

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ СТАТЕВИХ ТА СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ

*О.В. Ромащенко¹, В.В. Білоголовська¹, Л.Ф. Яковенко²,
Л.М. Лебідь², М.М. Ходжава²*

¹ ДУ «Інститут урології НАМН України»

² Інститут молекулярної біології та генетики НАН України

Впродовж останнього часу відмічено зростання частоти поєднання запальних захворювань органів як сечової, так і статеві систем у жінок репродуктивного віку, особливо, починаючи з дебюту сексуальних стосунків [1]. За визначенням ВОЗ, репродуктивним періодом жінки слід вважати вік від 15 до 49 років.

Як відомо, запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ) – це група захворювань (самостійних нозологічних форм) верхнього відділу репродуктивного тракту жінки, що поєднують ендометрит, сальпінгіт, оофорит, тубооваріальний абсцес та тазовий перитоніт.

У світовій медичній практиці лікарі всіх спеціальностей віддають перевагу терміну *Pelvic inflammatory disease (PID)* – запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ).

У сучасній класифікації інфекцій сечових шляхів поєднано топіко-нозологічний підхід та рубрифікацію МКБ-10. Відповідно, вони розподіляються на інфекції нирок – гострий пієлонефрит, хронічний пієлонефрит; інфекції сечовивідних шляхів – гострий цистит, хронічний цистит, уретрит та уретральний синдром; інфекції сечових шляхів нез'ясованого генезу.

Майже кожна друга жінка посилається в анамнезі на епізод інфекцій сечовивідних шляхів (ІСВШ), а 1 з 3 зазначає його наявність у віці до 24 років з моменту початку сексуальних стосунків. Ризики виникнення запального захворювання як з боку сечовивідної, так і статеві систем зростають за умови передчасного дебюту сексуальних стосунків, особливо з чисельними сексуальними партнерами, нехтування засобами запобігання інфекцій, що передаються статевим шляхом [2].

При запальних захворюваннях геніталій спрогнозувати виникнення патологічного процесу з боку органів сечової системи не завжди можливо, однак останнім часом прослідковано тенденцію до зростання їх частоти [3].

Слід зазначити, що статеві органи та органи сечової системи в процесі ембріогенезу розвиваються з єдиного зародкового листка (мезодерми), вони мають тісний анатомо-фізіологічний зв'язок, спільне кровопостачання та лімфатичну систему. Уретра, сечовий міхур та сечоводи, як і органи репродуктивної системи є органами-мішенями щодо дії статевих гормонів [4].

Розвиток запальних захворювань геніталій та сечової системи у жінок репродуктивного віку в єдиному контексті часто не враховується, що безпосередньо впливає на спектр наслідків такого процесу [5].

На особливу увагу за таких умов заслуговують особливості мікробіоценозу сечовивідних шляхів та геніталій, які визначаються переліком факторів, зазначених вище.

Так, за часи Дедерлейна існувала думка, що мікрофлора піхви та слизової сечових шляхів є однорідною та постійною мікроекосистемою. Втілення в практику високоінформативних методик культивування мікроорганізмів показало, що слизові сечових шляхів, піхва, шийка матки заселені популяціями різних мікроорганізмів, котрі знаходяться між собою в постійному антагонізмі та синергізмі.

Природна мікрофлора містить всі мікроорганізми, здатні вижити, співіснувати та розвиватись у конкретному фізичному середовищі, не викликаючи захворювань організму. Багатоконпонентність та динамічність видового та кількісного складу мікробіоценозу забезпечує гнучке пристосування мікроорганізмів до змін середовища їх життєдіяльності [6].

Колонізаційна резистентність піхви та сечових шляхів забезпечує стабільність нормального мікробіоценозу, запобігає заселенню патогенними мікроорганізмами та швидкому розмноженню умовно-патогенної мікрофлори.

