







С.О. Остафійчук*, 
Н.В. Дрогомирецька, 
О.М. Куса, 
О.В. Нейко, 
І.В. Левицький, 
Н.М. Кінаш 

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ В ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ

Івано-Франківський національний медичний університет
вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76000, Україна
Ivano-Frankivsk National Medical University
Halyska str., 2, Ivano-Frankivsk, 76000, Ukraine
*e-mail: svitlana.ostafijchuk@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2024. Т. 29, № 4. С. 136-145

Cited: *Medicni perspektivi*. 2024;29(4):136-145

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, вагінальна мікробіота, постменопаузальний вік, генітоуринарний менопаузальний синдром, профілактика рецидивів, пробіотики, гормональна терапія

Key words: bacterial vaginosis, vaginal microbiota, postmenopausal age, genitourinary menopausal syndrome, anti-recurrence therapy, probiotics, hormone therapy

Реферат. Оптимізація лікування та профілактика рецидивів бактеріального вагінозу в жінок постменопаузального віку. Остафійчук С.О., Дрогомирецька Н.В., Куса О.М., Нейко О.В., Левицький І.В., Кінаш Н.М. Метою дослідження було підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу (БВ) у жінок постменопаузального віку. Обстежено 87 жінок з БВ віком від 50 до 65 років, які отримали курс антимікробної терапії з контрольним клінічним та лабораторним одужанням. Надалі виділено дві групи: перша група (42 особи) отримували пробіотики (живі лактобактерії штамів *L. aktobacillus plantarum* 8P-A3 або *L. plantarum* 38, або *L. fermentum* 90T-C4, або *L. fermentum* 39) у супозиторіях вагінально 2 рази на день 10 днів. Жінки другої групи (45 осіб) отримували пробіотики вагінально 1 раз на день 20 днів і супозиторії з естріолом 0,5 мг вагінально 1 раз на добу 2 тижні, а далі 2 рази на тиждень 3 місяці. Оцінювання ефективності здійснювали через 3 і 6 місяців. Проводили гінекологічний огляд, визначення рН реакції піхвового вмісту, амінотест, мікроскопію вагінальних мазків, бактеріологічні посіви на живильні середовища для визначення факультативно-анаеробних бактерій, *Gardnerella vaginalis*, кількісний аналіз мікрофлори піхви, видовий склад та частоту висівання лактобактерій. У жінок першої групи вже через 3 місяці зростала частота рецидиву лабораторних критеріїв БВ: збільшення рН піхвового вмісту в 1,2 рази ($p < 0,05$), поява позитивного амінотесту в 38,1% пацієнток, наявність *Gardnerella vaginalis* у 26,2% жінок у патологічній кількості 10^4 - 10^5 КУО/мл, регрес пулу лактобактерій з погіршенням ситуації та появою клінічних проявів захворювання через 6 місяців. У другій групі встановлено зменшення випадків відновлення лабораторних маркерів через 3 місяці та клінічних і лабораторних критеріїв БВ через 6 місяців. У роботі показана необхідність проведення визначення лабораторних критеріїв діагностики БВ в динаміці через 3 місяці після основного курсу антимікробної терапії в жінок без клінічної картини рецидиву. Доведена ефективність інтравагінального застосування комбінації пробіотиків і вагінально естріолу 0,5 мг для лікування та профілактики рецидивів БВ в жінок постменопаузального віку тривалим курсом (4 місяці).

Abstract. Optimization of treatment and prevention of recurrences of bacterial vaginosis in postmenopausal women. Ostafiichuk S.O., Drogomyretska N.V., Kusa O.M., Neiko O.V., Levitsky I.V., Kinash N.M. The study aimed to improve the effectiveness of treatment and prevention of recurrences of bacterial vaginosis (BV) in postmenopausal women. 87 women with BV aged 50 to 65 who received a course of antibacterial therapy with control clinical and laboratory recovery were examined. In the future, two groups were selected: the first group (42 women) received probiotics in suppositories (live lactobacillus strains *L. aktobacillus plantarum* 8P-A3 or *L. plantarum* 38, or *L. fermentum* 90T-C4, or *L. fermentum* 39) vaginally 2 times a day for 10 days. Women of the second group (45 patients) received probiotics vaginally once a day for 20 days and a suppository with estriol 0.5 mg vaginally once a day for 2 weeks, and then 2 times a week for 3 months. Evaluation of effectiveness was carried out after 3 and 6 months. A gynecological examination, determination of the pH reaction of vaginal contents, aminotest, microscopy of vaginal smears, bacteriological cultures on nutrient media for the determination of facultatively anaerobic bacteria, *Gardnerella vaginalis*, quantitative analysis of vaginal microflora, species composition and frequency of lactobacilli were performed. In the women of the first group, the risk of recurrence of the laboratory criteria of BV increases after 3 months: an increase in the pH of the vaginal contents by 1.2 times ($p < 0.05$), the appearance of a positive aminotest in 38.1% of patients, the presence of *Gardnerella vaginalis* in 26.2% women with a

pathological number of 10^4 - 10^5 CFU/ml, regression of the pool of lactobacilli with worsening of the situation and the appearance of clinical manifestations of the disease after 6 months. In the second group, there was a decrease in cases of recovery of laboratory markers after 3 months and clinical and laboratory criteria of BV after 6 months. The study proves the necessity of determining the laboratory criteria for the diagnosis of BV in dynamics 3 months after the main course of antimicrobial therapy in women without a clinical picture of recurrence. The effectiveness of intravaginal use of probiotics and vaginal estriol at a dose of 0.5 mg for the treatment and prevention of BV recurrences in postmenopausal women with a long course has been shown (4 months).

