого прокачували через неї 280-300 см³ повітря, а інший кінець трубки поміщали між дзеркалами біля шийки матки. При наявності триметиламіну забарвлення індикатора змінювалося на синьо-фіолетове і порівнювалося з еталоном. Кількісно концентрацію триметиламіну оцінювали по шкалі від 0,0 до 0,1 мг/мл і більше.

3. У зв'язку з тим, що БВ є незапальним інфекційним захворюванням піхви і представляє собою дисбактеріоз піхви, то при піхвовій термометрії на відміну від кольпіту не відмічається підвищення місцевої температури (t піхви при БВ – 36,2-36,7 °С).

4. Метод газорідинної хроматографії дозволяє порівнювати вміст у піхвовій рідині основних продуктів метаболізму лактобактерій і ОАБ, гарднерел: молочної і янтарної кислот. Як відомо основним продуктом метаболізму лактобактерій є молочна кислота, а ОАБ – янтарна кислота. У нормі співвідношення янтарної і молочної кислот складає < 0,4, а при БВ - > 0,4. Окрім того, можливо визначити інші продукти метаболізму ОАБ – коротколанцюгові жирні кислоти (оцтову, пропіонову, ізомасляну, масляну, ізовалеріанову, валеріанову, ізокапронову, капронову, фенілоцтову та інші) і спирти (метиловий, етиловий, ізопропіловий, пропілів, трет-бутиловий, втор-бутиловий, ізобутиловий, бутиловий, трет-аміловий, ізоаміловий і аміловий).

Чутливість і специфічність даного тесту за різними авторами коливається від низьких цифри до 100%. Тривалість аналізу складає 30-40 хв. За даними Наукового центру АГіП РАМН чутливість і специфічність методу складає 80 і 88,6% відповідно. На практиці цей метод використовується рідко із-за високої складності і дороговизни.

Окрім того даним методом можуть бути виявлені леткі жирні кислоти – продукти метаболізму бактерій. С. А. Spiegel і співавтори при аналізі летких жирних і нелетких органічних кислот визначили, що при БВ збільшується концентрація бутирата, ацетата і пропіоната у піхвовому вмісті.

5. При БВ відмічається зменшення концентрації IgA, SIgA, IgG і збільшення концентрації IgM.

6. J. L. Thomason і співавтори запропонували тест, оснований на підвищенні пролінамінопептидазної активності піхвового секрету за рахунок ензимів, які продукують ОАБ. У нормі активність цього тесту не визначається. Цей тест є достатньо інформативним і швидким (4 години). Чутливість і специфічність методу складає 84,4 і 70,2% відповідно.

7. При біохімічному аналізі піхвової рідини у жінок з БВ відмічається підвищена осмолярність, знижений вміст перекису водню, сечовини, глюкози, молочної кислоти, холестеролу, заліза, міді, магнія, кальція, підвищений вміст загального білка, калія, хлоридів, аланінамінотрансферази, аспартат-амінонотрансферази, лактатдегідрогенази, амілази, лужної фосфатази, креатинкінази,

8. Кольпоскопія при БВ, на відміну від неспецифічного вагініту, не виявляє дифузної або вогнищевої гіперемії, точкових крововиливів, набряку і інфільтрації слизової оболонки піхви, а ознакою БВ служать гіпо- або дистрофічні зміни слизової оболонки. При обробці розчином Люголя шийки матки при БВ з'являється симптом „манної крупи”, тобто дрібноточкові йод негативні участки, причиною яких є дистрофічні зміни слизової оболонки піхви, витончення епітеліального шару і компенсаторне проростання стромальних сосочків у товщу епітелія.

9. Більше ніж у 70% жінок з БВ при гістологічному дослідженні біоптатів стінки піхви виявлено гіпо- або атрофічні зміни слизової оболонки піхви з вираженою десквамацією епітеліальних клітин і утворенням „ключових клітин”. Тільки у невеликої кількості жінок гістологічна картина

відповідає нормальному типу будови слизової оболонки або носить ознаки типові для запальної реакції (зерниста дистрофія поверхневих шарів епітелія, інфільтрація епітеліального шару лейкоцитами).

БВ є одним із найбільш поширених видів інфекційної патології статевих органів жінок переважно репродуктивного віку. Його висока частота у вагітних та ускладнення, які викликає БВ під час вагітності, потребують швидких і раціональних скринінгових методів діагностики.

Однією з найбільш ранніх ланок в етіопатогенезі БВ є зниження під дією різноманітних факторів концентрації ЛБ та збільшення концентрації ОАБ (пептострептококи, пептококи, бактероїди та інші) і мікроаерофілів (гарднерели). Зменшення або зникнення до певної міри з вагінальної екосистеми ЛБ призводить до зниження концентрації іонів водню; підвищенню величини рН піхвового вмісту до 4,5 і вище, створюючи оптимальні умови для швидкого розмноження ОАБ та мікроаерофілів і подальшого зменшення концентрації ЛБ. Підвищення рН піхвового вмісту є однією з ранніх ознак розвитку БВ. В нормі рівень рН піхвового вмісту складає 3,8-4,2, що забезпечується високою концентрацією молочної кислоти (2-3%).

рН піхвового вмісту можна визначити за допомогою різних модифікацій рН-метрів або набору універсальних індикаторних папірців з еталонною шкалою. Дані методи потребують спеціального обладнання і реактивів, які не завжди доступні практичному лікарю.

Враховуючи все вищезгадане, ми пропонуємо простий і доступний для практичного лікаря, а також економічно дешевий кольоровий тест з гематоксиліном (ГТ). Гематоксилін – речовина з групи основних фарб. Добувається з ефірного екстракту кампешового дерева; представляє собою кристали розчинні у воді, спирті і гліцерині. Введений у практику німецьким анатомом В.Вальдейєром у 1882 році для фарбування гістологічних препаратів. Гематоксилін можна знайти у кожній патогістологічній лабораторії, що робить його доступним практичному акушеру-гінекологу. Наш вибір було зупинено на гематоксиліні як індикаторі рН, ще й тому, що зона переходу для 0,5% спиртового розчину гематоксиліну знаходиться у межах 5,0-6,0. При БВ рН піхвового вмісту більше 4,5, а у більшості випадків знаходиться у межах 5,0-6,0, що відповідає зоні переходу для 0,5%

спиртового розчину гематоксиліну.

Розчин гематоксиліну готували наступним чином: 0,5 г гематоксиліну розчиняли до 100 г 90% етиловим спиртом. Таким чином, одержуємо 0,5% спиртовий розчин гематоксиліну, який має жовтий колір. Якщо рН середовища нижче 5,0 індикатор залишається жовтого кольору. При рН середовища вище 6,0 індикатор змінює колір на фіолетовий. Якщо рН середовища знаходиться у межах 5,0-6,0 відбувається зміна кольору індикатора у діапазоні від жовтого до фіолетового.

Методика проведення ГТ була наступна. Піхвові виділення одержують при огляді піхви і шийки матки в дзеркалах Сімса із заднього склепіння піхви до бімануального огляду. На виділення, які залишилися на дзеркалі, наносять 3-6 крапель 0,5% спиртового розчину гематоксиліну.

Оцінка тесту проводиться наступним чином: якщо колір індикатора змінюється в спектрі від жовтого до фіолетового, значить рН виділень становить у межах від 5,0 до 6,0. У такому випадку ГТ вважається позитивним. Якщо колір індикатора залишається жовтим або змінює свій колір на фіолетовий, значить рН піхвових виділень, відповідно, менше 5,0 і більше 6,0. У такому випадку ГТ вважається негативним (див. схема 2).

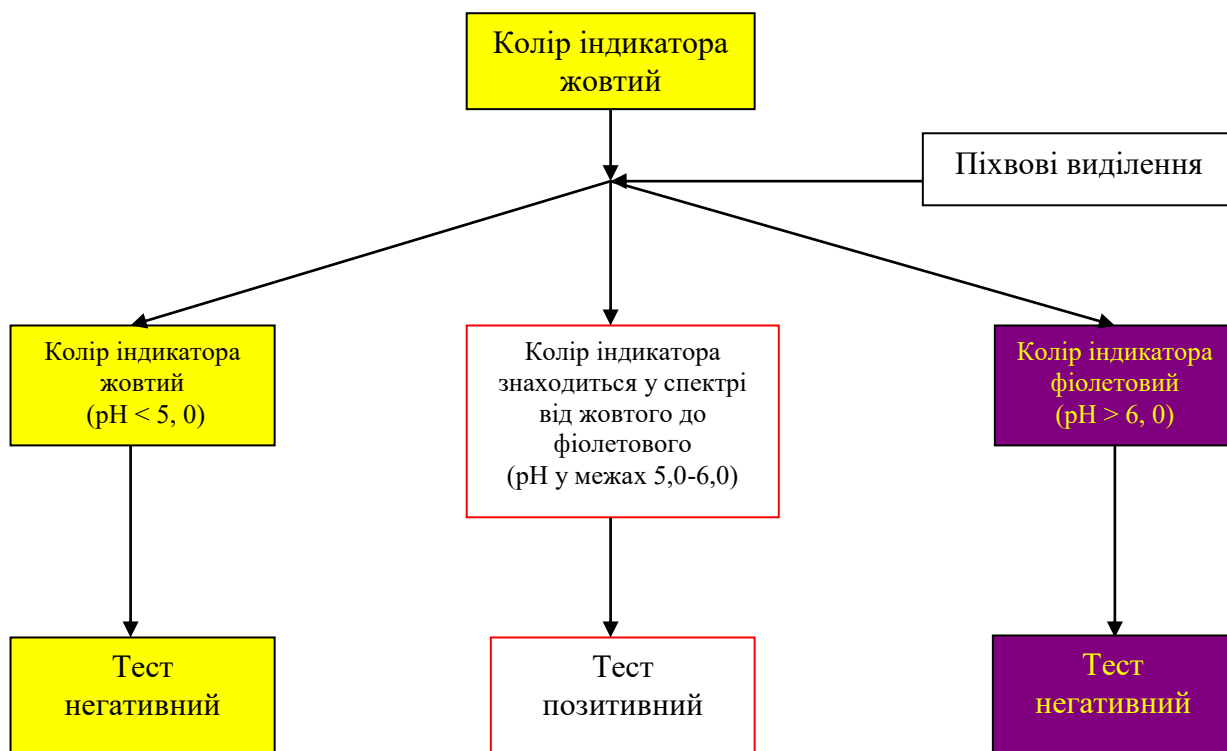


Схема 2. Оцінка гематоксилінового тесту

Основними параметрами, які характеризують ефективність методу діагностики є чутливість і специфічність методу. Чутливість кожного методу швидкої діагностики БВ показує на скільки часто у хворих з підтвердженим мікробіологічно діагнозом БВ даний тест є позитивним (тобто виявляє відхилення від норми). Оцінка специфічності тесту базується на частоті негативних (відповідаючих нормі) результатів у групі жінок, де мікробіологічним методом виключений діагноз БВ.

Окрім того, оскільки ГТ є більш доступним, простим у виконанні і економічно дешевим у порівнянні з іншими методами визначення рН піхвового вмісту та може бути використаний під час прийому жінки практичним акушер-гінекологом. Можна вважати даний тест ефективним методом скринінгової діагностики БВ у вагітних.

Діагностичні ознаки, які використовуються для диференціальної діагностики БВ і нормоценозу наведені у таблиці 11.