Дослідження колонізаційної резистентності слизових оболонок геніталій та сечових шляхів

можливо за умов наявності наступних факторів: здатності мікроорганізмів утримуватись на поверхні, синергізму та антагонізму взаємодії мікроорганізмів різних груп, фізіологічної десквамації та цитолізу поверхневих клітин епітелію, фагоцитозу з допомогою макрофагів та поліморфно-ядерних лейкоцитів, продукції антимікробних субстанцій (опсонів плазми, які посилюють фагоцитарну активність клітин; лізоциму, з притаманною антимікробною активністю, лізицину, здатного до руйнації клітинної оболонки мікроорганізмів), продукції стимуляторів імуногенезу та індукції імунної відповіді [7].

Слід враховувати, що мікроекосистема статевих та сечових шляхів значною мірою залежить від морфо-функціональних та анатомічних особливостей жіночого організму. При вивченні проблеми запальних захворювань геніталій та сечових шляхів важливо знати їх природну мікрофлору в різні вікові періоди життя жінок.

Система самоочищення піхви функціонує протягом тривалого часу – від дитячого віку до постменопаузи. Епітелій піхви та шийки матки в різні фізіологічні періоди жінки перебуває під впливом дії статевих гормонів і, у відповідності до їх концентрації, якісно змінюється.

Естрогени сприяють активному росту та дозріванню багатошарового плоского епітелію, насиченого глікогеном. Під впливом естрогенів слизова пробка цервікального каналу збагачується бактерицидними ензимами та спроможна виконувати функцію «бар'єра», своєрідного фільтра, перешкоджаючи потраплянню патогенних збудників (специфічної або неспецифічної інфекції) у верхні відділи уrogenітального тракту та генералізації запального процесу. Аналогічно естрогенам, проліферативний вплив стосовно епітелію піхви притаманний андрогенам.

Прогестерон сповільнює дозрівання багатошарового плоского епітелію. За умов підвищення рівнів даного гормону в крові, клітини дозрівають лише до проміжного прошарку. Під дією прогестерону виникає цитоліз та десквамація багатошарового плоского епітелію зі звільненням у порожнину піхви глікогену [8].

З глікогену під впливом клітинних ферментів утворюються цукор, мальтоза та декстроза, які є харчовим середовищем для молочнокислих бактерій (лактобацил).

Лактобактерії є поліморфними грампозитивними паличками, з притаманною для них високою антагоністичною здатністю, що запобігає активному розмноженню умовно-патогенної флори. Продуктом життєдіяльності лактобацил є α -оксипропіонова молочна кислота, кот-

ра створює кисле середовище вмісту піхви. Безпосередньо кисле середовище піхви, а також продукти, які утворюються в результаті життєдіяльності лактобацил (перекис водню, лізоцим та інші гліколітичні ферменти) перешкоджають розвитку патогенних мікроорганізмів. Лактобактерії стимулюють фагоцитарну активність нейтрофілів та макрофагів, продукцію інтерферонів та секреторних імуноглобулінів, визначаючи активність компонентів локального імунного захисту [9].

У жінок репродуктивного віку грампозитивні лактобацили є домінуючими бактеріями середовища піхви та складають 95–98% його біотопу. У піхві та слизовій уретри здорових жінок виділено 9 видів лактобактерій аеробного та анаеробного походження, титр яких може досягати 10^8 – 10^9 КОЕ/мл. Естрогензалежна здатність лактобацил до адгезії на епітеліальних клітинах, продукції перекису водню та антибіотикоподібних продуктів перешкоджають розмноженню ацидофобних бактерій та зросту умовно-патогенних мікроорганізмів, кількість яких у здорових жінок на 2–5 рівнів нижче, ніж домінуюча група лактобацил.

Серед умовно-патогенних мікроорганізмів найбільш часто виявляються непатогенні грампозитивні коринебактерії та коагулазонегативні стафілококи. Здатність до локальної продукції каталази допомагає виживанню коринебактерій у перекисному середовищі, створеному лактобацилами.

