

Труднощі терапії аеробного вагініту і шляхи їхнього подолання

I. В. Кузнєцова*

Патологічні виділення зі статевих шляхів й інші ознаки дискомфорту зовнішніх статевих органів є частою причиною звернення до гінеколога. Причиною цих порушень у більшості випадків виявляється вульвовагінальна інфекція, що супроводжується (вагініт) або не супроводжується (вагіноз) лейкоцитарною реакцією. Способи лікування вульвовагінальної інфекції представлені переважно місцевою терапією або системними засобами з високовибірковою антимікробною дією. Оскільки значна частина вагінітів має змішане полімікробне походження, то і лікування їх повинно бути комплексним, що визначає можливість призначення топічних лікарських засобів, які містять кілька компонентів широкого спектра дії. Разом з тим складність діагностики і витрати часу на її проведення дозволяють говорити про доцільність емпіричної терапії вульвовагінітів, які супроводжуються вираженою клінічною симптоматикою.

Ключові слова: вульвовагініт, аеробний вагініт, вульвовагінальний кандидоз, мікробіота піхви, змішана вульвовагінальна інфекція, терапія вульвовагінітів.

Difficulties in therapy of aerobic vaginitis and ways to overcome them

I. V. Kuznetsova

Pathological discharge from the genital tract and other signs of discomfort of the external genitalia are a common cause of a visit to the gynecologist. The cause of these disorders in most cases is vulvovaginal infection, accompanied (vaginitis) or not accompanied (vaginosis) by leukocyte reaction. Methods for treating vulvovaginal infection are predominantly local therapy or systemic agents with highly selective antimicrobial activity. Since a significant part of the vaginitis is of mixed polymicrobial origin, treatment should be complex, which determines the possibility of prescribing topical medicines containing several components of a wide spectrum of action. At the same time, the complexity of diagnosis and the time spent on it allow one to talk about the advisability of empirical therapy of vulvovaginitis, accompanied by severe clinical symptoms.

Keywords: vulvovaginitis, aerobic vaginitis, vulvovaginal candidiasis, vaginal microbiota, mixed vulvovaginal infection, vulvovaginitis therapy.

Трудности терапии аеробного вагинита и пути их продления

И. В. Кузнєцова

Патологические выделения из половых путей и другие признаки дискомфорта наружных половых органов являются частой причиной обращения к гинекологу. Причиной этих нарушений в большинстве случаев оказывается вульвовагинальная инфекция, сопровождающаяся (вагинит) или не сопровождающаяся (вагиноз) лейкоцитарной реакцией. Способы лечения вульвовагинальной инфекции представлены преимущественно местной терапией или системными средствами с высокоизбирательным антимикробным действием. Поскольку значительная часть вагинитов имеет смешанное полимикробное происхождение, то и лечение их должно быть комплексным, что определяет возможность назначения топических лекарственных средств, содержащих несколько компонентов широкого спектра действия. Вместе с тем сложности диагностики и затраты времени на ее проведение позволяют говорить о целесообразности эмпирической терапии вульвовагинитов, сопровождающихся выраженной клинической симптоматикой.

Ключевые слова: вульвовагинит, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, микробиота влагалища, смешанная вульвовагинальная инфекция, терапия вульвовагинитов.

Вульвовагініти – це один з найбільш частих приводів для звернення до акушера-гінеколога жінок всіх вікових категорій у зв'язку із наявністю патологічних вагінальних виділень, подразненням, набряком шкіри статевих органів і слизової оболонки піхви, іншими місцевими симптомами. Нездоровий спосіб життя і безконтрольне, часто без поради лікаря, застосування антибактеріальних засобів призвели до зростання поширеності вульвовагінітів і їхніх рецидивів. Ця негативна тенденція охопила всі групи пацієнок, у тому числі дівчаток у пременопаузі, вагітних, жінок у постменопаузі. Недооцінювання ситуації медиками, які нерідко беруть на себе відповідальність призначити

терапію тільки за анамнезом, без огляду і обстеження («лікування по телефону»), має погані наслідки, оскільки це пов'язується із неадекватною терапією і перетворенням відносно легко розв'язуваної задачі у непереконливу проблему [1].

