

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису


ПАНДЕЙ СВІТЛАНА АНАТОЛІЇВНА

УДК 618.16-002-022:616.992.282:618.17/.5-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ
**ПОЄДНАННЯ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГІНІТУ
ТА БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ: ОПТИМІЗАЦІЯ
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ У ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання
ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело  С.А. Пандей

Науковий керівник: Вдовиченко Юрій Петрович, чл.-кор. НАМН
України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Пандей С. А. Поєднання кандидозного вульвовагініту та бактеріального вагінозу: оптимізація діагностики та лікування у жінок репродуктивного віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування поєднання кандидозного вульвовагініту та бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку на основі вивчення нових аспектів патогенезу та удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: показати етіологічну структуру порушень мікробіоценозу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку; представити роль супутньої генітальної патології у розвитку порушень мікробіоценозу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку; оцінити вміст цитокінів та молекул адгезії у вагінальному секреті у жінок репродуктивного віку при поєднанні вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу; удосконалити та показати порівняльні аспекти ефективності різних варіантів лікування у жінок репродуктивного віку поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу; розробити та впровадити двохетапну методику індивідуального прогнозування розвитку вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку. Об'єкт дослідження – поєднання

вувльвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу. Предмет дослідження – стан мікробіоценозу статевих шляхів. Методи дослідження – клінічні, мікробіологічні, вірусологічні, імунологічні та статистичні. Встановлено нові аспекти патогенезу вувльвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку, які полягають у дисбалансу в вагінальному секреті вмісту цитокінів та молекул адгезії у вигляді зниженої експресії молекул адгезії судинних стінок (VCAM-1) і міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1) на фоні підвищення концентрації протизапальних цитокінів (4, 6 та 8) і фібронектину- α . Науково обґрунтовано необхідність використання двохетапної методики індивідуального прогнозування на підставі моделі алгебри математичної конструктивної логіки з урахуванням усіх факторів ризику та найбільш інформативних показників місцевого імунітету. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок репродуктивного віку при поєднанні вувльвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу. Вивчено частоту та структуру етіологічних чинників розвитку поєднання вувльвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку. Показано різні порівняльні аспекти клінічної симптоматики вувльвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу до та у динаміці лікування із використанням різних варіантів медикаментозної корекції. З'ясована практична значущість визначення у вагінальному секреті вмісту цитокінів та молекул адгезії у жінок репродуктивного віку із поєднанням вувльвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу у динаміці до та після лікування. Удосконалено та впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок із поєднанням

вувльвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу із використанням різних варіантів медикаментозної корекції та моделі математичної конструктивної логіки. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2017 по 2020 роки. Автором проведено ретроспективний аналіз 700 амбулаторних карт жінок із різними порушеннями мікробіоценозу статевих шляхів та клініко-лабораторне та функціональне обстеження 150 жінок репродуктивного віку із поєднанням вувльвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу, які отримували різні варіанти медикаментозної корекції. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм прогностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни. Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2017-2019 рр.); на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг, 30 жовтня 2018 року); на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів, 21 травня 2019 року); на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон 12 вересня 2019 року). За темою дисертації

опубліковано 10 наукових робіт, з яких 4 статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті в наукових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus / Web of Science, 3 тез в матеріалах наукових фахових конференцій.

Результати проведених досліджень свідчать, що в структурі етіології порушень мікробіоценозу статевих шляхів провідне місце займає кандидоз (54,7%) та мікст-інфекції (29,3%) у порівнянні із хламідіозом (6,0%), міко- (5,3%) та уреоплазмами (4,7%). Розвиток порушень мікробіоценозу статевих шляхів відбувається на фоні супутньої генітальної патології: хронічні запальні процеси органів малого таза (56,7%); патологія шийки матки (13,3%); полікістоз яєчників (10,0%), лейоміома матки (6,7%) та ретенційні кісти (3,3%). Поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу відбувається на фоні дисбалансу в вагінальному секреті вмісту цитокінів та молекул адгезії у вигляді зниженої експресії молекул адгезії судинних стінок (VCAM-1) і міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1) на фоні підвищення концентрації протизапальних цитокінів (4, 6 та 8) і ФНП- α . З метою підвищення ефективності лікування поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу необхідно додаткове використання за 1-2 години до комбінованої терапії (міконазол і метронідазол) місцевої корекції 0,01% розчину препарату мірамістином. Ефективність використання у жінок при поєднанні вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу комбінованої протизапальної терапії (міконазол і метронідазол) складає 92,0%; у комбінації із пробіотиками – 98,0% та з імунокоректором місцевої дії – 100,0%. Для ранньої діагностики поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу необхідно використання двохетапної методики індивідуального прогнозування на підставі моделі алгебри математичної конструктивної логіки із

обов'язковою оцінкою найбільш інформативних показників: експресія молекул адгезії судинних стінок (VCAM-1) і міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1); концентрація протизапальних цитокінів (4, 6 та 8) і ФНП- α . Використання двохетапної методики індивідуального прогнозування на підставі моделі алгебри математичної конструктивної логіки дозволяє підвищити ефективність ранньої діагностики поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу до 100,0%.