За даними ВООЗ, на сьогодні тривалість життя жінок після 50 років коливається від 27 до 32 років, приблизно третину свого життя кожна жінка перебуває в гіпоестрогенному стані [1]. Менопаузальні порушення уражають вегетативну, серцево-судинну, психо-емоційну, урогенітальну системи, що є не тільки медичною, а й соціально-економічною проблемою, оскільки суттєво знижують якість життя і працездатність жінок [2].

Менопаузальна гіпоестрогенія часто призводить до генітоуринарного менопаузального синдрому (ГУМС), який охоплює поняття вульвовагінальної атрофії, атрофічного вагініту та дисфункції сечовивідних шляхів [3, 4]. Розвиток ГУМС зумовлений тим, що зниження рівня естрогену в пери- та постменопаузі призводить до зниження проліферативних процесів слизової піхви, унаслідок чого практично повністю зникає глікоген, а з піхвового вмісту елімінуються лактобацили, які підтримують біоценоз піхвової мікрофлори [5, 6]. За таких умов вагінальна мікробіота включає *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans* і *Prevotella spp.*, тоді як поширеність *Lactobacillus* поступово знижується [7]. Дефіцит естрогенів у постменопаузі супроводжується зниженням кровообігу в піхві до рівня різного ступеня ішемії, розвитком сухості й атрофії слизової піхви, диспареунії, що призводить до зростання ризику розвитку інфекційних захворювань піхви та висхідної урологічної інфекції [8, 9]. На відміну від вазомоторних симптомів, які минають із часом, симптоми вагінальної атрофії зазвичай прогресують з малою ймовірністю спонтанного зникнення [10].

На сьогодні широко вивчається взаємозв'язок вагінальних симптомів ГУМС і мікробіоти піхви, класичним проявом порушення якого є бактеріальний вагіноз (БВ) [11, 12]. На тлі прогресуючої гіпоестрогенії в постменопаузі змінюється мікробіоценоз у бік зменшення кількості лактобацил і підвищення рН піхви $>4,5$, що сприяє зниженню здатності мікрооточення піхви захищати від колонізації потенційними патогенними мікроорганізмами [13]. Актуальним залишається лікування БВ. Нині дослідників турбує збільшення кількості рецидивів клінічних ознак, поява безсимптомного носійства, атипичних форм. За сучасними стандартами БВ лікують курсом

антимікробних засобів (метронідазол або кліндаміцин) [14]. Проте, за результатами окремих досліджень, частота рецидивів становить 76% з початком протягом шести місяців після лікування, ймовірно, через антибіотикорезистентність патогенних бактерій та їхніх біоплівки [15, 16].

У літературі є дискусійним призначення пробіотиків при БВ. Вагінальні або пероральні пробіотики наразі не рекомендуються для лікування або профілактики БВ [17]. Проте є кілька досліджень щодо їх позитивного ефекту при використанні в жінок у постменопаузі [13, 18]. На думку деяких науковців, призначення пробіотиків слід уважати другою лінією лікування – введення лактобактерій перорально або інтравагінально для реколонізації нормальних вагінальних мікроорганізмів [19]. Проте ця терапія показала позитивні результати в лікуванні лише при тривалому застосуванні пробіотиків (1-3 місяці) порівняно з короткостроковим лікуванням (<1 місяця) [20]. Як відзначають інші дослідники, на колонізацію *Lactobacillus* можуть впливати багато факторів, таких як наявність резистентності вагінальних бактерій, концентрація глікогену та молочної кислоти, статевий акт, гормональні зміни та стан місцевої імунної відповіді [21]. Деякі дослідження показали оптимізацію рівня вагінальних лактобактерій у жінок у постменопаузі на тлі замісної терапії естрогеном, полегшення симптомів ГУМС та зниження ризику рецидивів [5, 22]. Тому, зважаючи на причинно-наслідкові зв'язки виникнення БВ у жінок з ГУМС, вважаємо за необхідність оптимізувати лікувальну програму з урахуванням коморбідності вказаних патологічних станів. Метою дослідження було підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу в жінок постменопаузального віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 87 жінок з БВ. Критерії включення: вік жінок від 50 до 65 років, БВ встановлений за критеріями Амсея [14], відсутність гострого інфекційного процесу, встановлених або перенесених злоякісних пухлин, гіперплазії ендометрія, встановленого або перенесеного венозного тромбоемболізму, захворювань печінки в гострій стадії, ішемічної хвороби серця, прийом системної МГТ, згода на участь у дослідженні.