З іншого боку, рутинна клінічна практика грішить як необґрунтованим призначенням антибіотиків без наявності до того серйозних показань, так і тривалим, далеко не завжди необхідним пошуком «головного винуватця» запального процесу, що відкладає початок терапії на невизначений час, сприяє хронізації запалення, зниженню імунного захисту слизових оболонок і, як наслідок, збільшенню ризику висхідної інфекції.

Світовий досвід діагностики та лікування вульвовагінальної інфекції узагальнено у відповідних міжнародних і національних посібниках, які, без сумніву, можуть бути запропоновані в якості основного документа для прийняття правильних клінічних рішень практикуючими лікарями. Але в щоденній практиці лікар постійно стикається з необхідністю швидкого полегшення симптомів вульвовагініту ще до отримання розгорнутого мікробіологічного аналізу.

Чи існує, за аналогією з емпіричною терапією запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), емпірична терапія вульвовагінітів?

Доцільність проведення емпіричної терапії вульвовагінітів обґрунтовується наступними аргументами. По-перше, таке лікування виконує головну мету будь-якого медичного втручання – якомога більш раннє купірування болісних симптомів. По-друге, діагностика вульвовагінітів далеко не така проста, як іноді видається, і повністю покласти на її результат можна не завжди. По-третє, при правильному «попаданні» емпірична терапія забезпечить максимально швидке одужання і, отже, зниження ризику висхідної інфекції.

Але для здійснення такого роду терапії лікарський засіб має відповідати кільком вимогам. Перша з них – спектр дії лікарського засобу повинен перекривати максимально можливу кількість потенційних збудників. Друга – він повинен сприяти швидкому полегшенню болісних симптомів хвороби. Третя – лікарський засіб має бути максимально нейтральним по відношенню до нормальної мікрофлори та епітеліальних клітин піхви, а також безпечним для макроорганізму.

Ключовим моментом вибору лікарського засобу для емпіричної терапії вульвовагінітів є його ефекти щодо нормальної і патогенної вагінальної мікрофлори. Вульвовагініти належать до інфекційних запальних хвороб слизової оболонки піхви, причиною яких може стати практично будь-який мікроорганізм. Серед захворювань, пов'язаних з вульвовагінальною інфекцією, переважають бактеріальний вагіноз (40–50%), кандидозний вульвовагініт (17–39%) і трихомонадний вагініт (15–20%) [2].

Бактеріальний вагіноз (БВ) не належить до вульвовагінітів, оскільки не супроводжується запальною реакцією, симптоми його пов'язані з патологічними виділеннями зі статевих шляхів, вони не спричинюють вираженого страждання і не вимагають негайної допомоги. Трихомонадний вагініт класифікується як інфекція, що передається статевим шляхом і теж не обговорюється у контексті емпіричної терапії, оскільки у разі належної діагностики виявляється безпосередньо у процесі першого звернення пацієнтки до лікаря (мікроскопія нативного мазка).

Емпірична терапія вульвовагінального кандидозу (ВВК), навпаки, можлива з огляду на завжди симптомний перебіг, а також з причини діагностичних труднощів при виявленні інфекту. Вульвовагінальний кандидоз спричинюють дріжджоподібні гриби роду *Candida*, серед яких домінує *C. albicans*; з *Candida ne-albicans* найбільш часто виявляють *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*. Частота виявлення *Candida ne-albicans* широко варіює у різних регіонах і різних популяціях та становить від 10 до 80% [3].

Лабораторна діагностика ВВК включає світлову мікроскопію нативних препаратів або мікроскопію мазків, забарвлених за Грамом, і культуральне дослідження (посів матеріалу на поживне середовище). При класичному варіанті ВВК гриби є монозбудником, і у виділеннях піхви при фарбуванні за Грамом виявляються такі ознаки [4]:

- вагінальний епітелій переважно поверхневих шарів, але пропорційно тяжкості вагініту можуть зустрічатися проміжні і навіть парабазальні клітини;
- лейкоцитарна реакція від помірної (10–15 лейкоцитів у полі зору) до різко вираженої (30–50 і більше лейкоцитів у полі зору);
- загальна кількість мікроорганізмів помірною або великою;
- домінують морфотипи лактобацил, наявні дріжджові клітини, фрагменти псевдоміцелію з бластоспорами.

При культуральному дослідженні загальна кількість мікроорганізмів не перевищує 8 lg КУО/мл, дріжджові гриби наявні у титрі більше 4 lg КУО/мл, лактобацили виявляються у титрі більше 6 lg КУО/мл.