Таблиця 11

Діагностика бактеріального вагінозу

Діагностичний параметр	Бактеріальний вагіноз	Нормоценоз піхви
<i>Кількість піхвових виділень (за добу)</i>	Рясні, до 20 мл і більше	Помірні, до 2-5 мл
<i>Колір піхвових виділень</i>	Молочно-білі, сірі	Молочно-білі
<i>Локалізація піхвових виділень</i>	Рівномірно розподілені по стінках піхви	Нерівномірно розподілені по стінках піхви
<i>Характер піхвових виділень</i>	Гомогенні	Гетерогенні

<i>Адгезія піхвових виділень до стінок піхви</i>	Адгезовані	Адгезія відсутня
<i>Запах піхвових виділень</i>	„Гнилої риби”	Молочно-кислий
<i>pH піхвових виділень</i>	Більше 4,5 (найчастіше 5,0-6,0)	3,8-4,2
<i>Амінотест</i>	Позитивний	Негативний
<i>Наявність „ключових клітин”</i>	Так, більше 20%	Ні
<i>Менше 5 у полі зору лактобактерій (збільшення з імерсією)</i>	Так	Ні
<i>Переважає клітин плоского епітелію над лейкоцитами</i>	Так	Ні
<i>Морфотипи бактерій</i>	Різноманітні морфотипи	Переважно грампозитивні палички
<i>Кількість бактерій</i>	+++ , ++++	+, ++
<i>Кольпоскопія</i>	Гіпо- або дистрофічні зміни слизової оболонки піхви	Нормальна слизова оболонка піхви
<i>Триметиламін</i>	+	-
<i>Співвідношення янтарної і молочної кислот</i>	> 0,4	< 0,4
<i>Пролінамінопептидазна активність піхвового секрету</i>	Так	Ні
<i>Нейрамінідазна і муциназна активність</i>	Так	Ні

<i>пiхвового секрету</i>		
<i>Осмолярнiсть пiхвового секрету</i>	Пiдвищена	Нормальна
<i>Вмiст у пiхвовому секретi перекису водню, сечовини, глюкози, молочноi кислоти, холестеролу, залiза, мiдi, магнiю, кальцiю</i>	Знижений	Норма
<i>Вмiст у пiхвовому секретi загального бiлка, калiя, хлоридiв, аланiнамiнотрансферази, аспарат-амiнотрансферази, лактатдегiдрогенази, амiлази, лужноi фосфатази, креатинкiнази</i>	Пiдвищений	Норма

Умовно весь цикл етiологiчної дiагностики БВ можна роздiлити на три послiдовнi етапи: клiнiчний, лабораторний i заключний.

Клiнiчний (долабораторний етап) включає в себе виконання певних конкретних дiй, вiд правильностi яких залежить якiсть отриманих результатiв. Даний етап виконується акушером-гiнекологом i заключається в оцiнцi клiнiчних даних, проведеннi тестiв скринiнговоi дiагностики та заборi матерiалу для подальшого мiкробiологiчного дослiдження.

З моменту поступлення проб до мiкробiолога формально починається лабораторний етап. Виконується даний етап лiкарем-мiкробiологом i включає в себе культуральнi дослiдження як в аеробних, так i в анаеробних умовах з наступною iдентифiкацiєю мiкроорганiзмiв та кiлькiсний аналiз, визначення чутливостi до антибiотикiв.

Заключний етап акушер-гінеколог і мікробіолог проводять сумісно. Вони проводять комплексну оцінку клініко-мікробіологічних даних, диференціальну та заключну діагностику, клініко-мікробіологічний контроль лікування.

7. Бактеріальний вагіноз і вагітність

У більшості вагітних у зв'язку з гормональною перебудовою створюються сприятливі умови для життєдіяльності лактобацил. Тому частота бактеріального вагінозу у вагітних нижча, ніж в інших жінок. Бактеріальний вагіноз на фоні вагітності зустрічається у 15-20% всіх вагітних жінок, з них половина не має жодних симптомів. Діагностика заснована на даних клінічного обстеження і лабораторних методах дослідження, і не відрізняється від такої у невагітних.

На сьогодні встановлено, що більшість БВ-асоційованих мікроорганізмів продукують різні протеази, які здатні руйнувати певні типи колагену. Це є каркасом сполучної тканини і визначає міцність і еластичність навколоплідних оболонок. Ці мікроорганізми продукують також муцинази та IgA-протеази, які гідролізують відповідно цервікальний слиз та ІдА слизових оболонок - головних елементів захисту нижнього відділу статевих шляхів [4].

Облігатно-анаеробні бактерії продукують цілий ряд цитотоксичних субстанцій, які сприяють пошкодженню амніону та хоріону [10].

Концентрація мікроорганізмів у піхвовому вмісті при БВ сягає значних величин і вміст токсичних речовин значно зростає [4, 11]. Цервікальний слиз безпосередньо контактує зі слизовою оболонкою цервікального каналу та децидуальною оболонкою, при цьому місцевий високий вміст простагландинів може стати тригером передчасних пологів [6].

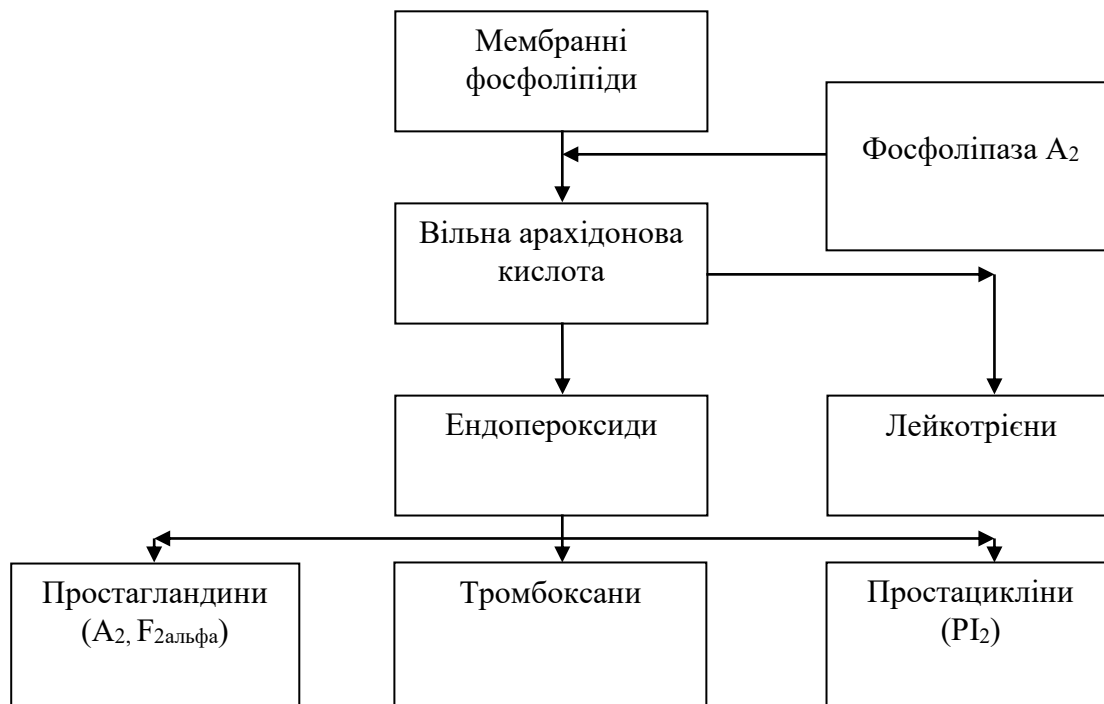


Схема 3. Простагландиновий механізм

На сьогодні є багато досліджень, у яких відмічається зв'язок БВ з НВ і передчасним розривом навколоплідних оболонок, які бувають у 2,6-7,3 рази частіше у жінок з БВ. Патогенетично механізми цього феномена продовжують вивчатися, але вже відомо, що багато, БВ-асоційованих мікроорганізмів виробляють різні протеази, які можуть руйнувати певні типи колагену, котрий складає каркас сполучної тканини і визначає міцність і еластичність плідних оболонок. Ці мікроорганізми продукують також муцинази і ІgА - протеази. Муциназа здатна руйнувати цервікальний слиз, а ІgА-протеаза – ІgА слизових оболонок – головного елемента захисту нижнього відділу статевих шляхів. ОАБ виробляють ряд цитотоксичних субстанцій. Такі леткі жирні кислоти, як масляна, пропіонова, є інгібіторами фібробластів і викликають пошкодження з некрозом ділянок амніона і хоріона, які передлежать до шийки матки. Збільшення концентрації янтарної кислоти різко знижує хемотаксис полінуклеарів і лімфоцитів, пригнічуючи реакцію організму на БВ-асоційовані збудники. Оскільки при БВ концентрація мікроорганізмів у піхвовому вмісті досягає астрономічних цифр (10^{10} - 10^{11} КУО/мл), вміст токсичних речовин різко зростає. В умовах дисбіозу піхви створюються сприятливі умови для інфікування плідного яйця у будь-який термін вагітності.

На думку Н. А. Minkoff і співавторів, підвищення рН піхвового вмісту

більше 4,5, що характерно для БВ, само по собі може призвести до передчасного розриву навколоплідних оболонок та ускладнень пов'язаних з ним.

Окрім того, умовно-патогенні мікроорганізми мають багато антигенів, схожих з тканинними антигенами макроорганізма. Зокрема, вони виробляють фосфоліпази, аналогічні фосфоліпазам амніального епітелію, які є біохімічними тригерами пологової діяльності. Фосфоліпаза A_2 , яка продукується в основному ОАБ, каталізує виділення арахідонової кислоти із фосфоліпідів цитоплазматичної мембрани. З вільної арахідонової кислоти через групу ендопероксидів утворюються простагландини (E_2 , $F_{2\text{альфа}}$), які є основними утеротоніками. Таким чином, простагландиновий механізм, який запускають БВ-асоційовані мікроорганізми, призводить до НВ (див. схему 3). Окрім того, гарднерели і бактероїди здатні продукувати велику кількість ендотоксину, котрий також активізує синтез простагландинів.

БВ як причина передчасного розриву навколоплідних оболонок зустрічається у 2 рази частіше, чим інші фактори. Механізми розвитку цього ускладнення наступні: багато бактерій мають високу ферментативну активність, зокрема ОАБ продукують протеази і колаген азу, які і викликають зменшення міцності колагенового каркасу навколоплідних оболонок. Окрім того інші ферменти ОАБ руйнують захисні фактори цервікального каналу (муцин – муциназа, Ig A - Ig A-протеаза), створюючи умови для висхідного поширення інфекції із піхви у нижній сегмент матки і на навколоплідні оболонки. Вплив мікроорганізмів, їх ферментів і цитотоксичних речовин веде до локальної дегенерації або некрозу навколоплідних оболонок.

За останні роки змінилася структура причин перинатальної смертності. Провідна роль залишається за гіпоксією плода та асфіксією новонародженого. Доля вроджених вад розвитку практично не змінилася, і вони, як і колись, займають друге місце. Збереглася питома вага синдрому респіраторних розладів і гемолітичної хвороби, але значно зросла доля внутрішньоутробної інфекції, а також внутрішньошлуночкових крововиливів.

Однією з основних проблем акушерства залишається внутрішньоутробна інфекція плода. В останні роки особливо зросла частота захворювань, які передаються статевим шляхом, у тому числі хламідіозу, природженого імунодефіциту тощо. Разом з бактеріальною все більшого значення набуває

вірусна інфекція, зокрема герпетична і цитомегаловірусна .

