



Психосоціальний стрес, зміни мікробіому жінки, дисрегуляція імунітету, розвиток інфекцій генітального тракту: як розірвати причинно-наслідковий ланцюг?



Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, чл.-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи та завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Психосоціальний стрес здатний порушувати перебіг процесів, що забезпечують гомеостаз. Фізіологічна реакція «боротьба або втеча», яка виникає як відповідь на дію стресового чинника, згубно впливає на мікробіом нижнього відділу генітального тракту, а також призводить до порушення регуляції імунної функції. Адекватна імунна відповідь відіграє ключову роль у запобіганні розвитку анаеробів, які здатні викликати розвиток бактеріального вагінозу та інших вульвовагінальних розладів. Дисрегуляція імунітету може призводити до активації вірусу папіломи людини з подальшим розвитком інфекції або онкологічної патології.

Ключові слова: мікробіом, стрес, імунна відповідь, вірус папіломи людини, бактеріальний вагіноз, вульвовагінальний кандидоз, аномальні вагінальні виділення, інфекції, що передаються статевим шляхом.

У рамках школи-семінару «Хронічний стрес сьогодення: обрані питання про здоров'я жінки в різні вікові періоди», яка проходила в онлайн-форматі 17-18 лютого, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи та завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук представила доповідь «Мікробіом жінки, стресорна імуносупресія, онкологічні ризики», у якій широко висвітлила нагальні питання ефективної профілактики та раціонального лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), папіломавірусної інфекції, бактеріального вагінозу (БВ), вульвовагінального кандидозу (ВВК), а також запальних захворювань органів малого таза.

— Які патогени найчастіше викликають інфекції нижнього відділу генітального тракту та яку роль у розвитку цих інфекцій відіграє мікробіом?

— Умовно-патогенні мікроорганізми є невід'ємною частиною вагінального біоценозу жінки, однак при ослабленні імунітету відбуваються зміни, що призводить до розвитку інфекційно-запальних процесів. Частка вагінальних інфекцій неспецифічної етіології становить щонайменше 40% серед усіх інфекцій репродуктивної системи жінки, і найчастіше патогенами, які беруть участь у поєднаній інфекції, є пов'язані з БВ мікроорганізми: *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia* (73,9%), гриби роду *Candida* (32,5%), вірус папіломи людини (ВПЛ) (31%) (Pustotina O. et al., 2018). Досить поширеною проблемою є аеробний вагініт, що супроводжується зменшенням кількості *Lactobacillus spp.*



Саме скорочення кількості певного типу мікроорганізмів або поява бактерій, що є незвичними для цього середовища існування, стає сигналом для адаптивних або патологічних змін у біоценозі піхви.

У 2001 році Дж. Ледербергом уперше була запропонована концепція людського мікробіому, яка визначає його як спільноту симбіотичних і патогенних мікроорганізмів, що живуть в одному середовищі та формують складну взаємодію з організмом людини.

Зміни в гомеостазі мікробіому людини можуть порушувати симбіотичні відносини між господарем і мікроорганізмами, зумовлюючи фізіологічні зміни в індивідумі та призводячи до хронічного запалення, що в окремих випадках може спричинити розвиток онкологічних хвороб. За оцінками вчених, мікроорганізми, включаючи віруси та бактерії, у 15% випадків стають причиною злоякісних утворень.

— Чи відомо, які саме види раку пов'язані зі зміною мікробіому?

— Учені дослідили, що зміни в уrogenітальному мікробіомі, які порушують динамічну рівновагу між мікроорганізмами та людським організмом, можуть провокувати розвиток наступних видів раку:

- рак грудної залози (при цьому два види раку — тричі негативний і тричі позитивний — суттєво відрізняються один від одного, демонструючи різні мікробіомні моделі);
- рак ендометрія (у пацієнток даної групи виявляється збільшення в генітальному тракті *A. vaginae* та *Porphyromonas spp.*);
- рак яєчників (мікробіомні аналізи зразків раку яєчників показали наявність унікальних вірусних, бактеріальних, грибкових та паразитарних ознак, які відрізнялися від знахідок у здорових тканинах яєчників);
- рак шийки матки.

— Якою є роль гормонів у взаємодії імунного гомеостазу з мікробіотами жіночого репродуктивного тракту?