Усім особам проводили збір анамнезу, гінекологічний огляд, цитологічне дослідження з шийки матки, ультразвукове дослідження органів малого таза, черевної порожнини і молочних залоз. Визначали рН реакції піхвового вмісту та амінотест (реакція з 10% розчином гідроксиду калію). Здійснювали мікроскопію вагінальних мазків за Грамом, бактеріологічні посіви на живильні середовища для визначення факультативно-анаеробних бактерій і облигатно-анаеробних бактерій та для виділення *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, збудників кандидозу, мікоплазмової й уреаплазмової інфекції, *Gardnerella vaginalis*, кількісний аналіз мікрофлори піхви. Окрім того, частина штамів стафілококів і стрептококів ідентифікована за допомогою слайд-тестів («Difco», США; «bioMérieux», Франція), лактобацил (ЛБ) за допомогою «Системи індикаторних папірців для ідентифікації ЛБ». Анаеробні культури випробували на аеротолерантність – здатність до росту в мікроаерофільних або аеробних умовах. У разі позитивного результату цього тесту культуру відносили до факультативних анаеробів (ФА), при відсутності росту – до облигатних анаеробів (ОА). Для кількісного визначення ФА використовували метод секторальних посівів за способом Gould. Для кількісного визначення ОА використовували метод серійних розведень з подальшим посівом на збагачений серцево-мозковий бульйон. Культуру інкубували в анаеростаті й проводили підрахунок колоній. 10^4 ступінь вважався бар'єрним значенням у кількісному визначенні патогенності мікроорганізмів [23].

На момент залучення до дослідження всі жінки отримали комплекс антимікробної терапії: метронідазол 500 мг усередину 2 рази на день або кліндаміцин – крем 2% один повний аплікатор (5 г) інтравагінально перед сном протягом 7 днів згідно з рекомендаціями [14] з контрольним клінічним та лабораторним результатом одужання. Надалі пацієнткам для покращення лікування та профілактики рецидиву призначали проти-рецидивну терапію. Усі жінки були розподілені на дві групи: перша група (42 особи) отримували пробіотики (1 супозиторій містить 1 дозу (не менше 2×10^9) живих лактобактерій штамів *L. aktobacillus plantarum* 8P-A3 або *L. plantarum* 38, або *L. fermentum* 90T-C4, або *L. fermentum* 39) («Лактонорм», Авіценна) у супозиторіях вагінально 2 рази на день 10 днів. Жінки другої групи (45 осіб) отримували ті самі пробіотики вагінально 1 раз на день 20 днів зранку й естроген (1 супозиторій містить естріолу 0,5 мг) («Овестин», Аспен Бад Ольдесло, Німеччина) вагінально 1 раз на добу ввечері 2 тижні, а далі

2 рази на тиждень 3 місяці. Оцінювання ефективності терапії здійснювали на основі клініко-лабораторних даних через 3 і 6 місяців після завершення, протягом яких статеві стосунки без презервативів були заборонені. Використовували простий дизайн рандомізації, пацієнтки після отримання основного курсу антибіотикотерапії були випадковим чином віднесені до першої і другої груп.

Це дослідження є фрагментом комплексної НДР «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» № держреєстрації 0121U109269, до 02.2026 р.). Дослідження проводилося на базі міського клінічного перинатального центру м. Івано-Франківська, Україна, впродовж 2021-2023 років. Дизайн роботи схвалений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 119/21 від 24.02.2021 р.). Права пацієнтів були дотримані згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленою Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Усі жінки оформили «Інформовану згоду на участь у дослідженні».

Обробляли цифровий матеріал з використанням пакета статистичного аналізу Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) та MEDCALC® (інтернет-ресурс з відкритим доступом, <https://www.medcalc.org/calc/>). Міра центральної тенденції показників представлена у вигляді інтервалу $M \pm SD$, де M – середня арифметична величина, SD – стандартне відхилення середньої арифметичної. Для демонстрації точності обчисленої середньої арифметичної показали 95% довірчий інтервал (Confidence Interval (CI)). Для визначення ризику виникнення ускладнень використаний метод розрахунку показника відношення шансів (Odds Ratio (OR)) та його CI 95%. Оцінку достовірності різниці даних у групах порівняння проводили на основі t-тесту Стьюдента для урахування нормальності розподілу даних. Різницю між величинами вважали статистично значущою при $p < 0,05$ [24].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених першої групи становив $54,0 \pm 2,4$ року (CI 95% 53,3-54,7), другої групи – $55,4 \pm 2,3$ року (CI 95% 54,7-56,1) ($p > 0,05$). Термін від появи клінічних ознак БВ до призначення лікування становив $6,1 \pm 1,2$ дня (CI 95% 5,6-6,4) та $6,4 \pm 1,4$ дня (CI 95% 5,8-6,6) відповідно в пацієнток

першої і другої груп та достовірно не різнився ($p>0,05$). Діагностовано, що у всіх осіб після проведеного курсу антибактеріальної терапії відбулося повне клініко-лабораторне одужання. Через 3 місяці виявлено рецидив скарг та клінічної симптоматики в незначній частці жінок (до 8,0%) без статистично достовірної

різниці в групах ($p>0,05$) (табл. 1). Однак через 6 місяців у другій групі встановлено вірогідно нижчий відсоток пацієток зі скаргами на свербіж – у 3,9 раза, піхвові виділення – у 5,4 раза, неприємний запах виділень – у 7,4 раза, диспареунію – у 4,8 раза (у всіх випадках $p<0,05$).