Інфекційні процеси у новонароджених бувають внутрішньоутробними і набутими після народження. Внутрішньоутробні інфекції можуть бути антенатальними і інтранатальними. Під інтранатальними інфекціями розуміють інфекції, набуті перед початком пологів або після початку пологів, до родорозрішення шляхом кесарського розтину або під час проходження плода через родові шляхи. Важливо відзначити, що захворювання новонароджених найчастіше виникає внаслідок інфікування у пологах. Серед інтранатальних видів інфекції домінують мікробні інфекції (частіше стрептококи групи В, кишкова паличка, лістерії, клебсіели, вульгарний протей, анаероби – цитробактер, бактероїди і інші, рідше – стафілококи. Інфекційна патологія провідна причина як захворюваності, так і смертності новонароджених.

Неонатальні інфекції займають важливе місце серед патологічних станів перинатального і неонатального періодів, підвищують ризик захворюваності, малюкової смертності та інвалідності з дитинства. Збільшення кількості вагітних і новонароджених груп ризику, погіршення репродуктивного здоров'я молоді зумовило підвищення перинатального інфекційного ризику. Крайнім проявом ППІН є перинатальний сепсис, який залишається важливою причиною захворюваності та летальності немовлят. Особливо високий ризик сепсису у новонароджених з перинатальною патологією в відділеннях інтенсивної терапії, а також у немовлят з дуже малою масою тіла, а саме, менш ніж 1000 г. Передчасно народжені діти мають найвищий ризик генералізації інфекції з розвитком перинатального сепсису, що зумовлено незрілістю системи імунітету, застосуванням інвазивних методів інтенсивної терапії .

Ризик ППІН має безпосередній зв'язок із станом здоров'я вагітної жінки, гострими та хронічними урогенітальними інфекціями, зниженням антимікробних властивостей навколоплідних водів, хоріоамніонітом, ПП.

Сучасні екологічні та соціально-економічні умови життя сприяють контактам жінок з різними групами перинатальних інфекційних патогенів. Погіршення репродуктивного здоров'я населення України, що спостерігається протягом останніх років, має безпосередній зв'язок з гострими і хронічними урогенітальними інфекціями групи TORCH.

У зв'язку з особливостями екологічного та соціального стану населення України, імунодефіцитні захворювання новонароджених пов'язані з порушеннями, які мають місце на первинних стадіях ембріогенезу, раннього фетального і перинатального періодів. Серед них особливе значення мають: персистентні (рецидивні) вірусні, бактеріальні, мікоплазмові, хламідійні, кандидозні інфекції жінок, шкідливий вплив на вагітних токсинів промислового та побутового походження, ендокринні порушення та психоемоційні стреси.

Ризик інтранатального інфікування плода значно підвищується при недіагностованих гострих і хронічних уrogenітальних інфекціях. Інтранатально плід може інфікуватися різними групами мікроорганізмів: вірусами, бактеріями, грибами, мікоплазмами, хламідіями тощо. Слід зазначити досить високий ризик інтранатального інфікування плода вірусом гепатиту В, цитомегаловірусом, уrogenітальним герпесом, ротавірусами, ентеровірусами у жінок з персистенцією зазначених вірусів або з клінічними проявами інфекції на момент пологів.

Важливими факторами недостатності функціонування імунної системи новонароджених є такі: слабка резистентність до умовно-патогенних грамнегативних бактерій, висока чутливість до вірусних інфекцій, зумовлена зниженням здатності організму новонароджених до продукування імунного гама-інтерферону, низька активність опсонинів, схильність до генералізації гнійно-запальних процесів та септичних станів.

Бактеріальна інфекція відіграє значну роль у структурі неонатальної захворюваності. При екстрагенітальних вогнищах інфекції у жінок під час вагітності і пологів, хоріоамніоніті, передчасних і ускладнених тривалим безводним періодом родах, оперативному лікуванні істміко-цервікальної недостатності ризик розвитку внутрішньоутробних (анте- і інтранатальних) інфекцій зростає. Ці інфекції, проявляються у ранньому неонатальному періоді або пізніше, інколи не пов'язують з указаними вище причинами внаслідок малочисленних кваліфікованих мікробіологічних досліджень.

У плода до моменту народження є сильні захисні механізми проти відносно невисокої небезпеки інфікування при неускладненому просуванні через родові шляхи, при умові, що останні не колонізовані незвичайно великим числом бактерій. Так, бактерії у великій кількості проникають в

організм дитини при передчасному розриві навколоплідних оболонок. Родові шляхи у деяких матерів заражені незвично великою кількістю потенційно вірулентних бактерій, а при деяких обставинах і цілі оболонки навколоплідного міхура не здатні виконувати роль надійного бар'єру.

Без сумніву, найбільша небезпека інфікування пов'язана з ПП. У такій ситуації відмічається більш низький, ніж у нормі, рівень таких компонентів, як комплемент, лізоцим і антитіла, які містяться у пасивно набутій фракції материнського Ig G, внаслідок чого у передчасно народжених дітей порушена функція фагоцитозу.

Удосконалення техніки анаеробного культивування дозволило виявити, що у 10-26% випадків причиною запального процесу у порожнині амніона є ОАБ. За даними літератури у 40% вагітних із внутрішньоутробним інфікуванням плода було виявлено БВ.

За даними Яковлевої Е. Б. і співавторів, існує тісний взаємозв'язок між наявністю БВ, клінічною внутрішньоутробною інфекцією і виявленням при гістологічному дослідженні хоріоамніонітом. В амніотичній рідині жінок з внутрішньоутробною інфекцією виявлено БВ-асоційовані мікроорганізми. При епідеміологічному дослідженні жінок у післяпологовому періоді та при пологах виявлено зв'язок БВ з розвитком внутрішньоутробних інфекцій. При додаткових дослідженнях встановлено, що наявність гістологічних ознак запалення оболонок плаценти асоційована як з розвитком внутрішньоутробного інфікування, так із позитивними результатами культурального дослідження. При статистичному аналізі отриманих результатів показано взаємозв'язок між виявленням мікроорганізмів у хоріоамніотичній оболонці та наявністю БВ.

8. Сучасний погляд в лікуванні бактеріального вагінозу у вагітних.

Дискусія проте чи потрібно лікувати БВ прийшла до логічного завершення. Так, БВ потрібно лікувати. Він не є варіантом норми піхвового мікробіоценозу. Вищенаведені ускладнення, які викликає БВ ядро свідчать про це. Особливо це стосується жінок репродуктивного віку, які планують

вагітність, та вагітних. Лікування даного контингенту жінок є одним із завдань сучасної перинатальної медицини, так як ефективне лікування БВ дозволяє зменшити перинатальні втрати і запобігти ускладненням перинатального періоду.

Рекомендації канадського товариства акушерів-гінекологів (SOGC) з ведення вагітних жінок з бактеріальним вагінозом. даний час немає єдиного погляду щодо діагностики та / або лікування бактеріального вагінозу у загальній популяції вагітних жінок. З метою запобігання неблагоприємних наслідків, таких як передчасні пологи, колегія акушер-гінекологів Канади пропонує наступні рекомендації:

- При наявності симптомів бактеріального вагінозу вагітним жінкам слід пройти діагностику та лікування для благоприємного виношування вагітності. Діагностичні критерії однакові для вагітних і невагітних жінок (1-A);
- Застосування будь-яких оральних або вагінальних антибіотиків являється прийнятним для досягнення ефективності лікування вагітних жінок з симптомами бактеріального вагінозу, які мають низький ризик несприятливих акушерських наслідків. (1-A);
- Жінки з безсимптомним перебігом бактеріального вагінозу і жінки без виявлених факторів ризику передчасних пологів не повинні піддаватися регулярним обстеженням або лікуванню (1-B);
- Жінки з підвищеним ризиком передчасних пологів можуть мати користь від рутинного скринінгу і лікування бактеріального вагінозу (0-B);
- Тестування слід повторити через один місяць після лікування, щоб переконатися в ефективності проведеної терапії (III-L).

Кіра Є. Ф. обґрунтував і сформулював етіотропні, патогенетичні і симптоматичні принципи лікування цього захворювання. Схема лікування таких хворих включає в себе:

1. Створення оптимальних фізіологічних умов піхвового середовища.
2. Зменшення підвищеної генерації облігатний анаеробних мікроорганізмів.
3. Десенсибілізуюча терапія.
4. Імунокорегуюча терапія.

5. Симптоматична терапія.
6. Відновлення нормального або максимально наближеного до норми мікробіоценозу піхви.
7. Корекція дисбактеріозу кишківника.
8. Психотерапія і/або медикаментозна антидепресивна терапія психоемоційного дисстрес-синдрому.
9. Медикаментозна терапія супутніх захворювань.
10. Лікування статевого партнера (по показанням).

Лікування БВ представляє значні труднощі, особливо у вагітних.

Доведеними перевагами лікування БВ у невагітних жінок є щезання симптоматики і зменшення ризику інфекційних ускладнень після внутрішньоматкових втручань та гістеректомії. Лікування потребують як пацієнтки з симптомним перебігом захворювання, так і з безсимптомним. Більш ранні дослідження свідчать про те, що лікування статевого партнера недоцільне, бо це не підвищує частоти виліковування пацієнток. Сучасні дослідження засвідчили, що кращі результати лікування були досягнуті у пар, котрі застосовували презерватив щонайменше 6 тижнів. Ці дані підтверджують взаємозв'язок між БВ та статевою активністю.

Відомо, що характерна для БВ мікрофлора типово міститься в ендометрії і маткових трубах жінок, які хворіють на запальні захворювання внутрішніх статевих органів. Рутинне застосування анти анаеробних препаратів перед інвазивними гінекологічними процедурами дає змогу суттєво знизити частоту інфекційних післяопераційних ускладнень.

Сучасна профілактика НВ у жінок з БВ полягає у використанні ефективних методів лікування бактеріального вагінозу.

Враховуючи поширеність бактеріального вагінозу всім жінкам, що планують вагітність, і вагітним, бажано провести комплекс обстежень направлених на діагностику даного захворювання. А вагітним, що входять до групи ризику по невиношуванню вагітності або вже є ознаки переривання вагітності, з внутріутробним інфікуванням плода та передчасним розривом навколоплідних оболонок в анамнезі, обстеження на наявність бактеріального вагінозу повинні бути проведені обов'язково.

Методи лікування БВ, як і будь-якого іншого інфекційного захворювання, залежать від наукових поглядів на етіопатогенез даного захво-

рювання. Враховуючи сучасні досягнення у розкритті ролі облигатних анаеробних збудників у етіопатогенезі БВ, ведуче місце в лікуванні зайняли лікарські препарати з вираженою антианаеробною активністю. До таких препаратів на сьогоднішній день відносять похідні 5-нітроімідазолу і кліндаміцин. При використанні метронідазолу для лікування БВ виздоровлення спостерігається у 75-90% хворих. Але рецидиви спостерігаються у 40% випадків і більше через 1-3 місяці. Такі препарати, як тетрациклін, ампіцилін, амоксицилін, цефалоспорини, ще менш ефективні і дають позитивні результати в межах 14-65% у зв'язку з низькою антианаеробною активністю.

Оскільки БВ асоціюється з несприятливим закінченням вагітності: самовільними викиднями, передчасними пологами, передчасним розривом плідних оболонок, хоріоамніонітом, інфікуванням плода та новонародженого, інфекцією рани після абдомінального розродження, то своєчасна діагностика і раціональне лікування БВ дозволяє, запобігти цим ускладненням.