— Естрогени і прогестерон відіграють важливу роль у взаємодії між мікробіотами репродуктивного тракту та імунною системою, індукуючи вироблення вагінальними епітеліальними клітинами прозапальних цитокінів та антимікробних пептидів із метою запобігання розвитку інфекції. Також ці гормони здатні змінювати як адаптивний, так і вроджений імунітет. Мікробіота репродуктивного тракту жінки взаємодіє із клітинами імунної системи, попереджаючи інфікування іншими потенційно шкідливими бактеріями та створення середовища, стійкого до імунітету. Коли вагінальний бактеріальний гомеостаз порушується, епітеліальні клітини пошкоджуються з подальшим розвитком апоптозу. При низькому рівні естрогенів та атрофічних процесах кількість поверхневих клітин зменшується, тому інфекції, зокрема спричинені ВПЛ, швидше пенетрують у базальний і парабазальний шари, що значно підвищує ризик персистенції та прискорює процес інтеграції у геном людини.

— Чи можна вважати певний стан мікробіому біомаркером ВПЛ-позитивності?

— Дисбіоз не зумовлює факту інфікування ВПЛ, але водночас створює передумови для персистенції цієї вірусної інфекції. Зокрема, прозапальні цитокіни та вагінальний мікробіом координують клітинно-опосередковані імунні відповіді, відіграючи ключову роль у модулюванні імунітету. Різноманітний вагінальний мікробіом, асоційований із БВ, та запалення статевих органів є потенційними факторами високого ризику ВПЛ-позитивності й зумовлюють більш тяжкий перебіг захворювання у жінок. Інтерес до цієї проблеми є абсолютно логічним, оскільки статистичні дані свідчать про те, що ВПЛ у 56,1% випадків ставав причиною розвитку онкологічних захворювань у жінок.

— У нормі *Lactobacillus spp.* становлять 95% усіх бактерій вагінальної флори і запобігають росту патогенних мікроорганізмів.

Що відбувається при порушенні співвідношення лактобактерій у мікрофлорі піхви?

— Недостатня кількість лактобацил може порушити баланс мікрофлори піхви, що, у свою чергу, нерідко спричиняє розвиток БВ, який супроводжується кількісними та якісними змінами флори з переважанням анаеробних бактерій. Згідно з актуальними даними, не всі лактобактерії є однаково корисними. Так, присутність у мікрофлорі піхви *Lactobacillus iners* розглядають як маркер вагінального дисбіозу, оскільки разом із *L. iners* виявляють бактерії, асоційовані з розвитком БВ, зокрема представників родів *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Eggerthella* тощо.

У метааналізі Y. Liang et al. (2019) був розглянутий взаємозв'язок між мікроекологією піхви, ВПЛ-інфекцією та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією. Так, було виявлено, що рівень *Lactobacillus* у групі ВПЛ-позитивних жінок був нижчим, ніж у ВПЛ-негативних пацієнток (56,3 та 60,5% відповідно). Крім того, аналіз асоціації інфікування ВПЛ із ВВК продемонстрував статистично значущу різницю між частотою виявлення кандидозу у ВПЛ-позитивній групі порівняно з пацієнтками без ВПЛ (6,7 та 4,1% відповідно).

За результатами великого популяційного дослідження M. Clarke et al. (2012), спостерігається стійкий зв'язок між вагінальним рН та папіломавірусною інфекцією, особливо у жінок віком <35 років. Автори довели, що підвищення рівня рН піхви у жінок віком <35 років та >65 років зумовлює високий ризик множинних випадків інфікування ВПЛ, що вказує на важливість рН для підтримання балансу вагінального середовища.

— Як існують схеми лікування ВВК?

— Терапія ВВК може здійснюватися за стандартним або альтернативним режимом (за неможливості застосування стандартного лікування або



за умови його неефективності). Наразі експерти рекомендують наступні препарати як стандарт менеджменту генітального кандидозу:

- флуконазол 150 мг одноразово перорально або ітраконазол 200 мг двічі протягом 1 доби перорально;
- клотримазол 500 мг одноразово інтравагінально.

Альтернативні режими лікування включають:

- клотримазол 500 мг одноразово інтравагінально, або
- клотримазол 200 мг інтравагінально на ніч протягом 7 днів поспіль, або
- еконазол 150 мг вагінально одноразово або 3 дні поспіль, або
- фентиконазол інтравагінально у вигляді одноразової дози 600 мг або 200 мг протягом 3 днів поспіль, або
- ітраконазол 200 мг перорально двічі на день протягом 1 доби, або
- міконазол інтравагінально 1200 мг одноразово, або 400 мг 3 дні поспіль, або 100 мг 7 днів поспіль.