При неускладненому ВВК для підтвердження діагнозу досить позитивних результатів мікроскопії, але практика свідчить, що мікроскопія не завжди дозволяє виявити *Candida*-інфекцію. Саме тому передбачений культуральний метод діагностики, який рекомендується для обстеження жінок з клінічними симптомами ВВК при негативних результатах мікроскопії, а також для видової ідентифікації збудника (*C. albicans* або *ne-albicans*) у ситуаціях рецидиву ВВК [1]. Однак культуральний метод діагностики потребує не тільки фінансових витрат, але і часу, протягом якого пацієнтка не повинна бути без лікування.

Крім ВВК, яскраву клінічну маніфестацію дають зміни запалення, що виникли у результаті непомірно зростаючої аеробної умовно-патогенної мікрофлори (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*), – цей вид захворювання піхви має назву аеробного вагініту (АВ). У вітчизняній літературі для позначення інфекційно-запального нетрансмісивного захворювання піхви, зумовленого дією умовно-патогенних мікроорганізмів (аеробних і факультативно-анаеробних), застосовується також термін «неспецифічний вагініт» [5].

Поширеність аеробного і неспецифічного вагініту явно недооцінена. Ці форми запальних захворювань піхви є причиною понад 10 мільйонів звернень по амбулаторну допомогу на рік. На неспецифічний вагініт страждають, за різними оцінками, від 10 до 29% пацієнток репродуктивного віку, які звернулися до акушерсько-гінекологічної клініки і клініки планування сім'ї [6], його частота значно зростає серед жінок з патологічними вагінальними виділеннями.

Діагноз неспецифічного (опортуністичного, аеробного) вагініту встановлюється на підставі мікроскопії вагінального виділення, забарвленого за Грамом, за наявності таких ознак [4]:

- вагінальний епітелій представлений поверхневими і проміжними клітинами, можуть зустрічатися парабазальні клітини;

- наявна лейкоцитарна реакція (більше 10 лейкоцитів у полі зору) різного ступеня вираженості;
- загальна кількість мікроорганізмів помірна;
- лактобацили відсутні або їхня кількість різко знижена;
- переважають морфотипи умовно-патогенної мікрофлори – коліформні палички або грампозитивні коки.

Діагностика АВ також має певні труднощі. Мікроскопія дозволяє виявити лейкоцитарну реакцію, але не дає можливості точно встановити природу збудників. Оптимальним способом підтвердження аеробного дисбіозу (у поєднанні з лейкоцитарною реакцією аеробний дисбіоз трактується як АВ) вважається метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), який регламентований стандартами надання медичної допомоги у переліку лабораторних досліджень для діагностики запальних захворювань вульви і піхви. Але виконання цієї технології вимагає деякого часу (мінімум два дні), отже, призначення емпіричної терапії у випадках АВ, який завжди перебігає з клінічними симптомами, так само актуальне, як і при ВВК.

Детальна діагностика вульвовагінальних інфекцій, безперечно важлива при хронічних формах запальних захворювань, коли підбір антимікробної терапії залежно від виявленого збудника стає запорукою її ефективності. При гострих симптомних вагінітах пошук головного винуватця запалення не настільки важливий, як швидкий початок лікування.

Додатковим аргументом на користь емпіричної терапії є та обставина, що високотехнологічні діагностичні методи не завжди доступні і не завжди дають можливість встановити першопричину вульвовагініту. Виявлення надмірного росту умовно-патогенних мікроорганізмів – грибів і бактерій – ще не привід покласти провину у розвитку запалення на домінуючий вид. Мабуть, учасниками процесу стають усі штами, які формують біоплівку і які визначають її патогенний характер.

Поняття мікробної біоплівки з'явилося відносно недавно, і зараз її трактують як надклітинну систему, що складається з мікробних клітин і асоційованого з ними позаклітинного полімерного матриксу. У біоплівці по-іншому, порівняно з чистими культурами бактерій, перебігають їхні фізіологічні процеси, у тому числі продукування метаболітів і біологічно активних речовин. Мікробне угруповання організовує єдину генетичну систему у вигляді плазмід – кільцевих ДНК, що несуть поведінковий код для членів біоплівки, що забезпечують трофічні, енергетичні та інші зв'язки між собою і зовнішнім світом. Взаємозв'язок угруповання із зовнішнім світом визначається як соціальна поведінка (quorum sensing) мікроорганізмів, реакція яких на зміну умов навколишнього середовища в біоплівці істотно відрізняється від реакції кожного окремого виду в монокультурі. Організоване таким чином угруповання забезпечує фізіологічну і функціональну стабільність, а отже – є запорукою конкурентного виживання в екологічній ніші.