Neri A. і співавтори рекомендують використовувати під час вагітності, особливо у I триместрі, йогурт. За даними авторів, йогурт відновлює захисні механізми піхвової мікрофлори, нормальну кислотність піхви і ЛБ.

Венцковський Б. В. і співавтори рекомендують для лікування БВ у II і III триместрах вагітності використовувати препарат „Тержинан” виробництва лабораторії доктора Е. Бухара. В анотації він представлений як препарат першого вибору для санації піхви. У його склад входять наступні речовини: тернідазол (200 мг), неоміцин у сульфат (100 000 ОД), ністатин (100 000 ОД), преднізолон (3 мг). Тернідазол пригнічує анаеробну інфекцію і гарднерели, неоміцина сульфат – колі-формні бактерії (кишкова паличка, протей, синегнійна паличка), ністатин – гриби. Інтравагінальний спосіб введення препарату „Тержинан” ефективний ще й тому, що багатошаровий плоский епітелій піхви має мінімальну всмоктуючу здатність, що виключає пошкоджуючу дію лікарських середників на плід. Тержинан особливо показаний вагітним зі схильністю до алергії так як містить проти алергійний середник – преднізолон. Препарат вводять за наступною схемою: по одній таблетці глибоко у піхву перед сном. Перед введенням у піхву таблетку замочують у воді упродовж 20-30 сек. Тривалість лікування 10 днів. Клінічна і лабораторна ефективність лікування БВ у вагітних у II і III триместрах

вагітності препаратом „Тержинан” склала 96,2%. Таким чином, препарат „Тержинан” є високоефективним та безпечним для матері і плода лікарським середником.

Одним з препаратів, які використовуються для лікування БВ є „Гексікон” (фармацевтична компанія „Нижфарм”). Цей лікарський середник представляє собою антисептик широкого спектру дії, який містить 16 мг хлоргексидину біглюконат. Хлоргексидин ефективний по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій, грибової флори, а також збудників сексуально-трансмісійних інфекцій. Водорозчинна основа препарату (поліетиленоксиди 1500 і 400) потенціюють дію хлоргексидину внаслідок високої осмотичної активності. Це сприяє адсорбції ексудату і забезпечує швидке проникнення діючої речовини в тканини. Гексікон призначають 2-4 рази на добу упродовж 7 днів. Можливе повторне використання препарату. Гексікон не перешкоджає відновленню нормальної мікрофлори піхви, особливо при 2-х разовому використанні. У вагітних препарат може бути використаний починаючи з II триместру вагітності.

Кубанова А. А. і співавтори рекомендують схему лікування БВ з використанням пеніцилінів з широким антибактеріальним спектром оскільки вони активні по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій. Ампіцилін або амоксицилін по 500 мг через кожні 8 годин (на курс 7,5 г). Метронідазол по 500 мг через кожні 8 годин (на курс 7,5 г). Препарати приймають одночасно. Контроль лікування проводиться через 2 і 4 після закінчення лікування.

Деякі автори для лікування БВ пропонують препарат „Поліжинакс”. Препарат „Поліжинакс”, створений у лабораторії „Іннотера” (Франція), призначають ввечері перед сном інтравагінально упродовж 12 днів. Ефективність препарату складає 84,6%.

Чайка В. К. і співавтори пропонують для лікування БВ під час вагітності цитеал, препарат фірми „Пер Фабр Медикамент” (Франція). Цитеал – піноутворюючий антисептичний розчин для зовнішнього використання, який має виражену антибактеріальну, протигрибкову та антипаразитарну дію. Хлоргексидин – катіоновий антисептик, синтетичний бігуанід; гексамідин – катіоновий антисептик з групи діамідинів; хлорокрезол – антисептик з групи галогенофенолів. Його ефект триває 18 годин. Цитеал не фарбує і не

підразнює шкіру та слизові оболонки, не викликає фотосенсибілізації, не порушує кислотно-лужної рівноваги шкіри і піхви. Препарат використовують зовнішньо нерозведеним або у розведенні 1:10. Розчин необхідно готувати перед використанням, час експозиції – 1 хвилина. Використовують цитеал щоденно, середній курс складає 10-15 днів; для профілактики – 2 рази в тиждень упродовж 3-6 місяців. Препарат дозволений для використання під час вагітності і в період лактації.

Старостіна Т. А. і співавтори рекомендують для лікування БВ у I триместрі вагітності використовувати вагінальні супозиторії виробництва фірми „EGIS” (Угорщина) – Бетадин. Бетадин представляє собою комплексну сполуку йоду з полівінілпіролідом. Один супозиторій бетадіна містить 200 мг йодата полівінілпіролідона з концентрацією активного йоду від 0,1 до 1,0%. При контакті препарату зі слизовою оболонкою піхви по мірі його всмоктування і розчинення із комплексної молекули поступово вивільнюються іони йоду, які завдяки окислювальному ефекту виявляють бактерицидну дію на мікроорганізми. За результатами досліджень авторів не виявлено негативного впливу препарату на щитовидну залозу плодів, що пов'язано з відсутністю здатності щитовидною залозою плода накопичувати йод і синтезувати йодтироніни до 10-12 тиж. вагітності. Бетадин призначають по 1 супозиторію (200 мг йодата) у піхву на ніч упродовж 7 днів. Клінічне і мікробіологічне выздоровлення досягнуто у 81,4% хворих, а відновлення лактофлора – у 86% жінок. Стійкий позитивний результат зберігався у 65,7% пацієток: рецидиви БВ у I і II триместрах вагітності виявлені у 14,3% жінок і у 20% пацієток – після пологів.

Для лікування БВ місцево застосовують левосин, левомеколь, хлорамфенікол, кліон-Д, гіналгін, тантум роза (бензидамін), мірамістин, дафнеджин (циклоперокс), хлоргексидин, опалгін. Ефективність даних препаратів складає від 36,7% до 77,8%.

Міщенко В. П. і співавтори рекомендують застосовувати для лікування БВ камеру зональної декомпресії з магнітотерапією. Метод базується на дії зонального негативного тиску та особливо його поєднання з ефектами магніто терапії. Сеанси зокальної декомпресії з магнітотерапією призначають упродовж 10 діб по 10-15 хвилин (у перший день – 5-7 хвилин). Аналіз

результатів лікування показав, що застосування зокальної декомпресії з магнітотерапією дозволив підвищити ефективність лікування БВ у 2,5 рази.

У комплексному лікуванні БВ застосовують низькочастотний гелій-неоновий лазер АНГ-111 (Кіра Є. Ф., 1995). Проводиться опромінення піхви і шийки матки низькочастотним гелій-неоновим лазером АНГ-111 з довжиною хвилі 632,8 нм і вихідною потужністю 25 мВт. Тривалість одного сеансу опромінення складає 3-5 хвилин; тривалість курсу – від 5 до 10 процедур щоденно. Аналіз результатів лікування показав, що застосування низькочастотного гелій-неонового лазера дозволило підвищити ефективність лікування БВ приблизно у 1,2 рази.

Матеріали та методи обстеження

1. Клінічна характеристика пацієнток, що були на обстеженні

За період 2014 – 2017 років на базі КЗ СОР «Сумського клінічного перинатального центру» було обстежено 204 жінки у віці 18 – 38 років, що перебували у шлюбі. Всі жінки були розподілені на три групи в залежності від виявлених порушень біотопу піхви.

1-ша - 81 (39,7 %) вагітних зі встановленим діагнозом бактеріальний вагіноз;

2-га - 63 (30,8 %) вагітна з встановленим діагнозом вагініт;

3-я - 44 (29,5 %), контрольна група, здорові жінки.

2. Методи дослідження.

У клінічне дослідження включались вагітні з 10-37 тижнями вагітності. Після відповідного лікування проводилось повторне обстеження - після закінчення лікування через тиждень і після 30-36 тижнів вагітності.

Усім вагітним проводилось комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно з Наказом №503 МОЗ України (2002 р.).

Характер патології встановлювався на основі клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження (спеціальне гінекологічне, ультразвукове, бактеріоскопічне дослідження та бактеріологічне дослідження мікрофлори піхви).

Бактеріоскопічне дослідження включало вивчення мазків піхвового вмісту що були забарвлені за Грамом, визначення кількості лейкоцитів, епітеліальних клітин, наявності патогенної, умовно патогенної й непатогенної мікрофлори, наявності "ключових клітин"; проводився аміно-тест, вимірювалось рН піхвового середовища. Оцінку мікробіоценозу піхви проводили за методикою Е.Ф. Кира (1994).

Бактеріологічне дослідження здійснювали для видової ідентифікації мікрофлори піхви шляхом засіву на середовища для факультативно-анаеробної флори;

Для проведення ультразвукового дослідження використовувався метод трансабдомінального (із застосуванням конвіксного датчика частотою 3,5-4,0 МГц) та трансвагінального (із використанням внутрішньопорожнинного датчика частотою 7 МГц).

Статистична обробка результатів проводилась із використанням пакету STATISTICA 6.0 із використанням електронних таблиць "Еxcel", на основі вираховування абсолютних значень, відносних величин, визначення середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення, середньої помилки (sd), для визначення достовірності результатів дослідження використовували параметричні показники (за критерієм Стьюдента-t), достовірною різницею вважали рівень значущості $p < 0,05$ (при вірогідності різниці більш 95%).

РОЗДІЛ III

Результати власних досліджень та їх обговорення

Вік вагітних становив від 18 до 38 років. Більша частина жінок кожної групи знаходилась в активному репродуктивному віці.

Аналіз анамнестичних даних показав, що серед усіх обстежених жінок, частина уже мали в анамнезі вагітності: у 1 -й групі - 70 (86,4 %), у 2-й - 52 (82,5 %), у 3-й - 38 (86,3 %). Аналіз попередніх вагітностей показав, що більша частина жінок в обстежених групах мала в анамнезі і пологи, і аборти. Із жінок, що народжували, ускладнення вагітності мали 32 (45,7 %) жінок 1 -ої групи, 24 (46,1 %) - 2-ої групи, 2 (5,2 %) -3-ої групи.

Таб.12

Рівень рН піхвового вмісту в обстежених вагітних (абс, %)

Група	Кількість обстежених	Рівні рН		
		3,8-4,4	4,5-5,0	5,1-5,5
1 -я	81	11-19,9 %	24-46,2 %	19-33,0 %
2-я	63	15-29,3%	18-37,0%	15-30,4 %
3-я	44	18-80,0 %	4-13,8 %	1-4,7 %

Результати визначення рН піхвового вмісту (табл. 12) в обстежених жінок показали, що серед здорових вагітних основну частину становили жінки з рН <4,5. Як відомо, під час вагітності гормональні зміни в епітелії піхви та шийки матки пов'язані з прогресуючим , зниженням рН, що сприяє росту піхвової мікрофлори - лактобацил.

Серед вагітних жінок із БВ рН піхви (є характерним для нормобіоценозу) був низьким, основну частину становили вагітні з рН

піхвового вмісту, який дорівнював 4,5- 5,0, що свідчило про суттєвий зсув у цервікальному гомеостазі.

Найбільша кількість лейкоцитів у цервіко - вагінальному вмісті відмічена у вагітних 1-ї та 2-ої груп порівняно з контролем (табл. 13). Наявність підвищеної кількості лейкоцитів була характерною для жінок із вагінітами на відміну від пацієток із бактеріальним вагінозом.