– Коли ВВК вважається хронічним і яке лікування є рекомендованим у такому випадку?

– ВВК, що супроводжується >4 рецидивами протягом року, вважається хронічним, або рецидивуючим (Cassone A. et al., 2015). Варто зазначити, що рецидивуючий кандидоз діагностують у <5% жінок, тому важливо підтвердити діагноз посівом, а інші причини симптомів, зокрема цукровий діабет або ВІЛ-інфекція, мають бути виключені шляхом диференціальної діагностики.

Експерти рекомендують триденний початковий курс лікування азолами з наступною тривалою супресивною терапією впродовж не менш ніж 6 міс як найефективніший сучасний метод лікування персистуючого і рецидивуючого кандидозу у жінок.

Рекомендованим режимом лікування рецидивуючого ВВК у невагітних жінок є флуконазол 150 мг перорально тричі кожні 72 год із подальшою підтримуючою терапією 150 мг раз на тиждень протягом 6 місяців. При тяжкій формі захворювання слід розглянути застосування флуконазолу в дозі 150 мг перорально у перший та четвертий дні або похідних азолів інтравагінально протягом 7-14 днів. За умови резистентності до азолів рекомендовано застосування ністатину 100 000 Од на день інтравагінально протягом 14 днів.

– Які додаткові фактори, окрім загальновідомих, впливають на розвиток вульвовагінального кандидозу?

– За результатами досліджень, поліморфізм 54-го кодону гена манозозв'язуючого лектину (mannose binding lectin – MBL) асоціюється з розвитком гострого та рецидивуючого ВВК. Тобто дефіцит MBL є одним із факторів ризику розвитку захворювання. Також учені розглядають можливий зв'язок між залізодефіцитною анемією та розвитком ВВК. При діагностуванні залізодефіцитної анемії необхідно

досягти цільових показників феритину залежно від вікової групи пацієнтки. Коригування здійснюється призначенням препаратів заліза по 30 мг 1 раз на добу протягом 2 місяців. Якщо норма феритину не досягнута, слід продовжити прийом препарату протягом наступних 2 місяців.

– Чи існують механізми впливу на формування вагінальної мікробної спільноти та персистенцію вірусів в організмі?

– Склад вагінального мікробіому змінюється залежно від умов в організмі господаря та певних модифікованих і немодифікованих факторів. Останні (тобто ті, на які ми не здатні впливати) включають генетичні особливості, етнічну приналежність та расу. До модифікованих факторів, які впливають на вагінальну мікробну спільноту, відносять спосіб життя, а ключовими є дієта, сексуальна активність, гігієна, прийом антибіотиків, користування засобами контрацепції, куріння, стрес та ожиріння.

Учені довели, що склад мікробіому кишечника пов'язаний із часткою певних поживних речовин у раціоні, таких як білки, ліпіди, вуглеводи, крохмаль та клітковина (David L.A. et al., 2014). Так, повідомлялося, що надмірне споживання жирів було асоційовано з тяжким БВ (Neggers Y.H. et al., 2007). Інше дослідження продемонструвало, що високе глікемічне навантаження корелює з ризиком розвитку БВ на основі оцінки за шкалою Nugent (Thoma M.E. et al., 2011).

За результатами кількох епідеміологічних досліджень учені зробили висновок, що психологічний стрес як складова способу життя має безпосередній вплив на розвиток БВ (Nansel T.R. et al., 2006). Так, ще 1968 року (Wrenn et al.) було доведено, що «гормон стресу» – кортизол – пригнічує процес відкладання глікогену в епітелії піхви при підтримці естрогенами.

– Відомо, що ВПЛ-позитивність ще не означає наявність інфекції нижнього відділу генітального тракту або злоякісного утворення. У яких випадках ВПЛ здатний викликати неоплазію шийки матки?

– Варто зазначити, що у 85-90% випадків інфікування ВПЛ відбувається спонтанне вилікування, і лише у 10-15% випадків ВПЛ-інфекція здатна викликати передракову інтраепітеліальну неоплазію шийки матки через безліч механізмів:

- вивільнення генотоксинів, які пошкоджують ДНК клітин організму;
- сприяння процесам місцевого хронічного запалення, що підвищує сприйнятливості до онкогенезу;
- утворення реактивного кисню, який порушує регуляцію імунної системи.

ІПСШ тісно пов'язані із папіломавірусною інфекцією, сприяючи виникненню запального мікросередовища та канцерогенному прогресуванню уражень шийки матки.