Як і в інших органах, у піхві ми маємо справу з біоплівкою, що включає у переважній більшості компо-

ненти автохтонної мікробіоти, властивої людині, яка специфічно переходить у патогенний стан за участю постійних агентів та інших періодично активних членів угруповання. Біоплівки, що містять *Candida*, створюють умови для збереження грибкової інфекції та її рецидивів [7], часто взаємодіючи з іншими мікроорганізмами. У 15–40% спостережень ВВК виявляється бактеріальна суперінфекція, хоча, як правило, у клінічній картині переважають симптоми кандидозу [8, 9]. У 20–34% випадків рецидиву ВВК полімікробні біоплівки, крім *Candida*, містять такі патогенні мікроорганізми, як *S. agalactiae* або *Gardnerella vaginalis* [10]. У цілому інфекції урогенітального тракту переважно являють собою варіанти полімікробного запалення.

Подібне уявлення про мікробіоценоз дозволяє зрозуміти труднощі, що виникають при лікуванні вагінітів. Першою причиною невдач терапії стає наполеглива діагностика «модних» інфекцій (хламідії, мікоплазми, уреоплазми, гарднерела, мобілунокс, герпес-вірус) при ігноруванні патогенного потенціалу автохтонної мікрофлори. Другою причиною є труднощі у доставці ліків до вогнища запалення. Третя, поки маловідома клініцистам причина, – колективна опірність антибіотикам та іншим впливам організованої у біоплівку мікробіоти. Отже, лікування захворювань полімікробного походження, коли чутливість до антибіотиків мікроорганізмів, асоційованих у біоплівку, не відповідає такій, яка визначена у лабораторних тестах на клінічних ізолятах чистих культур бактерій, завжди несе в собі елемент емпіризму.

Лікування ВВК включає системні засоби (флуконазол, ітраконазол) або препарати місцевої дії: полієнові антимікотики (ністатин, натаміцин), азоли (бутоконазол, ізоконазол, ітраконазол, кетоконазол, клотримазол, міконазол, сертаконазол, еконазол) [11]. Ефективність перелічених груп препаратів еквівалентна, що було продемонстровано в систематичному огляді 19 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які порівнюють методи топічної і пероральної терапії антимікотиками [12]. Купірування симптомів ВВК у більшості випадків відбувається за 2–3 дні, ерадикація збудників – за 4–7 днів [13]. Але при ускладненому ВВК, у тому числі тяжкому вагініті, слід збільшити тривалість терапії. Місцеві засоби в таких ситуаціях застосовуються протягом 10–14 днів.

Candida albicans, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* практично завжди чутливі до азолових антимікотиків, на відміну від них *C. glabrata* відрізняється дозозалежною чутливістю або повною резистентністю, а штами *C. krusei* завжди резистентні до азолів [14]. При виявленні *Candida ne-albicans*-резистентних штамів рекомендується місцеве лікування полієновими антимікотичними засобами [15], рекомендована добова доза ністатину у таких ситуаціях відповідає 100 000 ОД, а тривалість застосування може бути збільшена до 21 дня у випадках рецидиву ВВК (частота епізодів не менше чотирьох протягом року).

Лікування аеробного вагініту передбачає призначення антибіотиків широкого спектра дії, до яких чутливі потенціально збудники. При всьому різноманітті даних лікарських засобів їхній вибір невеликий,

оскільки лікування локального запалення, доступного для місцевої терапії, не повинно проводитися препаратами системної дії.

У зв'язку з цим заслуговують на увагу антибіотики, що входять до складу препарату для місцевої терапії Поліжинакс, – неоміцин, поліміксин В і ністатин. Антибіотик групи аміноглікозидів неоміцин (35 000 МО у складі Поліжинаксу) активний щодо більшості грамозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі коринебактерій, *S. aureus*, *Mycobacteria tuberculosis*, *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, а також *Proteus vulgaris* і *Ureaplasma urealyticum*. Важливо зауважити, що такий значущий збудник інфекційних захворювань статевих органів, як *S. aureus*, зберігає високу чутливість до Поліжинаксу навіть у розведненні препарату 1:100 [16]. Поліпептидний антибіотик поліміксин В (35 000 МО у складі Поліжинаксу) чинить активну дію щодо грамнегативних бактерій, таких, як *Pseudomonas aeruginosa*, виключаючи протей і нейсерії.