У популяції облігатно-анаеробних бактерій звертають увагу на групу бактероїдів та пептострептококів, які зустрічаються в низьких титрах у 55% здорових жінок репродуктивного віку [10].

Найбільш поширеними представниками природної мікрофлори у жінок репродуктивного віку, крім лактобацил, є анаеробні грамнегативні палички роду фузобактерій та коки роду вейлонела. У верхніх відділах піхви та уретри домінують лакто- та біфідобактерії. У цервікальному каналі можуть бути присутні епідермальний стафілокок, пептострептококи та дифтероїди. У нижніх відділах піхви нормоценоз досягається поєднанням співіснуванням поодиноких ентерококів, стрептококів, бактероїдів, непатогенних грамнегативних коків роду *Neisseria*, трепонем, клібсіел, клостридій, мікоплазм і грибів роду кандіда. Лактобацил за таких умов стає менше, але мікронна рівновага зберігається за рахунок переваги поширення сапрофітних стафілококів та коринебактерій.

Відповідно до вище представлених даних, мікробіоценоз статевих та сечових шляхів має

певну циклічність, визначену функціональною активністю яєчників.

Враховуючи вище зазначені особливості гормональних співвідношень у жінок репродуктивного віку, ризику загострення запальних захворювань сечостатевої системи зростають з 25-го по 6–7-й дні менструального циклу [11,12]. Даний період перед менструацією та впродовж менструації слід розглядати як критичний та сприятливий для поширення інфекції у верхні відділи геніталій, уретри, сечовий міхур, нирки. Менструальні виділення, що накопичуються в піхві, забезпечують умови щодо створення пасивного середовища для активації умовно-патогенної флори та реалізації агресивних властивостей збудників. Дефекти ендометрія та рефлюкс менструальної крові сприяють поширенню аеробних та анаеробних бактерій у верхні відділи сечової системи та генітального тракту [13]. До того ж, на думку Graziotti A., «менструація – це генітальний прояв системної ендокринної та локальної запальної події у супроводі складної взаємодії статевих стероїдів, простаноїдів, цитокінів, задіяних у чітко скоординованих процесах деградації, регенерації та репарації функціонального прошарку ендометрія» [14, 15].

Слід зазначити також, що анатомо-топографічні особливості статевої та сечової систем у жінок сприяють колонізації вегетуючої мікрофлори в ділянках прошарку уретри та перитуретральної зони.

За таких умов існує патофізіологічний взаємозв'язок між частотою виникнення хронічних рецидивуючих пієлонефритів, циститів, вульвовагінітів та дисбактеріозом кишківника.

За даними Л.А. Синякової у жінок із запальними захворюваннями органів сечової системи та геніталій, перебіг яких у переважній більшості випадків проходить на тлі дисбактеріозу кишківника, при бактеріологічному обстеженні найчастіше виявляється масивний зріст гемолізуючих штамів кишкової палички, ентерококів та стафілококів; рідше висіваються протей та ентеробактерії [16].

Численні дослідження переконують, що піхва жінок із рецидивуючими інфекціями сечових шляхів, більш часто колонізована уропатогенами, ніж у тих, які не страждають на інфекції сечових шляхів.

Найбільш частими збудниками є кишкові аероби, передусім – кишкова паличка (*Escherichia coli*), що є причиною в 75–90% випадків захворювання, але спектр мікроорганізмів різноманітний та продовжує поповнюватись і залежить від віку, статі, шляху поширення, форми захворювання [17].

Зазначене зростання запальних захворювань геніталій, спричинених інфекціями, що передаються статевим шляхом саме серед жінок раннього репродуктивного віку, не могло не вплинути на особливості мікробіоценозу сечової системи, розвиток, перебіг та наслідки запальних процесів при цьому. За таких умов в центрі уваги перебуває вікова категорія жінок до 18 років, серед яких частота запальних захворювань органів сечової та статевої систем, спричинених інфекційними чинниками, що передаються статевим шляхом, зустрічається в 2–3 рази частіше, ніж серед жінок більш зрілого фертильного віку [18].