— Які скарги мають пацієнтки з аномальними вагінальними виділеннями та на що слід звертати увагу при гінекологічному обстеженні таких жінок?

— Пацієнтки здебільшого скаржаться на зміни характеристик виділень (об'єм, колір, консистенція, запах), а також на свербіж, подразнення, дискомфорт та набряк слизової оболонки вульви та/або вагіни. Під час збору анамнезу у таких пацієнток слід запитати про зв'язок скарг із фазою менструального циклу, статевим життям чи іншими факторами, зокрема прийомом препаратів, застосуванням місцевих або гігієнічних засобів тощо. Важливо враховувати наявність супутньої патології (гінекологічної або соматичної), прийом препаратів (глюкокортикоїди, імуносупресанти тощо), історію ІПСШ у пацієнтки та її партнерів, особливості сексуального життя та ін.

При гінекологічному огляді слід звертати увагу на наявність або відсутність гіперемії, набряку, екскоріацій, виразок або герпетичних пухирців на вульві та промежині. При обстеженні піхви та шийки матки рекомендовано дати об'єктивну оцінку характеру джерела виділень (піхва або шийка), а також оцінити ознаки запалення слизової або атрофії вагінального епітелію. Під час обстеження внутрішніх геніталій важливо оцінити ознаки запальних захворювань органів малого таза, зокрема біль при рухах за шийку, збільшення та болісність придатків, нависання склепін тощо.

— Чи можливе використання місцевих засобів для лікування аномальних вагінальних виділень?

— До отримання результатів лабораторних досліджень можливе застосування симптоматичної терапії для полегшення тяжких симптомів аномальних вагінальних виділень. При комплексному їх лікуванні допускається використання місцевих комбінованих протимікробних та антисептичних препаратів, а також пробіотиків.

Бензидаміну гідрохлорид є єдиним нестероїдним протизапальним препаратом для місцевого застосування у гінекології, який зменшує рівень прозапальних цитокінів (інтерлейкін 1, фактор некрозу пухлини), одночасно збільшуючи концентрацію протизапальних інтерлейкінів (Sironi M. et al., 2000).

— Коли потрібно лікувати БВ і як обрати адекватний режим антибактеріальної терапії?

— За наявності аномальних вагінальних виділень та хронічного запального процесу, неплідності, рецидивуючих поліпозів, абнормальних результатів скринінгу та ВПЛ-позитивного статусу слід призначати відповідну терапію. У вагітних позитивна пряма мікроскопія з/без симптомів БВ є показанням до лікування БВ, якщо в анамнезі є ідіопатичні передчасні пологи або викидень у II триместрі. Антибактеріальна терапія рекомендована також перед запланованим проведенням гінекологічних хірургічних або інвазивних діагностичних процедур.

Щодо стандартного режиму терапії БВ, то експерти радять використовувати метронідазол у дозі 400–500 мг перорально двічі на добу протягом 5–7 днів або інтравагінально (0,75% гель) 1 раз на добу впродовж 5 днів. Як терапія першої лінії також може бути призначений кліндаміцин 2% гель інтравагінально 1 раз на добу протягом тижня.

За неможливості використання стандартних препаратів або за неефективності призначеної терапії пацієнткам із БВ слід приймати метронідазол або тинідазол у дозі 2 г перорально одноразово. Інші опції для альтернативної терапії включають кліндаміцин (перорально або інтравагінально), секнідазол та деквалінію хлорид.

— Які особливості тактики лікування у пацієнток із рецидивуючим БВ?

— Упродовж тривалого спостереження за станом жінок після 7-денного лікування БВ пероральним метронідазолом було зафіксовано, що частота рецидивів становила 23% через 1 міс після проведеної терапії, 43% — через 3 міс і 58% — після одного року прийому препарату. Вищий ризик виникнення рецидиву БВ пов'язаний із появою нового статевого партнера або наявністю декількох партнерів-чоловіків, а також зі статевими відносинами із жінкою.

Висновки проведених досліджень дозволяють рекомендувати наступні методи лікування рецидивуючого БВ:

- метронідазол інтравагінально (у плацебо-контрольованому дослідженні з використанням метронідазолу у формі вагінального гелю двічі на тиждень протягом 16 тиж було виявлено достовірне зниження частоти рецидивів БВ порівняно із плацебо) (Sobel J.D. et al., 2006);
- метронідазол перорально (у плацебо-контрольованому дослідженні пероральний прийом 2 г метронідазолу + 150 мг флуконазолу 1 раз на місяць був ефективнішим за плацебо у зменшенні частоти рецидивів БВ [відношення шансів 0,55; 95% довірчий інтервал: 0,49–0,63]) (McClelland R.S. et al., 2014);
- вагінальний гель, що містить молочну кислоту (у плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнток із БВ продемонстровано ефективність профілактичного інтравагінального використання гелю, що містив молочну кислоту, протягом 3 днів після менструації впродовж 6 міс у 88% випадків проти 10% у групі плацебо) (Andersch B. et al., 1990).