Таблиця 1

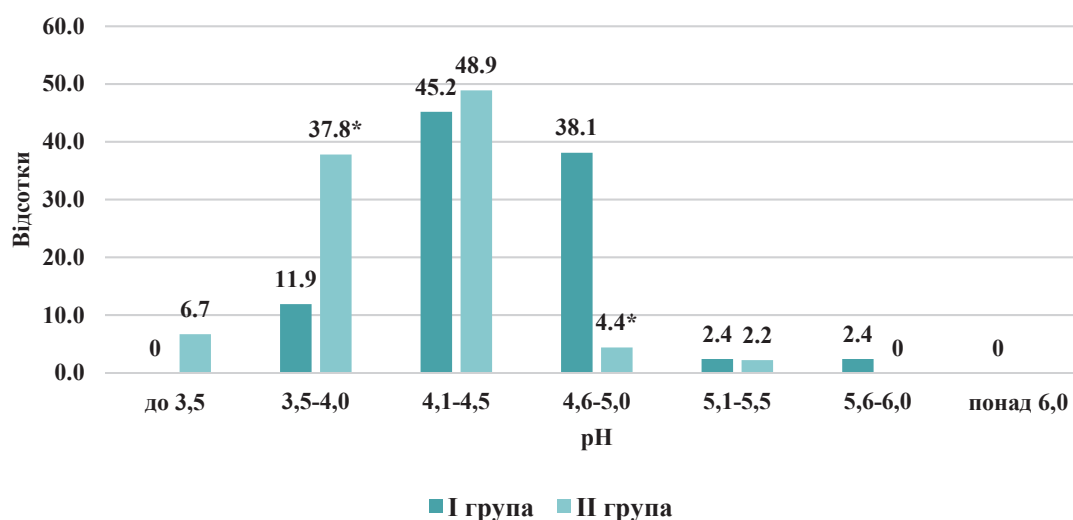
Скарги та клінічні симптоми через 3 і 6 місяців в обстежених жінок (абс., %)

Скарги/клінічні симптоми	I група (n=42)	II група (n=45)	p
Свербіж зовнішніх статевих органів			
- через 3 місяці	3 (7,1)	1 (2,2)	0,55
- через 6 місяців	11 (26,2)	3 (6,7)	0,02
Значні піхвові виділення			
- через 3 місяці	2 (4,8)	1 (2,2)	0,95
- через 6 місяців	10 (23,8)	2 (4,4)	0,02
Неприємний запах виділень			
- через 3 місяці	3 (7,1)	1 (2,2)	0,21
- через 6 місяців	10 (31,0)	2 (4,4)	0,02
Диспареунія			
- через 3 місяці	0 (0,0)	0 (0,0)	-
- через 6 місяців	9 (21,4)	2 (4,4)	0,03

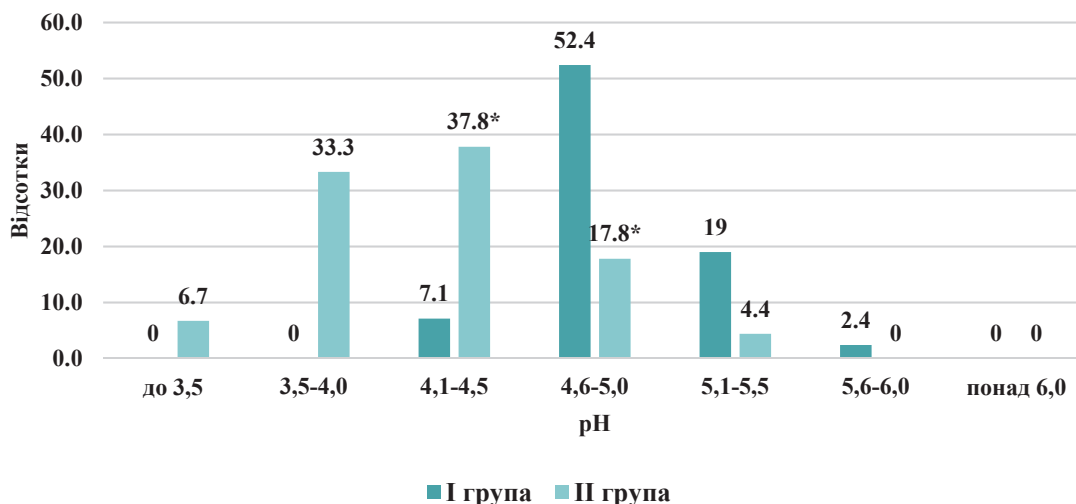
Після проведеної антибактеріальної терапії показник рН піхвового вмісту становив $3,68\pm 0,21$ і $3,51\pm 0,20$ у жінок відповідно першої та другої груп і достовірно не різнився ($p>0,05$), що відповідало нормоценозу піхви ($pH<4,5$). Через 3 місяці в першій групі 24 (57,1%) жінки мали $pH\leq 4,5$, а в другій групі відсоток таких пацієток

вірогідно переважав (93,3%) ($p<0,05$). Отже, у другій групі частота обстежених з лужним рН ($>4,5$) у 6,4 раза була достовірно нижче порівняно з першою групою ($p<0,001$) (рис., А). У другій групі середній показник рН був в 1,2 раза вірогідно нижчим порівняно з рівнем у першій групі ($3,75\pm 0,32$ проти $4,84\pm 0,35$) ($p<0,05$).