Несвоечасна діагностика та лікування цих захворювань можуть спричинити хронізацію запального процесу з боку органів сечової та статевої систем, сприяти формуванню хронічного тазового болю, непліддя, позаматкової вагітності, сексуальних дисфункцій, психоемоційних ускладнень та інших локальних та системних змін.

При обстеженні пацієнток з рецидивуючими запальними захворюваннями сечової системи в анамнезі, найбільш вагомим фактором ризику щодо поширення інфекцій сечової системи та геніталей зазначено зростаючу частоту статевих стосунків із численними статевими партнерами. Використання сперміцидів (особливо з вмістом ноноксилон-9) впродовж тривалого часу (понад рік) пов'язано також з високим ризиком виникнення запальних захворювань як геніталій, так і органів сечової системи [19].

Серед чинників запальних захворювань урогенітального тракту з притаманною клінічною симптоматикою на особливу увагу заслуговують трихомонада, гонококова, хламідійна, мікоплазма, уреоплазма, а також вірусні інфекції.

Якщо роль трихомонад у виникненні запальних захворювань геніталій добре досліджено, то причетність даного агента до розвитку запальних змін з боку органів сечової системи продовжує активно вивчатися і переглядатись під новим кутом зору.

У 2002 році на сторінках *American Journal Nephrology* було проведено переоцінку поглядів щодо ролі трихомонад у розвитку «нетипових» запальних процесів з боку органів сечової системи [20]. Слід зазначити, що перші повідомлення з приводу причетності трихомонад до виникнення запальних процесів органів сечової системи було зроблено ще в 1934 році Р. Просассіні при обстеженні пацієнток, у яких спостерігалась тривала макро- та мікрогематурія, альбумінурія, спричинена амебоподібними мікроорганізмами. Такий патологічний стан, ви-

значений спочатку як нефроамебиаз, з часом було інтерпретовано як пієлонефрит, спричинений трихомонадами, активно вивчається і в умовах сьогодення [21].

Водночас зростає чисельність повідомлень стосовно взаємозв'язку між частотою виникнення внутрішньоєпітеліальних неоплазій генітального тракту та інфікуванням сечостатевого органів трихомонадами, їх причетності до створення сприятливого тла щодо розвитку лейоміом матки, аденоміозу, фононих захворювань шийки матки [22].

Значну питому вагу в групі етіологічних чинників як запальних захворювань органів сечової системи, так і геніталій, становить *Chlamydia trachomatis*. Хламідії відрізняються високим тропізмом до клітин циліндричного епітелію цервікального каналу, уретри, прямої кишки. Вони не розмножуються в клітинах плоского епітелію піхви. Зміни рН вагіни, які спостерігаються при гормональному дисбалансі, сприяють колонізації хламідій в слизовому прошарку циліндричного епітелію, тому первинним вогнищем ураження у жінок може бути цервікальний канал та уретра, де збудник перебуває протягом декількох місяців або років, спричиняючи формування патологічних процесів (виражені спайкові зміни з боку парієтальної очеревини, маткових труб та деструкція останніх) при «мовчазному» розвитку захворювання. Вірогідність одночасного ушкодження цервікального каналу та уретри за таких умов становить від 45 до 69%. Однак ураження уретри даним чинником у багатьох випадках не враховується своєчасно [23, 24].

У переліку інших чинників запальних захворювань як геніталій, так і органів сечової системи на особливу увагу заслуговують молікути (мікоплазми та уреоплазми). В експерименті А.В. Руденко було доведено причетність *M. hominis* до розвитку запальних захворювань органів сечової системи, та також причетність *M. hominis* до процесів уролітіазу [25].