Навіть за відсутності клінічних і лабораторних ознак ВВК лікування антибіотиками може призвести до розвитку симптомів кандидозу у випадках попередньої колонізації піхви грибами. Тому додатковою перевагою Поліжинаксу є наявність у його складі полієнового антибіотика ністатину. Спектр дії ністатину як антимікотичного засобу досить широкий і включає в себе не тільки *C. albicans*, але і *ne-albicans*-популяції. Відповідно Поліжинакс може бути застосований для емпіричної терапії вагінітів, позаяк він є ефективним засобом у лікуванні мікроорганізмів, що спричиняють ВВК, аеробний вагініт і змішані інфекції [17].

Висока **мікробіологічна ефективність** препарату Поліжинакс, що охоплює широкий спектр мікроорганізмів, підтверджена у недавньому дослідженні [18], проведеному серед жінок репродуктивного віку з вульвовагінітами, спричиненими аеробною і змішаною мікрофлорою. У результаті 12-денного курсу терапії відбулися повна елімінація аеробів – *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, грибів роду *Candida*, а також виражене пригнічення росту *U. urealyticum*.

Противапальна ефективність Поліжинаксу досягається не шляхом пригнічення запальної реакції, як це відбувається при проведенні глюкокортикоїдної терапії, а за допомогою швидкої елімінації патогенних збудників. Застосування глюкокортикоїдів при інфекційних захворюваннях не має обґрунтування, оскільки запальна реакція є необхідним компонентом відповіді слизової оболонки на пошкодження, і її пригнічення може стати підставою для персистенції мікроорганізмів, не чутливих до антибіотиків, що вводяться. Противапальний ефект Поліжинаксу не пов'язаний з пригніченням імунної відповіді, але при цьому він досить виражений: зниження експресії противапальних цитокінів інтерлейкіну-8 та фактора некрозу пухлини альфа досягає того самого рівня, що спостерігається і при використанні комбінації антибіотиків з преднізолоном [19].

Треба зауважити, що при порівнянні противапальної ефективності, вимірної *in vitro* за рівнем цитокінів, Поліжинакс має великий потенціал з погляду за-

вершення запальної реакції *in vivo*: після закінчення 12-денного курсу лікування лейкорея припинялась у 100% пацієнок, які використовували Поліжинакс, порівняно з 93,3% хворих, які застосовували комбінацію антибіотиків з преднізолоном [20]. Ступінь зниження вираженості лейкоцитарної реакції також достовірно відрізнявся на користь Поліжинаксу.

Однією з головних цілей емпіричної терапії вульвовагінітів є швидке полегшення симптомів вагініту. У складі Поліжинаксу наявні субстанції, що забезпечують даний ефект: соєва олія і диметикон. Функції диметикону, гідрофобної полімерної речовини з низьким поверхневим натягом, не обмежуються протизапальним ефектом. Будучи адсорбентом і справляючи захисну дію на слизові оболонки, диметикон нейтралізує токсини, що продукуються патогенними бактеріями, і покращує функціональні властивості епітеліоцитів.

Клінічна ефективність Поліжинаксу підтверджена численними дослідженнями [18, 20, 21]. Зменшення клінічних симптомів (біль, печіння, свербіж) спостерігається вже з першого дня терапії. На другий день лікування збереження симптомів відзначають менше третини пацієнок, а до кінця 12-денного курсу спостерігається повний клінічний ефект.

На особливу увагу заслуговують питання лікування вагітних, які являють собою особливо уразливий контингент щодо розвитку вульвовагінальних інфекцій. Поширеність ВВК під час вагітності перевищує її у невагітних жінок у 2–4 рази [22], а різні асоціації грамозитивної і грамнегативної мікрофлори переважають у породіль із септичними післяпологовими ускладненнями [23]. Пероральні препарати під час вагітності не рекомендуються; для лікування аеробних і змішаних вагінітів застосовують локальні антибіотики або антисептики. Поліжинакс як лікарський засіб для місцевого застосування дозволений до застосування у II і III триместрах вагітності. Оптимальним способом лікування ВВК вважаються натаміцин або ністатин. Незважаючи на те що після закінчення I триместра допустимо інтравагінальне застосування азолів, полієнові антимікотики залишаються кращими, тому що у вагітних підвищена поширеність ВВК, спричинених *Candida ne-albicans*.