А



Б



Розподіл обстежених пацієнток за показником рН піхвового вмісту, %;
а – через 3 місяці, б – через 6 місяців; * – порівняно з показником I групи (p<0,05)

Як продемонстровано на рисунку (Б), через 6 місяців у першій групі у 2,1 раза збільшився відсоток осіб з патологічним лужним рН піхви до 90,5% (p<0,001), у той час як у другій групі таких пацієнток було вірогідно в 4,0 раза менше (22,2%) (p<0,05). У другій групі частота пацієнток з нормоценозом піхви залишалася значуще вища порівняно з першою групою (p<0,05), що супроводжувалося практично не зміненим середнім показником рН (3,88±0,35) проти збільшеного в першій групі (5,23±0,38) (p<0,05), що характеризує дисбіотичний стан.

Як показано в таблиці 2, у жінок обох груп динаміка амінного тесту була різною. На початку дослідження тест був негативним у всіх осіб. Через 3 місяці в першій групі 38,1% осіб мали позитивний тест різного ступеня вираженості, а в другій групі він залишався негативним. Через 6 місяців у другій групі відсоток пацієнток з позитивним амінным тестом у 6,6 раза був значуще нижчим порівняно з першою групою (13,3% проти 88,1%, p<0,001).

Таблиця 2

Частота обстежених жінок залежно від виявлення позитивного амінного тесту та його ступеня вираженості, (абс., %)

Ступінь вираженості	I група (n=42)		II група (n=45)	
	через 3 міс.	через 6 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.
+	9 (21,4)	18 (42,9)	-	4 (8,9) *
++	6 (14,3)	16 (38,1)	-	2 (4,4) *
+++	1 (2,4)	3 (7,1)	-	-

Примітка. * – порівняно з показниками в першій групі через 6 місяців (p<0,001).

У дослідженні встановлені суттєві відмінності в якісній і кількісній характеристиці мікробіоценозу піхви. У жінок обох груп після пролікованого БВ діагностовано вагінальний нормоценоз

з домінуванням ЛБ, представлених 37 штамами й 3 видами в концентрації 10⁷-10⁸ КУО/мл. Проте тільки в 54 (62,1%) обстежених діагностовано асоціації двох і більше видів ЛБ, у решти



зустрічалися у вигляді монокультури. Результати вказують на домінування *L. acidophilus* у 87 (100,0%) пацієнок, у 55 (63,2%) виділено *L. fermentum* і в 48 (55,2%) – *L. plantarum* у кон-

центрації 10^7 - 10^8 КУО/мл (табл. 3). Здатність продукувати перекис водню мали 86,5% виділених штамів ЛБ, що свідчить про достатньо високі їхні захисні можливості.

Таблиця 3

Склад та концентрація штамів лактобактерій у вагінальних виділеннях в обстежених жінок

Види ЛБ	<i>L. acidophilus</i>	<i>L. fermentum</i>	<i>L. plantarum</i>	<i>L. coryneformis</i>	<i>L. paracasei</i>
I і II групи (n=87) після курсу антибактеріальної терапії					
Частка ЛБ, %	100,0	63,2	55,2	-	-
Концентрація ЛБ, КУО/мл	10 ⁷ -10 ⁸			-	-
Через 3 місяці I група (n=42)					
Частка ЛБ, %	64,3	47,6	40,5	-	-
Концентрація ЛБ, КУО/мл	10 ⁵ -10 ⁶				
Через 3 місяці II група (n=45)					
Частка ЛБ, %	73,3	51,1	40,0	2,2	2,2
Концентрація ЛБ, КУО/мл	10 ⁷ -10 ⁸		10 ⁶ -10 ⁷		
Через 6 місяців I група (n=42)					
Частка ЛБ, %	31,0 #	23,8 #	16,7 #	-	-
Концентрація ЛБ, КУО/мл	<10 ⁴				
Через 6 місяців II група (n=45)					
Частка ЛБ, %	57,8 *	46,7 *	40,0 *	6,7	2,2
Концентрація ЛБ, КУО/мл	10 ⁵ -10 ⁷		10 ⁵ -10 ⁶		10 ⁴

Примітки: * – порівняно з показником I групи (p<0,05); # – порівняно з показником у групі через 3 місяці; ЛБ – лактобактерії.

Через 3 місяці в жінок обох груп ЛБ домінували в складі мікробіоценозних асоціатив. Виявлено 38 та 42 штами ЛБ, що представлені 4 видами у 25 (59,5%) і 28 пацієнок (62,2%) з концентрацією від 10⁶ до 10⁸ КУО/мл, 2 видами у 8 (19,0%) і 9 (20,0%), монокультурою в 9 (21,4%) і 8 (17,8%) осіб відповідно першої та другої груп. Найчастіше зустрічалися *L. acidophilus*, *L. fermentum* і *L. plantarum*, частота та концентрація яких статистично достовірно не різнилися в групах (p>0,05).

Як показано в таблиці 3, через 6 місяців виявлено погіршення кількісно-якісного складу вагі-

нальної мікробіоти в жінок першої групи – виділено 24 штами ЛБ, що представлені 3 видами з концентрацією, нижчою 10⁴ КУО/мл. У всіх випадках ЛБ були виділені в монокультурі. Найчастіше діагностували *L. acidophilus* у 20 (47,6%), *L. fermentum* у 13 (31,0%) і *L. plantarum* у 10 (23,8%) пацієнок, частка яких достовірно зменшилася відповідно у 2,1, 2,0 і 2,4 раза порівняно з відсотком через 3 місяці спостереження (у всіх випадках p<0,05). Продукували перекис водню тільки 12,5% штамів ЛБ, що вказує на їхню низьку захисну здатність.