Таб. 13

Вміст лейкоцитів у піхвовому вмісті в обстежених вагітних; M ±m

Група	n	Кількість лейкоцитів	
		Піхвовий вміст	Цервікальний вміст
1 група	81	12,5±0,8	5,9±0,6
2 група	63	49,7±0,3	14,6±0,8
3 група	44	4,3±0,3	1,2±0,2

Аналіз результатів мікробіологічного дослідження показав наявність різної мікрофлори в цервіковагінальному вмісті обстежених. При аналізі мікробного пейзажу репродуктивного тракту вагітних контрольної групи відмічено стан близький до нормоценозу, однак із дещо меншим вмістом лакто- (80,0 %) та біфідобактерій (53,3 %), зустрічались *Esherichia coli* (13,3%), *Staphylococcus spp.* (6,7 %),

Показники видового складу піхвового вмісту в пацієток із вагінальними інфекціями значно відрізнялись від даних контрольної групи: дуже рідко виявлялись лакто- та біфідобактерії, у значному числі випадків визначалась патогенна флора. Аналіз частоти виявляємості мікрофлори залежно від кількісних показників свідчив, що в 1 - й та 2 - й групах значна частина пацієток мала високі кількісні показники мікрофлори (>10⁶). Найчастішими представниками піхвового біотопу у вагітних 1 - ої групи: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*. Аналогічним був вміст анаеробної мікрофлори і в групі з вагінітами.

Інфікування нижнього відділу статевого тракту мало характер моно- чи мікстинфекції. У багатьох вагітних значимими були асоціації, в яких у комбінації ідентифікованих мікроорганізмів входили збудники інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ): *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma*

hominis, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* та кандидозна інфекція. Таким чином, у значної частини вагітних із вагінальними інфекціями мало місце переважання анаеробної мікрофлори у піхвовому вмісті. При вагінітах серед мікробних колоній переважали ентерококи, ентеробактерії, клебсієла. При БВ типовою була наявність гарднерел.

Усім вагітним було проведено лікування залежно від етіологічного чинника. Клінічне обстеження через тиждень після закінчення лікування показало лише в 46 (56,7 %) осіб позитивний, результат у групі вагітних із БВ і в 49 (77,7 %) в групі з вагінітами.

Повторне клінічне обстеження проведено при 30-36 тижнях вагітності. До цього терміну відбулись передчасні пологи в 11 (13,5 %) жінок 1-ї групи, і в 5 (7,9 %) жінок 2-ої групи.

Згідно наших досліджень ускладнення вагітності у обстежених жінок з БВ і нормоценозом піхви представлені у таблиці 11.

Аналізуючи дані наведені у таблиці 14, ми бачимо, що серед ускладнень вагітності достовірно ($p < 0,05$) частіше у жінок з БВ зустрічалися загроза переривання вагітності у 23 (28,3%) жінок, багатоводдя – у 9 (11,1%) жінок, дисфункція плаценти – у 7 (8,6%) жінок, проти відповідних показників у жінок з нормоценозом піхви.

Без ускладнень перебігала вагітність у 20 (24,6%) жінок з БВ, проти 33 (75,0%) у жінок з нормоценозом піхви ($p < 0,05$).

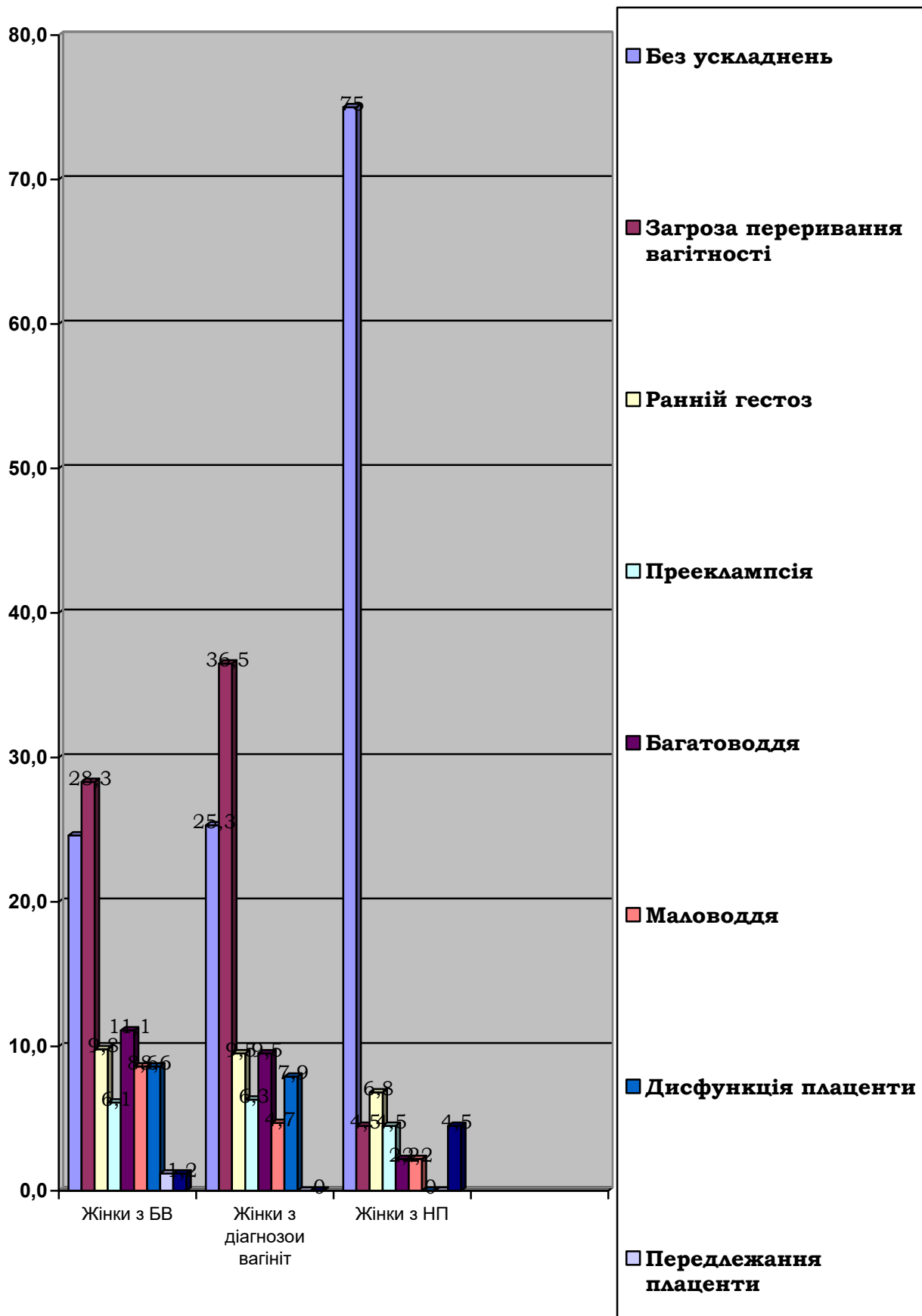
Достовірної ($p > 0,05$) різниці у частоті виявлення таких ускладнень вагітності як ранній гестоз, преєклампсія, маловоддя, передлежання плаценти та передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти не виявлено.

У більшості обстежених жінок з БВ спостерігалися патологічні пологи (табл. 15). Найбільш частими ускладненнями під час пологів у обстежених жінок з БВ були: передчасний розрив навколоплідних оболонок у 17 (20,9%) вагітних, аномалії пологових сил - у 9 (11,1%) роділець, дистрес плоду - у 6 (7,4%) жінок, дефект плацентарної тканини - у 2 (2,4%) жінок, розриви м'яких тканин пологових шляхів - у 13 (16,9%) жінки.

Ускладнення вагітності у жінок з БВ та нормоценозом піхви (НП)

Групи спостереження	Кількість обстежених жінок	Без ускладнень	Ускладнення, абс. число (%)							
			Загроза переривання вагітності	Ранній гестоз	Преєклампсія	Багатоводдя	Маловоддя	Дисфункція плаценти	Передлежання плаценти	Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
Жінки з БВ	81	20	23	8	5	9	7	7	1	1
		24,6%	28,3%	9,8%	6,1%	11,1%	8,6%	8,6%	1,2%	1,2%
Жінки із діагнозом вагініт	63	16	23	6	4	6	3	5	-	-
		25,3%	36,5%	9,5%	6,3%	9,5%	4,7%	7,9%	-	-
Жінки з НП	44	33	2	3	2	1	1	-	-	2
		75,0%	4,5%	6,8%	4,5%	2,2%	2,2%	-	-	4,5%

Примітка: * - різниця достовірна ($p < 0,01$) між групами

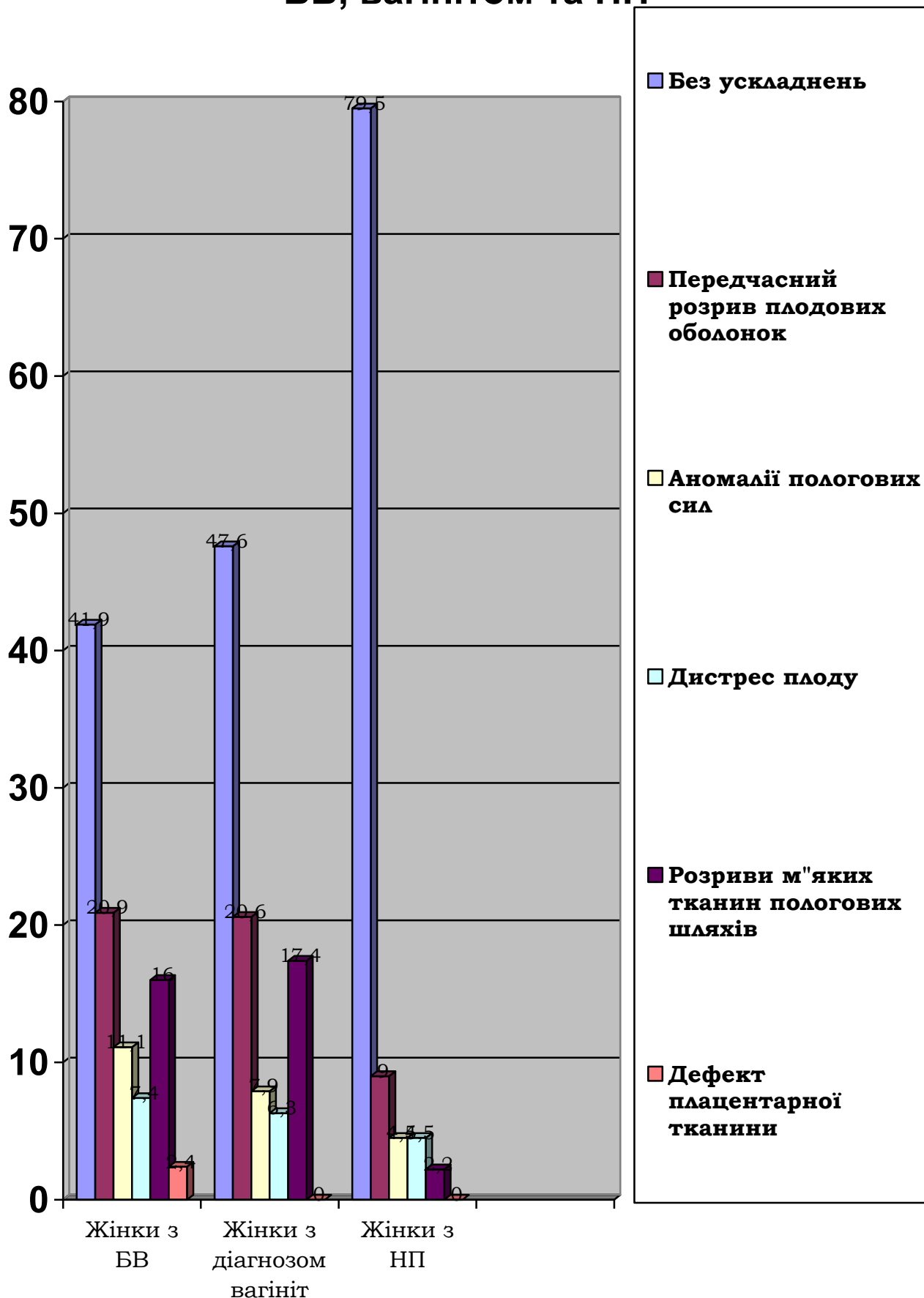


Ускладнення під час пологів у жінок з БВ, вагініто та нормоценозом піхви (НП)