Так, якщо у популяції в цілому серед причин ВВК переважають *C. albicans*, то під час вагітності вони виявляються у 52,2% спостережень, вступаючи в асоціацію або частково поступаючись *C. glabrata* (12,4%), *C. parapsilosis* (7,0%), *C. tropicalis* (4,7%), *C. krusei*, рідше – *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*, *C. famata* [24]. Беручи до уваги ці дані, а також необхідність максимально швидкого купірування скарг та ерадикації бактеріальних і грибкових збудників вагініту, слід визнати доцільність емпіричної терапії за допомогою Поліжинаксу у вагітних жінок.

Важливим фактором будь-якої емпіричної терапії визнається її безпечність. У контексті топічної терапії питання безпеки зводяться насамперед до збереження нормальної мікрофлори піхви і функціональних властивостей її слизової оболонки. Саме ці властивості дозволяють забезпечити **протирецидивну ефективність** Поліжинаксу.

Поняття нормальної мікрофлори має на увазі динамічну рівновагу її якісного і кількісного складу при «своїх» штаммах, що не зумовлюють реакції імунної системи (запалення). Підтримка відносно стабільного мікробіоценозу піхви має велике значення для забезпечення нормального фізіологічного статусу жіночого організму, оскільки мікрофлора є тим першим неспецифічним бар'єром, лише після прориву якого ініціюється включення усіх наступних факторів захисту макроорганізму. У той самий час мікробіота виступає як чуйний індикатор фізіологічного стану макроорганізму залежно від впливу на нього різних зовнішніх і внутрішніх чинників.

У здорових жінок фертильного віку 95% мікробного угруповання представляють види лактобактерій (*Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus*, *L. acidophilus sensu stricto*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. gasseri*, *L. amylovorus*, *L. gallinarum* та ін.); біоплівка, яка формується ними, є необхідним функціональним компонентом репродуктивних органів, який, поміж іншим, здійснює захист від інфекцій. Антагоністична дія лактобактерій на збудники інфекційних захворювань забезпечується синтезом органічних кислот і зниженням рН вагінального секрету до 3,7–4,5 [25], несприятливим для росту патогенної мікрофлори.

Багато видів *Lactobacillus* продукують H_2O_2 , відому своїми біоцидними властивостями, а також коротколанцюгові жирні кислоти, короткі пептиди і (або) білки більш складної структури, аналогічні бактеріоцинам, які зв'язуються з поверхневими рецепторами чутливих бактерій, зумовлюючи їхній лізис і загибель, стимулюють імуногенез і індукують імунну відповідь. Адезія *Lactobacillus* до епітелію піхви, конкуренція з патогенами за поживні речовини і рецептори у вагінальному епітелії запобігають утворенню «недружніх» біоплівок, а нейтралізація токсинів, що виробляються патогенами, зберігає здоров'я епітеліальних клітин. У свою чергу, клітини піхви допомагають лактобактеріям домінувати у вагінальному біотопі: епітеліоцити поверхневих шарів утворюють у процесі фізіологічної десквамації і цитолізу глікоген, який метаболізується до глюкози і стає поживним субстратом для *Lactobacillus*, а макрофаги і поліморфноядерні лейкоцити здійснюють фагоцитоз патогенних мікроорганізмів [26].

Мабуть, захистом від інфекції не вичерпуються корисні функції лактобактерій. Динамічне вивчення вагінального біотопа у жінок, які відновлюють фертильність у програмах допоміжних репродуктивних технологій, продемонструвало, що у всіх жінок із вдалими результатами екстракорпорального запліднення у піхві домінували лактобактерії, а *Anaerococcus*, *Acidovorax*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Fingoldia*, *Flavobacterium*, *Prevotella* і *Streptococcus* асоціювалися з невдачами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), незважаючи на антимікробну профілактику. Отже, було встановлено, що вагінальна мікрофлора на момент перенесення ембріона є важливим фактором успіху ЕКЗ і наявність виключно штамів *Lactobacillus* найбільш сприятлива [26].