Слід зазначити, що в умовах сьогодення переоцінюється роль мікоплазм та уреоплазм стосовно формування запальних змін з боку урогеніталій. Існує думка про те, що дані бактерії не є безумовно патогенними чинниками і можуть проявляти свою активність при певному чисельному навантаженні та у випадку їх асоціації з іншими бактеріями. За таких умов слід проводити аналіз якісного та кількісного складу мікрофлори у співставленні з клінічними характеристиками запальних захворювань як геніталій, так і сечовивідних шляхів [26].

Зростаюча занепокоєність поширенням інфекцій, що передаються статевим шляхом з ураженням геніталій та органів сечової системи, яка останнім часом пов'язана з глибоким розумінням ВІЛ-інфекції, спричинені зростанням інфікування геніталій та сечових шляхів вірусом простого герпесу типу 2 (ВПГ-2), цитомегаловірусною інфекцією [27].

Без сумніву, дані, наведені вище, лише частково свідчать про зміни, які відбулись в етіологічній структурі запальних захворювань органів статевої та сечової систем останнім часом; про складність клініко-лабораторної діагностики бактеріальних та вірусних інфекцій урогеніталій, що обумовлено одночасним ушкодженням сечових та статевих шляхів двома-трьома та більше патогенними збудниками. Це, у свою чергу, потребує створення серйозної лабораторної бази, яка б на ранніх етапах розвитку захворювання була спроможна встановити видовий спектр бактерій, та їх кількість, а також чутливість до лікарських препаратів.

Потребують вдосконалення диференційні критерії діагностики запальних захворювань органів сечової системи, що розвиваються на тлі запальних захворювань геніталій. Останнє обумовлено неповним розумінням питань патогенезу захворювання, потребою перегляду загальноприйнятних схематично-умовних підходів при виборі терапії та урахування передумов та першоджерел виникнення захворювання.

Список літератури

1. Ross J., Judlin P., Nilas L. *European guideline for the management of pelvic inflammatory disease // International Journal of STD and AIDS*. – 2007. – V. 18. – P. 662–666.
2. Low N., Broutet N., Adu-Sarkodie Y. et al. *Global control of sexually transmitted infections // Lancet*. – 2006. – V. 368. – P. 2001–2016.
3. Пасечніков С.П., Сайдакова Н.О., Гродзінський В.І., Самчук П.О // *Сучасні медичні технології*. – 2015. – № 4. – С. 16–23.
4. Ромащенко О.В., Руденко А.В., Лебідь Л.О., Кузьменко А.Є. *Стан місцевого імунітету статевих та сечовивідних шляхів у жінок в нормі та за наявності інфекційної патології // Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2005. – № 5. – С. 93–97.