Групи спостереження	Кількість обстежених жінок	Без ускладнень, абс. число (%)	Ускладнення, абс. число (%)				
			Передчасний розрив навколоплідних оболонок	Аномалії пологових сил	Дистрес плода	Розриви м'яких тканин пологових шляхів	Дефект плацентарної тканини
Жінки з БВ	81	34	17	9	6	13	2
		41,9%	20,9%	11,1%	7,4%	16,0%	2,4%
Жінки з діагнозом вагініт	63	30	13	5	4	11	-
		47,6%	20,6%	7,9%	6,3%	17,4%	-
Жінки з НП	44	35	4	2	2	1	-
		79,5%	9,0%	4,5%	4,5%	2,2%	-

різниця достовірна ($p < 0,01$) між групами

Ускладнення під час пологів у жінок з БВ, вагінітом та НП



Частота таких ускладнень під час пологів як передчасний розрив навколоплідних оболонок, розриви м'яких тканин пологових шляхів та дефект плацентарної тканини достовірно ($p < 0,05$) частіше зустрічалися у жінок з БВ, ніж у жінок з нормоценозом піхви.

Пологи у переважної більшості жінок з нормоценозом піхви (79,5%) перебігали без ускладнень і тільки у 41,9% обстежених жінок з БВ ($p < 0,05$).

Таким чином, наведені дані обґрунтовують думку про те, що БВ у вагітних і роділь призводить до ускладненого перебігу вагітності і пологів.

Від жінок з БВ народилося 25 (25,9%) недоношених новонароджених дітей і 60 (74,01%) доношених дітей, а від жінок з нормоценозом піхви - недоношених дітей було 3 (6,8%) і доношених 41 (93,2%) дитина. Всі діти народилися живими. Частота народження недоношених дітей у групі жінок з БВ достовірно ($p < 0,05$) вища, ніж у групі жінок з нормоценозом піхви.

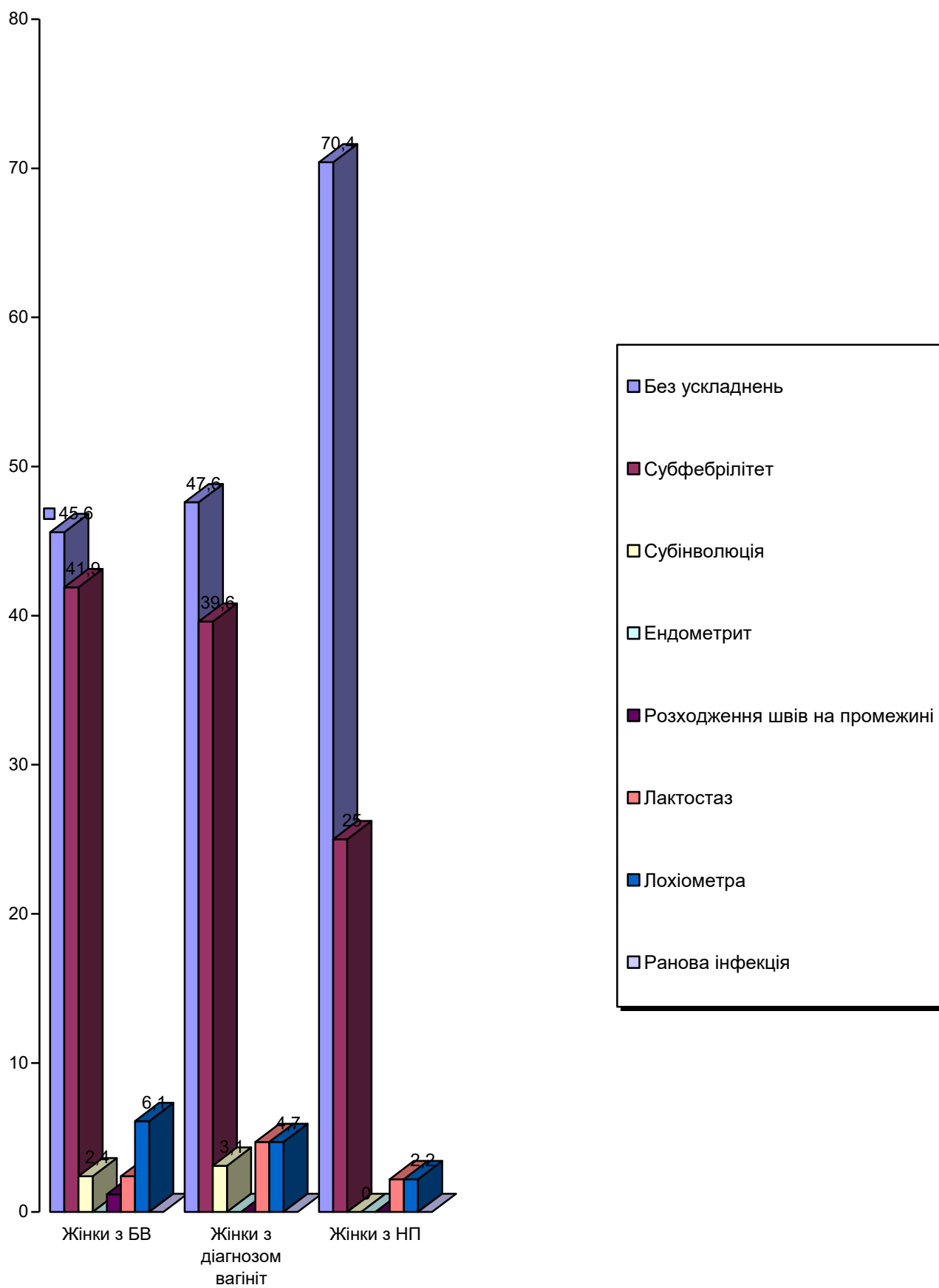
Багаточисельні ускладнення вагітності та пологів негативно вплинули на клінічний перебіг пуерперального періоду (табл. 13). У обстежених жінок з БВ пуерперальний період перебігав без ускладнень у 37 (45,6%) випадках, проти 31 (70,4%) випадків у жінок з нормоценозом піхви ($p < 0,05$). У жінок з БВ достовірно ($p < 0,01$) частіше у 34 (41,9%) жінок зустрічався субфебрилітет у післяпологовому періоді, ніж у жінок з нормоценозом піхви - 11 (25%) жінок.

Аналізуючи наведені вище дані, ми бачимо, що у обстежених жінок з БВ частіше післяпологовий період перебігав з ускладненнями, ніж у жінок з нормоценозом піхви ($p < 0,05$).

Перебіг пуерперального періоду у жінок з БВ, вагінітом та та нормоценозом піхви (НП)

Групи обстежених жінок	Кількість жінок	Без ускладнень, абс. число (%)	Ускладнення, абс. число (%)						
			Субфебрилітет	Субінволюція матки	Ендометрит	Розходження швів на проміжній	Лактостаз	Лохіометра	Ранова інфекція
Жінки з БВ	81	37	34	2	-	1	2	5	-
		45,6%	41,9%	2,4%	-	1,2%	2,4%	6,1%	-
Жінки з діагнозом вагініт	63	30	25	2	-	-	3	3	-
		47,6%	39,6%	3,1%	-	-	4,7%	4,7%	-
Жінки з НП	44	31	11	-	-	-	1	1	-
		70,4%	25%	-	-	-	2,2%	2,2%	-

різниця достовірна ($p < 0,05$) між групами



Перебіг пуерперального періоду у жінок з БВ, вагінітом та та нормоценозом піхви (НП)

ВИСНОВКИ:

1. Як відомо, під час вагітності гормональні зміни в епітелії піхви та шийки матки пов'язані з прогресуючим , зниженням рН, що сприяє росту піхвової мікрофлори - лактобацил. Серед здорових вагітних основну частину становлять жінки з рН <4,5.
2. Серед вагітних жінок із БВ рН піхви 4,5- 5,0, що свідчило про суттєвий зсув у цервікальному гомеостазі.
3. Аналіз результатів мікробіологічного дослідження показав наявність різної мікрофлори в цервіковагінальному вмісті обстежених. При аналізі мікробного пейзажу репродуктивного тракту вагітних контрольної групи відмічено стан близький до нормоценозу, однак із дещо меншим вмістом лакто- та біфідобактерій, зустрічались *Esherichia coli*, *Staphylococcus spp*.
4. Серед ускладнень вагітності достовірно ($p < 0,05$) частіше у жінок з БВ зустрічалися загроза переривання вагітності, багатоводдя – жінок, дисфункція плаценти – проти відповідних показників у жінок з нормоценозом піхви.
5. Достовірної ($p > 0,05$) різниці у частоті виявлення таких ускладнень вагітності як ранній гестоз, прееклампсія, маловоддя, передлежання плаценти та передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти не виявлено.
6. У більшості обстежених жінок з БВ спостерігалися патологічні пологи. Найбільш частими ускладненнями під час пологів у обстежених жінок з БВ були: передчасний розрив навколоплідних оболонок, аномалії пологових сил, дистрес плоду, дефект плацентарної тканини, розриви м'яких тканин пологових шляхів.
7. У вагітних з БВ частіше післяпологовий період перебігає з ускладненнями, ніж у жінок з нормоценозом піхви ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- При наявності симптомів бактеріального вагінозу вагітним жінкам слід пройти діагностику та лікування для благополучного результату вагітності. Діагностичні критерії однакові для вагітних і невагітних жінок;
- Застосування будь-яких оральних або вагінальних антибіотиків є прийнятним для досягнення ефективності лікування вагітних жінок з симптомами бактеріального вагінозу, які мають низький ризик несприятливих акушерських исходів;
- Жінки з безсимптомним перебігом бактеріального вагінозу і жінки без виявлених чинників ризику передчасних пологів не повинні піддаватися регулярним обстеженням або лікуванню;
- Жінки з підвищеним ризиком передчасних пологів можуть мати користь від рутинного скринінгу і лікування бактеріального вагінозу;
- Якщо вирішено проводити терапію з метою запобігання несприятливих наслідків вагітності, то вона повинна включати прийом метронідазола 500 мг перорально двічі на добу протягом семи днів або кліндаміцину по 300 мг перорально двічі на добу протягом семи днів. Застосування вагінальних препаратів в даному випадку не рекомендується;
- Тестування слід повторити через один місяць після лікування, щоб переконатися в ефективності проведеної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // Акуш. и гинек. - 1995. - №1. - С. 13-16.
2. Струк В. Ф. Бактеріальний вагіноз і вагітність // монографія
3. Голяновский В.В. «Бактериальный вагиноз. Микробиологические аспекты и современное лечение» //З турботою про жінку № 2 (41), 2013р.
4. www. Medicinform.net
5. Аругтюнян А.В., Степанов В.Г., Кореневский А.В. ; Влияние экологически неблагоприятных факторов на репродуктивную систему женщины // Вестник РААГ. -1997, -№4. -С. 28-31.
6. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз Санкт-Петербург: ООО "Нева-Люкс". - 2001. - 363 с.
7. Макаров О-В., Алешкина В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. - М "МЕД- Пресс-информ". - 2007. - 462 с.
8. Пирогова В.І. Проблема генітальних сексуально-трансмісивних інфекцій в акушерстві та генікології// ПАГ. -1995. - №3. - С.43-45.
9. Саулева Т. А. Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение бактериального вагиноза как заболевания передаваемого половым путем//Вісн. морськ. медиц. -2003. - №3(11). - С. 56-58.
10. Фролова О.Г. Медико-социальные аспекты проблемы репродуктивного здоровья женщины // Вестник РАМН, -1997. - №2. - С. 7-9.
11. Gardner H.L., Dukes C.D. Haemophilus vaginalis vaginitis: a newly defined specific infection previously classified "nonspecific" vaginitis // Amer. J. Obstet. . Gynecol. -1955. - Vol.69, №5. - P. 962-976.
12. Hillier S.L. Diagnostic microbiology of bacterial ' vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 1993. - Vol.169, №2(Pt 2). - P. 455-459.
13. Hillier S.L., Nugent R.P., Eschenbach D.A. et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. The Vaginal Infection . and Premature Study Group // N.Engl. J. Med. 1995. - №260. - P. 1737-1742.
14. Mead P..B. Epidemiology of bacterial vaginosis //Am. J.Obstet Gynecol. 1993. - № 77. - P. 446-449.