Ключові слова: вульвовагінальний кандидоз, бактеріальний вагіноз, прогнозування, лікування.

SUMMARY

Pandey S. A. Combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis: optimization of diagnostics and treatment for the women of genesial age. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kiyv, 2021.

Dissertation work is devoted to the increase of efficiency of diagnostics and treatment of combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis for the women of genesial age on the basis of study of new aspects of pathogenese and improvement of algorithm of prognostic and treatment-and-preventive measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to rotin the etiologic structure of violations of microbiocenosis of sexual ways for the women of genesial age; to present the role of concomitant genital pathology in development of violations of microbiocenosis of sexual ways for the women of genesial age; to estimate maintenance of cytokines and molecules of adgesion in

vaginal secret for the women of genesial age at combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis; to perfect and rotin the comparative aspects of efficiency of different variants of treatment for the women of genesial age of combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis; to develop and inculcate the two-step method of individual prognostication of development of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis for the women of genesial age. A research object is combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis. The article of research is the state of microbiocenosis of sexual ways. Research methods – clinical, microbiological, virologic, immunological and statistical. The new aspects of pathogenese of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis are set for the women of genesial age, which consist at disbalance in the vaginal secret of content of cytokines and molecules of adhesion as mionectic expression of molecules of adhesion of vascular walls (VCAM-1) and intercellular molecules of adhesion (ICAM-1) on a background the increase of concentration of anti-inflammatory cytokines (4, 6 and 8) and to the fibronectin. The necessity of the use of two-step method of individual prognostication is scientifically grounded on the basis of model of mathematical structural boolean algebra taking into account all factors of risk and most informing indexes of local immunity. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of prognostic and treatment-and-preventive measures for the women of genesial age at combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis. Frequency and structure of etiologic factors of development of combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis is studied for the women of genesial age. The different comparative aspects of clinical symptomatology of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis are rotined to and in the dynamics of treatment with the use of different variants of medicinal correction. Practical meaningfulness of determina-

tion in the vaginal secret of content of cytokines and molecules of adhesion is found out for the women of genesial age with combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis in a dynamics before and after treatment. Improved and inculcated algorithm of treatment-and-preventive and prognostic measures for women with combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis with the use of different variants of medicinal correction and model of mathematical structural boolean algebra. Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2017 to 2020. An author is conduct retrospective analysis 700 ambulatory maps of women with different violations of microbiocenosis of sexual ways and clinical-laboratory and functional inspection 150 women of genesial age with combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis, gettings the different variants of medicinal correction. A fence and preparation of biological material is independently done. An author all sections of dissertation are written with, conclusions are formulated, the algorithm of prognostic and treatment-and-preventive measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree are expounded in scientific labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, touching novelty. The substantive provisions of work were given a report and came into question on the scientific conferences of P.L. Shupik National medical academy of postgraduate education of Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, 2017-2019); on scientific and practical seminar in the format of teleconference the «International and domestic standards of grant to the obstetric-gynaecological help» of October, 30, 2018, Krivoy Rog-Kyiv-Dnipro-Zaporizhzhia; on scientific and practical seminar in the format of teleconference the «International and domestic standards of grant to the obstetric-gynaecological help» of May, 21, 2019, Kyiv-Cherkassy-Kropivnitski-Chernigov; on scientific and practical seminar in

the format of teleconference the «International and domestic standards of grant to the obstetric-gynaecological help» of September, 12, 2019, Kyiv-Odesa-Mikolaiv-Cherson. On the topic of dissertation the 10 advanced studies from which 4 are published are the articles in scientific editions, ratified by MH of Ukraine, 2 are published are the articles in scientific editions, ratified by Scopus / Web of Science, 3 theses in materials of conferences.