У всіх жінок другої групи через 6 місяців спостереження домінують положення серед асоціантів вагінальної мікробіоти займали ЛБ в кількості 38 штамів, що представлені 3 видами з концентрацією 10^6 - 10^8 КУО/мл. Майже у всіх жінок ЛБ були у вигляді асоціацій – у 35 (77,8%) обстежених жінок у вигляді асоціації з двох видів і в 7 (15,6%) жінок у вигляді асоціації з трьох видів. Практично у всіх жінок (91,1%) до складу асоціацій входили *L. acidophilus*, у 28 (62,2%) жінок виділено *L. fermentum* і в більше ніж половини (51,1%) осіб – *L. plantarum*, що достовірно в 1,9, 2,0 і 2,1 раза перевищувало відсоток осіб першої групи (у всіх випадках $p < 0,05$). Частка виявлених видів ЛБ достовірно не зменшилася порівняно з результатами, отриманими через 3 місяці ($p > 0,05$), та статистично значуще перевищувала показники в першій групі (у всіх випадках $p < 0,05$). У 89,5% штамів ЛБ встановлена здатність продукувати перекис водню, що свідчить про їхню високу захисну здатність.

Після проведеного курсу антибактеріальної терапії БВ в обстежених жінок ФА бактерії діагностовані в монокультурі та в незначній кількості. Найчастіше виявлялися *E. coli* і *Staph. epidermidis* – у 10 (11,5%) пацієнток у концентрації 10^3 - 10^4 КУО/мл, *Staph. Saprophytics* та *Proteus mirabilis* виділялися в 3,4% жінок менше 10^3 КУО/мл, *Corynebacterium spp.* – у 2 (2,3%) жінок у концентрації $\leq 10^4$ КУО/мл, *Gardnerella vaginalis* не виявилася.

Через 3 місяці в осіб першої групи виділялися *E. coli* – у 12 (33,3%) жінок у концентрації 10^3 - 10^4 КУО/мл, *Gardnerella vaginalis* – в 11 (26,2%) жінок у 10^4 - 10^5 КУО/мл, *Staph. epidermidis* виявлено у 14 (33,3%), *Corynebacterium spp.* виявлено в 3 (7,1%), *Staph. saprophytics* – у 2 (4,8%), а *Proteus mirabilis* – в 1 (2,4%) жінки в $\leq 10^4$ КУО/мл. У пацієнток другої групи встановлено достовірно нижчий відсоток випадків обсіменіння піхви: *E. coli* в 4 (8,9%), *Staph. epidermidis* – у 6 (13,3%), *Gardnerella vaginalis* у 3 (6,7%) обстежених у незначній концентрації $\leq 10^3$ КУО/мл. Решта мікроорганізмів статистично не різнилися за відсотком випадків порівняно з першою групою. ФА бактерії у всіх пацієнток другої групи виявлялися в монокультурі, тоді як у жінок першої групи асоціація з двох мікроорганізмів була в 7 (16,7%) жінок.

Через 6 місяців у жінок першої групи виявлені *Gardnerella vaginalis* у 23 (54,8%), *E. coli* – у 17 (40,5%), *Staph. epidermidis* – у 12 (28,6%) жінок у високій концентрації 10^5 - 10^6 , 10^4 - 10^5 та 10^4 - 10^5 КУО/мл відповідно. *Corynebacterium spp.*, *Staph. saprophytics*, *Staph. aureus*,

Streptococcus spp., *Proteus mirabilis* виділялися менше ніж у 10,0% жінок кожний. У 38,1% випадків ФА бактерії зустрічалися в асоціації з двох та трьох мікроорганізмів, що значно погіршувало дисбіоз. У другій групі відмічено достовірно нижчий відсоток встановлення ФА бактерій: *E. coli* – у 5 (11,1%) жінок, а *Staph. epidermidis* – у 4 (8,9%) жінок. *Corynebacterium spp.* знайдено в 3 (6,7%), *Staph. saprophytics* – у 3 (6,7%), а *Proteus mirabilis* – в 1 (2,2%), *Gardnerella vaginalis* в 1 (2,2%) жінки зі ступенем обсіменіння піхви 10^3 КУО/мл, що статистично значуще не різнилося з результатами спостереження 3 місяців (у всіх випадках $p > 0,05$). Усі види ФА в осіб цієї групи відповідали нормоценозу піхви і представлені монокультурою.

Результати поточного дослідження підтверджують, що у віковій категорії від 50 до 65 років за умови призначення загальнорекомендованого курсу антибактеріальної терапії БВ із застосуванням курсу пробіотиків впродовж 10 днів частота рецидивів скарг на захворювання зростала через 6 місяців. За результатами лабораторних досліджень у цій групі через 3 місяці виявлено значуще підвищення рН вагінального вмісту в 1,2 раза, появу позитивного амінотесту в 38,1% жінок, наявність *Gardnerella vaginalis* у 26,2% жінок у патологічній концентрації 10^4 - 10^5 КУО/мл та асоціацію двох мікроорганізмів у 16,7% осіб зі значним погіршенням ситуації через 6 місяців, порівняно з другою групою, що демонструє наявність лабораторного рецидиву до появи клінічної симптоматики БВ.