15. Абрамченко В.В., Башмакова М.А., Корхов В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2000.- 219 с.
16. Адамкевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путем. – Витебск, 1997. -309с.
17. Адамкевич В.П. Инфекции передаваемые половым путем. – Нижний Новгород: Изд.НГМА, М.: Медицинская книга, 2001.-416с.
18. Акоюн Т.Э. Бактериальный вагиноз и беременность // Акушерство и гинекология. – 1996. - №6.-С.3-5.
19. Акоюн Т.Э. Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз у беременных (диагностика и лечение): Автореф. дис. ...к.м.н. - М., 1996. - 17 с.
20. Актуальные проблемы урогинекологии: Материалы трудов IX Областной конференции урологов и гинекологов с международным участием / Ответственный редактор Переверзев А.С. – Харьков, 2001.- 368с.
21. Акушерство / За ред. Грищенко В.И. – Х.:Основа, 1996. – 608с.
22. Акушерство и гинекология: Пер. с англ.доп. / Под ред. Савельевой Г.М. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1997.-719с.
23. Акушерство. Справочник Калифорнийского университета: Пер. с англ./Под ред. К.Нисвандера и А.Эванса. – М.: Практика, 1999.-704с.
24. Анкирская А. С. Бактериальный вагиноз // Акушерство и гинекология. - 1995.- №6.- С.13-16.
25. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз: критерии патологии, диагностика и лечение // Российский медицинский журнал.-1997.-№4.- С.24-28.
26. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Акоюн Т.Э., Байрамова Г.Р. Оценка чувствительности и специфичности ускоренных методов диагностики бактериального вагиноза // Клин.лабор.диаг. – 1997.-№7.- С.41-45.
27. Анкирская А.С., Демидова Е.М., Карпова О.Ю., Ржавсков М.Ю. Применение флагаила для лечения бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. - 1998. - № 6. - С.24-27.

28. Анкирская А. С., Прилепская В.Н., Байрамова Г. Р., Муравьева В. В. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностика и лечение // Русский Медицинский журнал, <http://www.old.relis.ru:8/ATM/6-05/1.htm>.
29. Анкирская А. С. Неспецифические вагиниты // Медицина для всех. – 2000.- №2 (17).
30. Баев О.Р., Стрижаков А.Н. Резидентная флора генитального тракта и этиология инфекционных осложнений беременности и послеродового периода // Акушерство и гинекология. - 1997. - № 7. - С.3-7.
31. Байрамова Г. Р. Бактериальный вагиноз // Гинекология Журнал для практических врачей, Том 3 №2, 2001 Москва.
32. Башмакова М.А., Кошелева Н.Г., Калашникова Е.П. Инфекция и бактериальная колонизация урогениталий у беременных, влияние на течение беременности, плод и новорожденного ребенка // Акушерство и гинекология. - 1995. - № 1. - С. 15-18.
33. Башмакова Н.В., Заварзина Л.П. Использование еубиотиков в системе коррекции микробиоценоза урогенитального тракта супружеской пары // Тез.докл. «Дисбактериозы и эубиотики». – М., 1996. – С.7.
34. Башмакова Н.В., Заварзина Л.П., Глазкова Л.К., Головки В.Д. Профилактика невынашивания беременности при урогенитальной инфекции у супругов // Акушерство и гинекология. -1998. -№ 4. -С. 14-17.
35. Берлев И.В., Кочеровец В.И., Добрынин В.М. Особенности микробиоценоза влагалища у беременных с хроническими воспалительными заболеваниями женских половых органов// Вестник Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов.- 1998.-№2.- С.88-91.
36. Богатирьова Р.В. Демографічна ситуація в Україні і проблеми медико-генетичної служби // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1999. - № 1. - С. 72-74.
37. Большая медицинская энциклопедия: В 30 т. /АМН СССР. Гл.ред. Петровский Б.В. - М.: Советская энциклопедия, 3-е изд. 1976.-Т.3: Белемишев-Валидол.-584с.

38. Большая медицинская энциклопедия: В 30 т. /АМН СССР. Гл.ред. Петровский Б.В. - М.: Советская энциклопедия, 3-е изд., 1977.-Т.5: Гамбузия-Гипотиазид.-568с.
39. Большая медицинская энциклопедия: В 30 т. /АМН СССР. Гл.ред. Петровский Б.В. - М.: Советская энциклопедия, 3-е изд., 1981.-Т.16: Музеи-Нил.-512с.
40. Бондар М. В., Вьюницький В. П. Проблема дисбактеріозу кишечника в практиці інтенсивної терапії // Клиническая антибиотикотерапия.- 2004.-№1 (27).- С. 18-26.
41. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов: Практическое руководство для врачей.- М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1999.-224с.
42. Брагина Л.Е., Васильева Л.И. Дисбиозы женской половой сферы при неспецифических вагинитах // Тез.докл. «Дисбактериозы и эубиотики». – М., 1996.- С.7-8.
43. Булавенко О.В. Роль медіаторів запалення та апоптозу в патогенезі передчасного переривання вагітності та респіраторного дистрес-синдрому // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.-К.: «Фенікс», 2001.-С.82-85.
44. Бурдули Г.М, Фролова О.Г. Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные аспекты). - М.: «Триада-Х»,1997.-188с.
45. Вдовиченко Ю.П., Глазков І.С., Шадлун Д.Р., Корчинська О.О. Профілактика інтраамніальної інфекції у жінок з неплідністю запального генезу в анамнезі // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2000. -№4.-С.97-100.
46. Ведение беременности и родов высокого риска. Руководство для врачей / Под.ред. Пестриковой Т.Ю. – М.: «Сувенир», 1994.-288с.
47. Венцківський Б.М., Венцківська І.Б. Організаційні та медичні аспекти проблеми невиношування // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України, 1997.- С. 45-49.
48. Венцовский Б.М., Сенчук А.Я., Квартальный А.А. Использование препарата «Тержинан» в акушерстве и гинекологии // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України.-1999.-№1.-С.72-77.

49. Венцовский Б.М., Цыпкун А. Г., Бакшеев С. Н., Неймарк С. А., Лисяна Т. А. Эффективность применения вакцины «Солкотриховак» у женщин с трихомонозом, бактериальным вагинозом и вагинальным кандидозом // Здоровье женщины. – 2004.- 2(18). – С. 59-63.
50. Веропотвелян М.П., Стрелкова С.А., Веропотвелян П.М. та інш. Медико-біологічні та соціально-демографічні фактори невиношування вагітності // Педіатрія, акушерство та гінекологія. -1996. -№1.-С.59-62.
51. Владимирова Н.Ю., Когут Е.П., Наговицына Е.Б. и др. Роль генитальной вирусной инфекции в привычном невынашивании беременности // Акушерство и гинекология. - 1997. - № 6. - С.23-25.
52. Володин Н. Н., Коршунов В. М. Бактериальные вагинозы // Женское здоровье, №2, 2000 Киев.
53. Воробей Л.І. Перебіг вагітності пологів у жінок з невиношуванням вагітності, котрі перенесли запальні захворювання геніталій // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.-К.: Абрис, 2000.- С.434-437.
54. Воронин К.В., Потапов В.А., Правосудович А.Н. Акушерское обследование. – М.: МЕД Пресс, 2001.-128с.
55. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Ангалева Е.Н., Иванова О.Ю. Ультразвуковые маркеры внутриутробного инфицирования (ВУИ) во втором триместре беременности // Тез. докл. 3-го съезда Рос.Ассоц. специалист. УЗД в мед. -М., 1999.-С.8-9.
56. Галалу С.И., Шутов М.М, Талалаенко Ю.А. Стратегический маркетинг репродуктивного здоровья населения Донецкой области // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.- К.: “Фенікс”, 2001. – С.132-135.
57. Глазков І.С., Лисенко Б.М., Беглице Д.А., Шіхненко В.Г., Данкович Н.О. Актуальні питання інтраамніального інфікування новонароджених мікроорганізмами уrogenітального тракту жінок // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.-К.: Абрис, 2000.-С.308-309.
58. Голота В.Я., Стукалова О.М. Профілактика порушень репродуктивного здоров'я у вагітних з TORCH-інфекцією // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.-К.: “Фенікс”, 2001.-С.159-161.

59. Гомберг М.А., Машкиллейсон А.А. Применение орнидазола (тиберала) при бактериальном вагинозе // Sex.Transm.Dis.-1997.-V.3-Р.24-26.
60. Гордієнко О.В. Урогенітальна інфекція при вагітності і прогнозування невиношування : Автореф. дис. ... к.м.н. -К., 1991. -16с.
61. Гордієнко О.В., Руденко А.В., Кругликов В.Т. Прояви урогенітальних запальних захворювань у жінок з невиношуванням вагітності // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.-К., 1997.-С.73-75.
62. Гордєєва Г.Д. Бактеріальний вагіноз // Ліки України.-1998.-№5.-С.55-58.
63. Грибань А.Н. Влияние инфекционно-воспалительных заболеваний матери на развитие плода: Автореф. дис. ... к.м.н. -М., 1990.-24с.
64. Григоренко А.М., Жук С.І., Садлій В.В., Лазаревич А.Е. Методи біотерапевтичної корекції мікрофлори при вагінальних дисбактеріозах // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.-К.: "Фенікс", 2001.-С.171-172.
65. Гудивок І.І., Струк В.Ф. Роль інфекційного фактору у невиношуванні вагітності // Галицький лікарський вісник. - 2000. - Т. 7, №3. - С. 31 - 32.
66. Гудивок І.І., Струк В.Ф., Ласитчук О. М. Вплив системної ензимотерапії при багатоводді на тлі бактеріального вагінозу / Тези доповідей І науково - практичної конференції "Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування TORCH - інфекцій // Імунологія та алергологія. - 2001. - №4. - С. 24 - 25.
67. Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Ванько Л.В. и др. Внутриутробные бактериальные и вирусные инфекции плода и новорожденного // Акушерство и гинекология. - 1994. - № 4. - С.20-26.
68. Гуртовой Б.Л. Гнойно-воспалительные заболевания в акушерстве // Вестник Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов. -1994.-Т.1,№1.-С.16-20.
69. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. – М., 1996. – 140с.