— Яку роль відіграють пробіотики у лікуванні БВ?

— За результатами метааналізу Y. Liang et al. (2019), пробіотики є засобами профілактики БВ, однак для надання відповідних рекомендацій необхідне проведення подальших, більш якісних досліджень.



– Чи може бути рекомендована із такою метою дієтична добавка Вагібіотик?

– Так, це вбачається можливим, оскільки до її складу входить пробіотичний штам *Lactobacillus plantarum LB931*. Це запатентований у США пробіотичний штам, який рекомендований жінкам із проявами вагінозів і вагінітів різної етіології (кандидозних, бактеріальних, трихомонадних). Кількість *L. plantarum LB931*, що міститься в одній капсулі Вагібіотика, складає 10×10^9 КУО/мл, тому він є додатковим джерелом життєздатних лактобактерій, необхідних для відновлення та збереження природної біоплівки, яка захищає піхву від поширення патогенної флори.

– Чи доцільне використання Вагібіотика в інших клінічних ситуаціях, окрім БВ?

– Відомо, що пробіотики застосовуються й при призначенні антибактеріальної та гормональної терапії, яка може спричинити порушення мікрофлори піхви, а також при дисбіозі піхви у вагітних жінок. *L. plantarum LB931*, починаючи із 4-ї хвилини після адгезії до епітелію слизової оболонки піхви, чинить пригнічувальну дію на ріст патогенних бактерій за рахунок синтезу H_2O_2 , при цьому зниження рН піхви з 5,8 до 4,4 відбувається за 14 год, що вважається перевагою засобу.

– Яку тактику слід обрати у разі діагностування у пацієнтки мікст-інфекції?

– Згідно з даними досліджень (Sherrard J. et al., 2018), у 33% жінок БВ поєднується з інфекцією, викликану *Candida spp.* Більше того, мікст-інфекція (або мікробно-протозойно-вірусні асоціації, що передаються статевим шляхом) представлена асоціацією мікроорганізмів, яка сприяє виникненню раку шийки матки.

Загальновідомим є біологічний феномен – здатність вагінальних трихомонад захоплювати й резервувати різні патогенні та умовно-патогенні

мікроорганізми. Так, у 80% випадків хронічних рецидивуючих запальних захворювань внутрішніх жіночих статевих органів діагностують приховану трихомонадну інфекцію. У цьому разі треба обирати раціональну терапію, ефективну проти кількох патогенів одночасно: метронідазол 500 мг + міконазол 100 мг. Ця комбінація рекомендована для лікування змішаних вагінальних інфекцій, БВ, ВВК та трихомонадного вагініту.

– Чи здатні стрес та дисбіоз впливати на розвиток інфекційно-запальних захворювань генітального тракту, у тому числі ІПСШ?

– Так, цілком. Стрес спричиняє вивільнення кортизолу та норадреналіну через вісь «гіпоталамус – гіпофіз – наднирники». Кортизол, у свою чергу, пригнічує естроген-залежне вагінальне епітеліальне дозрівання. Рівень вільного вагінального глікогену та концентрація лактобактерій знижуються, що призводить до редукції синтезу молочної кислоти та H_2O_2 з одночасним порушенням рівня рН. Таким чином, дисбіотичне середовище стає сприятливим для поширення анаеробних бактерій та ІПСШ. До того ж кортизол впливає на імунну відповідь, змінюючи шлях передачі сигналу ядерного фактора NF- κ B, який регулює експресію генів, що контролюють окремі етапи запального процесу. Дисбіотична вагінальна екосистема у сукупності з неадекватною імунною відповіддю, асоційованою зі стресом, спричиняє розвиток інфекцій верхніх статевих шляхів із несприятливими гінекологічними та акушерськими наслідками (Amabebe E. et al., 2018).

Отже, психосоціальний стрес – це фактор, уникнути якого вкрай важко, але з яким можна ефективно боротися. Модифікація способу життя пацієнток, ефективна профілактика інфекцій генітального тракту та раціональний підхід до вибору терапії є запорукою жіночого здоров'я.