Проте в пацієнток другої групи, які після курсу антибактеріальної терапії БВ отримували довгостроково пробіотики й місцево естроген, через 6 місяців відмічено нижчі шанси рецидивів свербіж у 4,2 раза (OR=0,20; 95%CI: 0,05-0,78; $p=0,02$), значних піхвових виділень та неприємного запаху в 5,7 раза (0,15; 0,03-0,73; $p=0,02$), диспареунії в 5 разів (0,17; 0,03-0,84; $p=0,03$) порівняно з показниками першої групи та зменшення випадків відновлення лабораторних маркерів БВ через 6 місяців.

На сьогодні доведені численні механізми, за допомогою яких пробіотичні ЛБ колонізують організм людини та конкурентно знешкоджують патогенні бактерії. По-перше, вагінальні ЛБ пригнічують ріст патогенів шляхом виробництва молочної кислоти або виробництва перекису водню (H_2O_2) та інших антимікробних речовин – бактеріоцинів і бактеріоциноподібних речовин [25]. Крім того, корисні штами ЛБ конкурують з іншими мікроорганізмами, такими як *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Candida albicans*,

Staphylococcus aureus, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Mobiluncus hominis* за прилипання до вагінального епітелію та за поживні речовини. Низка досліджень продемонструвала здатність ЛБ прилипати до епітеліальних клітин людини та зменшувати кількість патогенів [26, 27]. Крім того, діють інші механізми, особливо імунна модуляція [28].

Вважається, що естроген стимулює проліферацію клітин плоского епітелію в слизовій оболонці піхви, що збільшує вироблення глікогену. Глюкоза, мальтоза та мальтодекстрини, що утворюються шляхом гідролізу глікогену, підтримують проліферацію вагінальних ЛБ [29].

Результати дослідження Unlü & Donders при застосуванні комбінації лактобацил й естріолу в лікуванні порушеної екосистеми піхви *in vitro* показали, що *L. acidophilus* KS400 виробляє молочну кислоту та перекис водню (H₂O₂), пригнічує ріст відповідних вагінальних патогенів і пригнічує прилипання патогенів до епітеліальних клітин, а місцеве застосування естрогену викликає значну локальну проліферативну відповідь і не має стимулювальної дії на ендометрій [18]. Автори рекомендують застосовувати цю комбінацію в жінок у період до та постменопаузи для відновлення вагінальної флори після протифекційної терапії, для лікування симптоматичної вагінальної атрофії та аномальної флори.

Отже, із проліферацією клітин плоского епітелію та збільшенням вагінальних ЛБ вплив естрогену на вагінальні тканини створює середовище для модуляції та відновлення вагінального гомеостазу. Порушена екосистема піхви характеризується зменшенням або відсутністю флори *Lactobacillus* і більше чи менше пошкодженням епітелієм. Однак, як стверджують Kalia, Singh & Kaar, не завжди зрозуміло, чи є зміни епітелію піхви чи патогенні мікроорганізми основною причиною порушення екосистеми піхви, особливо при рецидивних вульвовагінальних інфекціях [30]. Роботи Unlü et al., Mueck et al. підтверджують, що лікування комбінацією про-

біотиків і низьких доз естріолу для підтримки відновлення екосистеми піхви на рівні вагінального епітелію і мікрофлори має сенс не тільки у жінок у постменопаузі, але й у жінок репродуктивного віку [18, 31]. У представленій роботі доведено, що оптимізація лікування та профілактика рецидивів БВ у жінок постменопаузального віку є можливою лише з урахуванням мультифакторної концепції ГУМС.

ВИСНОВКИ

1. У дослідженні підтверджено необхідність визначення лабораторних критеріїв діагностики бактеріального вагінозу в динаміці через 3 місяці після основного курсу антимікробної терапії в жінок постменопаузального віку без клінічної картини рецидиву.

2. Доведена ефективність інтравагінального застосування пробіотиків (живих лактобактерій штамів *L. aktobacillus plantarum* 8P-A3 або *L. plantarum* 38, або *L. fermentum* 90T-C4, або *L. fermentum* 39) і вагінально естріолу 0,5 мг для лікування та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу в жінок постменопаузального віку тривалим курсом (4 місяці).

Внески авторів:

Остафійчук С.О. – концептуалізація, методологія, перевірка, дослідження, ресурси, написання, редагування, візуалізація, адміністрування проекту;

Дрогомирецька Н.В. – дослідження, ресурси, написання;

Куса О.М. – дослідження, ресурси, написання;

Нейко О.В. – дослідження, програмне забезпечення, формальний аналіз;

Левицький І.В. – дослідження, ресурси, написання;

Кінаш Н.М. – дослідження, написання.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Aggarwal N, Meeta M, Chawla N. Menopause management: A manual for primary care practitioners and nurse practitioners. *J Midlife Health*. 2022 Jul;13(Suppl 1):S2-S51. doi: https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_85_22

2. Vaskiv OV, Grigorenko A, Horbatiuk OG, Shatkovska AS, Binkovska AN. Peculiarities of hormonal homeostasis in perimenopausal and postmenopausal women with menopausal disorders. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2019;35:43-7. doi: <https://doi.org/10.31393/bba35-2019-07>

3. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care "Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period"]. [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 15]. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/37474-n_1039_17_06_2022_dod.pdf

4. Nappi RE, Martini E, Cucinella L, Martella S, Tiranini L, Inzoli A, et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause

- (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Aug 21;10:561.
doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00561>
5. Park MG, Cho S, Oh MM. Menopausal Changes in the Microbiome-A Review Focused on the Genitourinary Microbiome. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 21;13(6):1193.
doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061193>
6. Sarmiento ACA, Costa APF, Vieira-Baptista P, Giraldo PC, Eleutério J Jr, Gonçalves AK. Genitourinary Syndrome of Menopause: Epidemiology, Physiopathology, Clinical Manifestation and Diagnostic. *Front Reprod Health*. 2021 Nov 15;3:779398.
doi: <https://doi.org/10.3389/frph.2021.779398>
7. Kim S, Seo H, Rahim MA, Lee S, Kim YS, Song HY. Changes in the Microbiome of Vaginal Fluid after Menopause in Korean Women. *J Microbiol Biotechnol*. 2021;31:1490-500.
doi: <https://doi.org/10.4014/jmb.2106.06022>
8. Ribeiro AE, Monteiro NES, Moraes AVG, Costa-Paiva LH, Pedro AO. Can the use of probiotics in association with isoflavone improve the symptoms of genitourinary syndrome of menopause? Results from a randomized controlled trial. *Menopause*. 2018;26:643-52.
doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001279>
9. Cagnacci A, Xholli A, Sclauzero M, Venier M, Palma F, Gambacciani M, et al. Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study. *Climacteric*. 2019 Feb;22(1):85-9.
doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1529748>
10. Phillips NA, Bachmann GA. The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2021;28:579-88.
doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001728>
11. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Feb;245:143-8.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>
12. Stewart LL, Vodstrcil LA, Coombe J, Bradshaw CS, Hocking JS. Prevalence of bacterial vaginosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health*. 2022;19(1):17-26.
doi: <https://doi.org/10.1071/SH21083>
13. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>
14. [Standard of care. Abnormal vaginal discharge]. [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 15]. Ukrainian. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/8/42485-dn_2264_15122022_dod.pdf
15. Javed A, Parvaiz F, Manzoor S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and its associated resistance patterns. *Microb Pathog*. 2019 Feb;127:21-30.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.046>
16. Ostafiichuk S, Polishchuk I, Perkhulyn O, Kusa O, Henyk N, et al. Microbiological assessment of Glycyrrhizic Acid effectiveness in bacterial vaginosis – a comparative study. *Galician medical journal*. 2022;29(4):E202243.
doi: <https://doi.org/10.21802/gmj.2022.4.3>
17. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187.
doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>
18. Unlü C, Donders G. Use of lactobacilli and estriol combination in the treatment of disturbed vaginal ecosystem: a review. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2011 Dec 1;12(4):239-46. doi: <https://doi.org/10.5152/jtgga.2011.57>
19. Horbunova OV. [Bacterial vaginosis: modern approaches to treatment]. *Novosty medytsyny y farmatsyy. Reproduktoho hyya. Akusherstvo. Hynekolo hyya. Urolo hyya* [Internet]. 2018 [cited 2024 Aug 15];671. Ukrainian. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/46650>
20. Liu H-F, Yi N. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. *Europ Rev Medic Pharmacol Scien*. 2022;26:90-8. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202201_27752
21. Wu S, Hugerth LW, Schuppe-Koistinen I. The right bug in the right place: opportunities for bacterial vaginosis treatment. *Biofilms Microbiomes*. 2022;8:34. doi: <https://doi.org/10.1038/s41522-022-00295-y>
22. Geng L, Huang W, Jiang S, Zheng Y, Zhou Y, Zhou Y, et al. Effect of Menopausal Hormone Therapy on the Vaginal Microbiota and Genitourinary Syndrome of Menopause in Chinese Menopausal Women. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:590877.
doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.590877>
23. Serhiychuk MH. [The structure of a bacterial cell and methods of its research]. Kyiv: Fitosotsiotsentr; 2001. 232 p. Ukrainian.
24. Horokhovatskyi VO, Hadetska SV. [Statistical processing and data analysis in structural image classification methods]. Kharkiv: FOP Panov A.N., 2020. 128 p. Ukrainian.
25. Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Micro-environment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jun 13;5:181.
doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>
26. Lyu J, Gao M, Zhao S, Liu X, Zhao X, Zou Y, et al. From whole genomes to probiotic candidates: A study of potential lactobacilli strains selection for vaginitis treatment. *Heliyon*. 2024 Apr 30;10(9):e30495.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30495>
27. Choi SI, Won G, Kim Y, Kang CH, Kim GH. Lactobacilli Strain Mixture Alleviates Bacterial Vaginosis through Antibacterial and Antagonistic Activity in Gardnerella vaginalis-Infected C57BL/6 Mice. *Microorganisms*. 2022 Feb 20;10(2):471.
doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020471>
28. Liu P, Lu Y, Li R, Chen X. Use of probiotic lactobacilli in the treatment of vaginal infections: *In vitro* and *in vivo* investigations. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Apr 3;13:1153894.
doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1153894>
29. Srinivasan S, Hua X, Wu MC, Proll S, Valint DJ, Reed SD, et al. Impact of Topical Interventions on the Vaginal Microbiota and Metabolome in Postmenopausal Women: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e225032.
doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.5032>

30. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19:5.
doi: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>

31. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortman O. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric.* 2018 Apr;21(2):140-7.
doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421923>

Стаття надійшла до редакції 25.06.2024;
затверджена до публікації 19.09.2024