70. Демидова Е.М., Анкирская А.С., Земляная А.А., Ежова Л.С. Ведение женщин с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом // Акушерство и гинекология. - 1996. - № 4. - С.45-47.
71. Диагностика и лечение урогенитальной инфекции // Под ред. Семавина И.Е. и др. - М., 1991.- 210с.
72. Донкович Н. А. Применение препарата „Тиберал” при бактериальном вагинозе // Здоровье женщины. – 2004.- 2(18). – С. 108-111.
73. Дринь Т.М. Особливості репродуктивної функції у жінок з передчасним розривом амніональних оболонок і недоношеною вагітністю // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: “Фенікс”, 2001.-С.237-238.
74. Дурова А.А., Симакова М.Г., Смирнова В.С. Этиология и патогенез внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. - 1995. - № 6. -С.9-13.
75. Ешмантайте Е., Арлаускене А., Волков Н. и др. Бактериологические исследования микрофлоры влагалища у здоровых беременных женщин и у беременных с респираторными и урогенитальными инфекциями // Болезни матери и ребенка: Сб.науч. тр. - Вильнюс, 1990. - С.38-44.
76. Жабченко И.А. Состояние биоценоза влагалища у практически здоровых беременных // Журн. акушерства и женских болезней: Акт. вопр. инфекции в акушерстве и гинекологии. - С.Петербург, 1998.- С.81.
77. Жабченко І.А., Лісяна Т.О., Коломійцева А.Г., Буткова О.І. Стан мікроекології статевих шляхів у практично здорових вагітних та при завмерлій вагітності// Педіатрія, акушерство та гінекологія. -2000. - №2.-С.90-92.
78. Жемела О.М. Перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок зі змішаними генітальними інфекціями: клініка, діагностика, лікування: Автореф. дис. ... к.м.н. - К., 1996. - 22 с.
79. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции) / Под.ред. Прилепской В.Н. – М.: МЕДпресс, 1999.-432с.

80. Зазерская И.Е., Карпов О.И., Танаков А.И., Пчелинцев М.В., Зайцев А.А. Справочник акушера-гинеколога. – СПб.: Яблочко, 1998.- 216с.
81. Запорожан В.М., Цегельский М.Р. Акушерство і гінекологія. - К.: Здоров'я, 1996.-240с.
82. Земляная А.А.Профилактика преждевременного прерывания беременности у женщин с невынашиванием и высоким риском развития воспалительных осложнений: Автореф. дис. ... к.м.н. - М., 1996. - 24 с.
83. Зиміна І.Л. Прогнозування, діагностика і превентивне лікування загрози невиношування вагітності: Автореф. дис.... к.м.н. - К., 1996. - 21с.
84. Знаменская Т.К., Курилина Т.В., Журавель И.А., Жданович А.И., Медведенко Г.Ф. Новые подходы к выхаживанию недоношенных новорожденных // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: “Фенікс”, 2001.-С.284-286.
85. Инфектология в акушерстве и гинекологии (Учебное пособие) / Под.ред.проф. Чайки В.К. - Донецк, 1998. – 177с.
86. Катоніна С.П., Шунько Є.Є. Медико-соціальні аспекти проблеми невиношування вагітності // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 1997.-С.174-176.
87. Качалина Т. С., Денисенко Е. П. Применение вагинальных суппозиториев «Гексикон» при бактериальном вагинозе // Акушерство и гинекология.- 2004. - № 4. - С.60.
88. Кира Е.Ф. Лечение бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология.- 1993. - № 5. - С.39-41.
89. Кира Е.Ф. Клиника и диагностика бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. – 1994.-№2.-С.32-35.
90. Кира Е.Ф. Местное применение клиндамицина фосфата для лечения бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. –1994.- №5.-С.53-55.
91. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз // Акушерство и гинекология. – 1994.-№8.-С.10-15.

92. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика, лечение): Автореф.дис. ...д-ра мед.наук. –СПб., 1995.-44с.
93. Кира Е.Ф., Пономаренко Г.Н., Скворцов В.Г., Цвелев Ю.В. Практический справочник акушера-гинеколога.- СПб.: Стройлеспечать, 2-е изд., 1997.-312с.
94. Кира Е.Ф., Берлев И.В., Молчанов О.Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища // Журнал акуш.и женск.болезней. –1999.-Т.XLVII, в.2.-С.8-11.
95. Кира Е.Ф. Применение орнидазола (тиберала) для лечения бактериального вагиноза и трихомониаза // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України.-1999.-№3.-С.68-71.
96. Кира Е.Ф., Симчера И.А. Бактериальный вагиноз и урогенитальный кандидоз у беременных. Лечение тержинаном. // Заболевания, передаваемые половым путем.-1999.-№3.-С.37-41.
97. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз.-СПб.: ООО “Нева-Люкс”, 2001.-364с.
98. Кирющенко П.А., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств на плод. -М.: Медицина, 1990. -272 с.
99. Киселева Т.В. Особенности течения беременности и исходы родов для матери и плода у женщин с генитальной инфекцией: Автореф. дис. ... к.м.н.-Новосибирск, 1993. –21с.
100. Кисина В.И., Зудин Б.И., Николаев О.И. Далацин Ц (клиндамицин) в лечении инфекционных заболеваний урогенитального тракта // Вест.дерматологии и венерологии.-1994.-№3.-С.49-51.
101. Кисина В.И., Погорельская Л.В., Беднова В.Н., Васильев М.М., Дмитриев Г.А., Наволоцкая Т.И., Перепанова Т.С. Применение бактериальных биологических препаратов в комплексном лечении урогенитальных инфекций у больных с дисбактериозом кишечника // Вест. дерматологии и венерологии. –1996.-№2.-С.76.
102. Кисина В.И. Современные аспекты бактериального вагиноза // Медицинская помощь.-1998.-№2.-С.24-26.

103. Коломійцева А.Г., Гордієнко О.В. Урогенітальна інфекція при вагітності і прогнозування невиношування // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1992. - № 4. - С.33-35.
104. Кошелева Н.Г. Современная тактика лечения и профилактики невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза // Вестник Рос.Ассоциации акушеров-гинекологов. - 1996. - № 3. - С. 45-50.
105. Колуканов И.Е., Чайка Н.А. Гарднереллез.-Санкт-Петербург, 1994.-42с.
106. Кубанова А.А., Аковбян В.А., Бакалова Л.А. Эффективность препарата «Полижинакс» при бактериальном вагинозе // Акушерство и гинекология.-1994.-№6.-С.60-61.
107. Кубанова А.А., Аковбян В.А., Федоров С.М., Бакалова Л.А., Халатов А.О. Состояние проблемы бактериального вагиноза // Вест. дерматологии и венерологии.-1996.-№3.-С.22-26.
108. Кулаков В. И., Вихляева Е.М. Инфекционная патология репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. - 1995. - № 4. - С. 3-6.
109. Кулаков В.И., Сидельникова В.М. К вопросу патогенеза привычного выкидыша // Акушерство и гинекология. - 1996. - № 4. - С. 3-4.
110. Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Краснополяский В.И. Оперативная гинекология / Под ред. Кулакова В.И.-Н.Новгород.: Изд.НГМА, 1997.-464с.
111. Ларсен Б. Микрофлора половых путей // Репродуктивное здоровье. Т. 1: Общие инфекции /Под ред. Кейта Л.Г. и др.-М.: Медицина, 1988. -С. 17-44.
112. Левченко Л.Н. Профилактика и лечение угрозы прерывания беременности с учетом биоценоза влагалища: Автореф. дис. ... к.м.н.-Полтава, 1989.-20 с.
113. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П. Защитная функция лактофлоры влагалища и возможности ее усиления // Тез.докл. «Дисбактериозы и эубиотики». – М., 1996. – С.22.

114. Литяева Л.А. Бактериоскопическое и бактериологическое исследование влагалищного содержимого беременных женщин // Лабораторное дело. -1991.- №9. -С. 72-74.
115. Лонгул В.М., Веропотвелян П.М., Дерев'янку Л.І., Веропотвелян М.П., Васильєва Л.А. До питання про комплексну діагностику доклінічних форм невиношування вагітності // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-1999.-№2.-С.81-83.
116. Луб'яна С.С. Порухення репродуктивної функції у жінок з вагінозами та вагінітами // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.-К.: "Фенікс", 2001.-С.381-383.
117. Літвінов С.К. Профілактика гнійно-септичних післяпологових захворювань у жінок з невиношуванням: Автореф. дис. ... к.м.н. -К., 2000. - 18с.
118. Мавров И.И. Половые болезни: Энцикл.справ.-К.: Укр.Энцикл.; М.: АСТ-Пресс, 1994.-480с.
119. Малевич К.И., Русакевич П.С. Лечение и реабилитация при гинекологических заболеваниях.-Мн.: Выш.шк., 1994.-368с.
120. Малова И.О. Особенности течения анаэробной урогенитальной инфекции у девочек // Сибирская конференция «Дерматовенерология Сибири. Наука и практика», 2-я: Тезисы докладов.-Новосибирск, 1997.- С.144.
121. Малова И.О. Бактериальный вагиноз в детском возрасте: особенности течения и основные принципы лечения // Вест. дерматологии и венерологии.-1999.-№1.-С.38-42.
122. Малышева З.В., Соколова И.И., Тютюнник И.Ф. Бактериальный вагиноз у женщин, планирующих беременность // Журнал акуш.и женск. болезней. -1998.-Т.XLV, в.1.-С.87-88.
123. Маркін Л.Б., Шахова О. В., Кунинець Г.Я. Прогнозування передчасних пологів // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1999. - № 1. - С. 79-82.
124. Маркін Л.Б., Кузнєцова М.І. Застосування препарату "Тержинан" для лікування бактеріального вагінозу у вагітних // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. -К.: "Фенікс", 2001.-С.407-409.

125. Мартикайнен З.М. Коринебактерии, обнаруженные при кольпитах и пuerперальных осложнениях // Клин.лабор.диагн.-1995.-№4.-С.45-48.
126. Матиціна Л.О., Онипко А.М. Використання вакцини “Солкотриховак” у лікуванні рецидивуючих бактеріальних вагінозів у дівчат-підлітків // Педіатрія, акушерство та гінекологія. -1999.-№3.- С.130-131.
127. Медицинская микробиология / Гл.ред. Покровский В.И., Поздеев О.К., -М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999.-1200с.
128. Мельничук В.Д., Михальский А.А. Факторы риска угрозы прерывания беременности невыясненной этиологии в плодовом периоде // Зб.наук.пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.-К.: Абрис, 2000.-С.482-487.
129. Михальченко А. А., Девялтовская М.Г. Беременность с высоким риском невынашивания: особенности ее развития и риск для плода // Здоровоохранение. - 1996. - № 3. - С.41-43.
130. Міщенко В.П., Саулева Т.В., Гоженко А.І. Лікування бактеріального вагінозу із застосуванням камери зональної декомпресії // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2000.-№5.-С.108-110.
131. Муравьева В.В., Анкирская А.С. Особенности микроэкологии влагалища при бактериальном вагинозе и вагинальном кандидозе // Акушерство и гинекология.-1996.-№6.-С.27-30.
132. Муравьева В.В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ...к.м.н. - М., 1997. -23с.