Мікробіом, представлений переважно *Lactobacillus*, підтримує гормональну активність організму. Дія

естрогенів забезпечує зростання і дозрівання багатшарового плоского епітелію, синтез у ньому глікогену, продукування слизового секрету у шийці матки. Прогестерон гальмує дозрівання багатшарового плоского епітелію, але під його впливом відбуваються цитоліз і десквамація епітеліальних клітин з вивільненням у просвіт піхви глікогену.

З іншого боку, протизапальні та імуносупресивні властивості прогестагенів неоднозначно відображаються на властивостях вагінального середовища. У дослідженнях на тваринах уведення у піхву губок, які містять прогестерон, змінювало характеристики вагінального мікробіому і призводило до значного росту колоній умовно-патогенних мікроорганізмів переважно сімейства *Staphylococcus* [27]. Звичайно, на результатах цих експериментів позначився факт уведення у піхву чужорідного тіла, але не можна скидати з рахунків можливий вплив стероїдного компонента на взаємозв'язану систему епітеліоцитів і мікроорганізмів.

Підтвердження можливого негативного впливу кортикостероїдів, які справляють імуносупресивний ефект, знайшло своє відображення у порівняльному дослідженні препарату Поліжинакс і комбінованого лікарського засобу, що містить у своєму складі преднізолон [20]. Згідно з результатами дослідження, при порівняльній ефективності обох препаратів у групі жінок, які використовували лікарський засіб з глюкокортикоїдом, спостерігалось достовірно більш тривале відновлення лактофлори і функціональної активності вагінального епітелію. До складу Поліжинаксу не входять гормональні компоненти, а антимікробні засоби не впливають на лактобактерії, що було відзначено у недавніх клінічних випробуваннях [16, 18, 28]. Ці дані свідчать про високу безпечність та ефективність терапії Поліжинаксом.

Негативний вплив гормональних компонентів на місцевий імунний захист необхідно розглядати і у зв'язку з ризиком розвитку вірусної інфекції за наявності її носійства. Одна з груп вірусів, які найчастіше виділяють зі статевих шляхів жінки, – група вірусів папіломи людини (ВПЛ), відома як фактор, що призводить до розвитку злоякісних захворювань шийки матки. Як клінічна, так і субклінічна форми ВПЛ-інфекції часто супроводжуються дисбіотичними процесами у піхві, які характеризуються вираженим зниженням лактофлори і переважанням умовно-патогенних мікроорганізмів [29]. Отже, препарати, які містять гормональні компоненти, не повинні розглядатися як засіб для емпіричної терапії.

Поліжинакс, навпаки, відповідає всім вимогам, що пред'являються до препаратів для емпіричної терапії. Дослідження щодо його застосування у якості емпіричної терапії вже проводилися [21]. У пацієнок з симптомами вагініту проводився забір вагінальних виділень для мікробіологічних аналізів, після чого негайно починалася терапія за стандартною 12-денною схемою.

Клінічний ефект терапії становив 97,8%, на думку дослідників, і 95,7%, на думку пацієнок. Під час оцінювання мікробіологічних аналізів, взятих до початку терапії, виявлялися бактеріальні, грибові та

змішані вагініти; за результатами мікробіологічного дослідження після завершення лікувального курсу Полижинакс виявився ефективним при всіх варіантах симптомного запалення піхви як з позиції ерадикації збудників, так і щодо купірування запальних ознак.

Отже, емпірична терапія вульвовагінітів можлива і доцільна, але вона повинна відповідати декільком критеріям, серед яких основним є широкий спектр антимі-

кробної активності, спрямованої на головних збудників симптомного запалення, і безпека щодо нормальної лактофлори і функцій епітеліальних клітин піхви. Емпірична терапія не відкидає необхідності мікробіологічних досліджень і можливого перегляду терапевтичної концепції після отримання їхніх результатів, але вона дозволяє оптимізувати лікування і поліпшити його результати.