5. Ромащенко О.В., Колесник М.О., Яковенко Л.Ф., Лебідь Л.О., Білоголовська В.В. // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2007. – № 5. – С. 81–84.
6. Foxman B. et al. *Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors* // *J. Clin. Epidemiol.* – 2001. – V. 54, N 7. – P. 710–718.
7. Ledger W.J., Witkin S.S. *Vulvovaginal infection* // New York: Menson Publishing Ltd, 2010. – 128 p.
8. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Буянова С.Н., Манухин И.Б., Кондриков Н.И. *Патология влагалища и шейки матки*. – М.: Медицина, 1997. – С. 128–143.
9. Hooton T.M. *Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women*, in *EAU/International Consultation on Urological Infections*. K.G. Naber, et al., Editors. – The Netherlands: European Association of Urology, 2010. – P. 236–239.
10. Priestley C.F.G., Jones B.M., Dhar J., Goodwin I. *What is the normal vaginal flora?* // *Genitarium. Med.* – 1997. – V. 73. – P. 23–28.
11. Eschenbach D.A., Thwin S.S., Patton D.L. et al. *Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge and microflora* // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – V. 30. – P. 901–907.
12. Білоголовська В.В. *Діагностика та лікування хронічних інфекцій сечової системи у жінок репродуктивного віку* // Автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук. – 2007. – 22 с.
13. Berbic M., Ng C.H., Fraser I.S. *Inflammation and endometrial bleeding* // *Climacteric.* – 2014. – N 17. – P. 47–53.
14. Graziotti A. *Menstrual bleeding: pathophysiology and comorbidity* // *International Federation of Gynecology and Obstetrics World Congress of Gynecology and Obstetrics*. – Roma, Italy. – October, 7–12, 2012.
15. Гончук Е.Н., Герасимова Т.В. *Менструальный цикл и его связь с системным воспалением* // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 3(109). – С. 99–102.
16. Сняжкова Л.А. *Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): Дис. д-ра мед. наук*. – М., 2002. – С. 34–213.
17. Степанова Н.М. *Принципи діагностики та лікування хворих з інфекціями сечової системи* // *Ліки України*. – 2004. – № 11. – С. 21–26.
18. Sadeghi-Nejad H., Wasstrman M., Weidner W., Richardsson D., Goldmeier D. *Sexually Transmitted Diseases and sexual function* // *Journal of Sexual Medicine*. – 2010. – V. 7. – P. 389–413.
19. Devision E.C., Fukushima T., Amer J. *The age extremes for reproduction: Current implications for policy change* // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – V. 152, N 4. – P. 467–673.
20. *Global prevalence incidence of selected curable sexually transmitted infections*. – Geneva: WHO report, 2012.
21. Bellinghieri G., Santoro D., Mallamace A., Ioli A., LoGiudice L., Venniro G., Savica V. *The discovery of nephrouroameba: was it real or not?* // *Am. J. Nephrol.* – 2002. – N 2–3. – P. 266–270.
22. Boyle D.C., Barton S.E., Uthayakumar S., Hay P.E., Pollock J.W., Steer P.J., Smith J.R. *Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia?* // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2003. – N 2. – P. 159–163.
23. Lanjouw L. et al. *European Guidelines treatment of Chlamydia* // *International journal of STD and AIDS*. – 2010. – V. 21. – P. 729–737.
24. Ромащенко О.В., Яковенко Л.Ф., Щербак М.О., Ходжава М.М. *Нове в діагностиці та лікуванні хронічних запальних захворювань геніталій, спричинених хламідійною інфекцією* // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*, 2014. – С. 259–266.
25. Руденко А.В. *Роль Mycoplasma hominis в етиології и патогенезе урологических заболеваний*. Автореф. дисертації на соискание ученой степени докт. биолог. наук. – Киев, 1982.
26. Ромащенко О.В., Возіанова С.В., Руденко А.В. *Лікування запальних захворювань органів малого тазу, спричинених мікст-інфекцією* // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 6. – С. 34–42.
27. Centers for disease control and prevention. *Sexually Transmitted Diseases, Treatment Guidelines*. 2010: [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/toc.htm>.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ПОЛОВЫХ И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

О.В. Ромашенко, В.В. Билоголовская,
Л.Ф. Яковенко, Л.А. Лебедь,
М.М. Ходжава

Представлены особенности микробиоценоза гениталий и мочевыводящих путей с учетом гормонального влияния, анатомо-функциональных, микробиологических, иммунологических характеристик, предопределяющих степень и характер развития воспалительных изменений со стороны двух систем у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, микробиоценоз, инфекции половых и мочевыводящих путей, женщины репродуктивного возраста.

Адреса для листування

О.В. Ромашенко
E-mail: zakon@i.ua

Summary

PECULIARITIES OF MICROBIOCENOSIS OF SEXUAL AND URINARY TRACTS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH INFLAMMATORY DISEASES OF ORGANS OF SMALL PELVIS

O.V. Romashchenko, V.V. Biloholovska,
L.F. Yakovenko, L.A. Lebid,
M.M. Khodzhava

The peculiarities of microbiocenosis of sexual and urinary systems with the consideration of hormonal influence, anatomic and functional, microbiological, immunological characteristics that directly determine the level and nature of flow of inflammatory diseases in two systems in women of reproductive age have been highlighted.

Keywords: pelvic inflammatory diseases, microbiocenosis, infections of sexual and urinary tracts, women of reproductive age.