ПОСИЛАННЯ

1. Workowski K, Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. *MMWR* 2010; 59 (RR 12): 1–110.
2. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. Achkar JM, Fries BC. Candida Infections of the Genitourinary Tract. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23: 253–273.
4. Анкирская А. С., Муравьева В. В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов (медицинская технология). М: ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова МЗ РФ. 2011; 19 с.
5. Кира Е. Ф., Муслимова С. З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. *Пробл. репрод.* 2008; 5: 8–14.
6. Петерсен Э. Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпрессинформ, 2007; 352 с.
7. Sivasubramanian G, Sobel JD. Refractory urinary tract and vulvovaginal infection caused by *Candida krusei*. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2009; 20: 1379–1381.
8. Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F, Achhammer I. The Etiologic Diversity of Vaginitis. *Gynecol. Obstét. Fertil.* 2012; 40: 578–581.
9. Thulkar J, Kriplani A, Agarwal N, Vishnubhatla S. Aetiology & Risk Factors of Recurrent Vaginitis & Its Association with Various Contraceptive Methods. *Ind. J. Med. Res.* 2010; 131: 83–87.
10. Esim Buyukbayrak E, Kars B, Kar-sidag AY, et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 282 (5): 515–519.
11. González IDC, González FG, Cuesta TS, et al. Patient Preferences and Treatment Safety for Uncomplicated Vulvovaginal Candidiasis in Primary Health Care. *BMC Public Health* 2011; 11: 63.
12. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 17 (4): CD 002845.
13. Canadian Guidelines on sexually transmitted infections. 2010: 410 p.
14. Danby CS, Boikov D, Rautema-Richardson R, Sobel JD. Effect of pH on in Vitro Susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 Antifungal Agents and Implications for Clinical Use. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56: 1403–1406.
15. Choukri F, Benderdouche M, Sednaoui P. In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of *Candida* spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. *J. Mycol. Med.* 2014; 24 (4): 303–307.
16. Савичева А. М., Рыбина Е. В. Оценка действия полижинакса на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщины, в опыте in vitro. *Росс. вестник акуш. гинек.* 2012; 4: 104–107.
17. Verriere F. Effectiveness of Polygynax in the Treatment of Vaginitis: A Prospective Multicentre Study. *Bulg. Soc. Obstet. Gynecol.* 2011; 50: 32–37.
18. Радзинский В. Е., Ордянец И. М., Побединская О. С., Зыков Е. В. Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2016; 1: 84–88.
19. Boisnik S, Branchet MC. Оценка противовоспалительного эффекта препарата Полижинакс. *Медицинские аспекты здоровья женщины.* 2012; 4 (56): 2–3.
20. Кира Е. Ф., Артычук Н. В., Гайтукиева П. А., Муслимова С. З. Биоценоз и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита полижинаксом и тержинамом. *Журн. акуш. женск. болезней.* 2010; 59 (5): 129–135.
21. Bohbot J-M, Sednaoui P, Verriere F. Nystatin-Neomycin-Polymyxin B combination: efficacy and tolerance as 1st-line local treatment of infectious vaginitis. *Open J. Obstet. Gynecol.* 2014; 4: 445–454.
22. Soong D, Einarson A. Vaginal yeast infections during pregnancy. *Can. Fam. Physician.* 2009; 55 (3): 255–256.
23. Вержникова Е. В., Аккузина О. П. Адекватная демедикализация в акушерстве. Мониторинг вагинальных инфекций или Как выбрать антибиотик при репродуктивных неудачах. *Тез. VII Общеросс. семин. «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»* 2014; 11–12.
24. Акудович Н. В., Куперт А. Ф. Видовой состав грибов рода *Candida* при кандидозном вагините у беременных. *Сб. тез. Всеросс. Конгр. «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты»* 2010: 7–8.
25. Iijima N, Thompson JM, Iwasaki A. Dendritic cells and macrophages in the genitourinary tract. *Mucosal Immunol.* 2008; 1: 451–459.
26. Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. *J. Assist. Reprod. Genetic.* 2012; 29 (2): 105–115.
27. Penna B, Libonati H, Director A, et al. Progesterin-impregnated intravaginal sponges for estrus induction and synchronization influences on goats vaginal flora and antimicrobial susceptibility. *Anim. Reprod. Sci.* 2013; 142 (1–2): 71–74.
28. Neut C, Nelis HJ, Coenye T. Treatment of Infectious Vaginitis: Antimicrobial Drugs Effects on *Lactobacillus* strains of the Normal Vaginal Flora. *Internal Study Report.* 2012.
29. Каткова Н. Ю., Качалина О. В., Кабатин Н. А. Состояние влагалищного биотопа у беременных с различными формами папилломавирусной инфекции. *Тез. VII Общеросс. семин. «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»* 2014; 37–38.