The results of the conducted researches testify that in the structure of etiology of violations of microbiocenosis of sexual ways leading place occupies candidiasis (54.7%) and mixed infections (29.3%) by comparison to chlamidiosis (6.0%), mico- (5.3%) and ureaplasma (4.7%). Development of violations of microbiocenosis of sexual ways takes place on a background concomitant genital pathology: chronic inflammatory processes of organs of small pelvis (56.7%); pathology of cervix of uterus (13.3%); polycystic of ovaries (10.0%), leiomyoma of uterus (6.7%) and retention cysts (3.3%). Combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis takes place a background a disbalance in the vaginal secret of maintenance of cytokines and molecules of adhesion as mionectic expression of molecules of adhesion vascular walls (VCAM-1) and intercellular molecules of adhesion (ICAM-1) on background the increase of concentration of anti-inflammatory cytokines (4, 6 and 8) and FNP. With the purpose of increase of efficiency of treatment of combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis the additional use is needed 1-2 hours prior to the combined therapy (miconazole and metronidazole) of local correction 0.01% solution of preparation of miramistin. Efficiency of the use for women at combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis of the combined anti-inflammatory therapy (miconazole and metronidazole) is 92.0%; in combination with probiotic – 98,0% and with immunocorrector of local action – 100.0%. For early

diagnostics of combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis the use of two-step method of individual prognostication is needed on the basis of model of mathematical structural boolean algebra with the obligatory estimation of the most informing indexes: expression of molecules of adhesion of vascular walls (VCAM-1) and intercellular molecules of adhesion (ICAM-1); concentration of anti-inflammatory cytokines (4, 6 and 8) and TNF- α . The use of two-step method of individual prognostication on the basis of model of mathematical structural boolean algebra allows to promote efficiency of early diagnostics of combination of candida vulvovaginitis and bacterial vaginosis to 100.0%.

Keywords: candida vulvovaginitis, bacterial vaginosis, prognostication, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пандей С. А. Роль місцевого імунітету цервікального каналу в розвитку порушень мікробіоценоза статевих шляхів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2018. Вип. 31, ч. 3. С. 102–105.

2. Пандей С. А. Діагностичне значення оцінки цитокінового статусу при порушеннях мікробіоценозу статевих шляхів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2019. Вип. 35. С. 111–115.

3. Пандей С. А. Особливості контрацепції у жінок із бактеріальним вагінозом. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2020. Вип. 36. С. 47–51.

4. Пандей С. А. Сучасні аспекти діагностики та лікування дисбактеріоза піхви різного генезу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2020. Вип. 37. С. 87–94.

5. Пандей С. А. Поєднання кандидозного вульвовагініту та бактеріального вагінозу: оптимізація діагностики та лікування у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020. № 3. С. 32–35.

6. Pandei S., Ledin D., Lubkovska O. Vulvovaginal candidiasis in combination with bacterial vaginosis in women of reproductive age: features of pathogenesis and treatment. *EUREKA. Health Sciences*. 2021. No. 1. P. 12–18. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)*

7. Salmanov A., Suslikova L., Pandei S., Rud V., Kokhanov I., Butska V., Tymchenko A. Healthcare associated deep pelvic tissue infection and other infections of the female reproductive tract in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021. Vol. LXXIV, Issue 3 (Part 1). P. 406–412. *(Здобувачем проведено аналіз клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)*

8. Пандей С. А. Вплив змін місцевого імунітету цервікального каналу на розвиток порушень мікробіоценозу статевих шляхів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг)*. 2018. Вип. 31, ч. 3. С. 152.

9. Пандей С. А. Сучасні аспекти діагностики порушень мікробіоценозу статевих шляхів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів)*. 2019. Вип. 35. С. 167.

10. Пандей С. А. Профілактика непланованої вагітності у жінок із бактеріальним вагінозом. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги»* (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). 2019. Вип. 36. С. 115.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОЄДНАННЯ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬОВОАГІНІТУ ТА БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ	21
1.1 Етіопатогенетичні механізми поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку	21
1.2 Діагностика вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу	40
1.3 Лікування поєданого вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу	47
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1 Матеріали та обсяг дослідження	55
2.2 Методи дослідження	58
РОЗДІЛ 3	
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	74
3.1 Клінічні та діагностичні особливості кандидозного вульвовагініту і бактеріального вагінозу	74
3.2 Алгоритм індивідуального прогнозування ефективності лікування і швидкості відновлення біотопу піхви	92
РОЗДІЛ 4	
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	101

ВИСНОВКИ	115
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	118
ДОДАТКИ	146

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ**

- АМКЛ – алгебраїчна модель конструктивної логіки
БВ – бактеріальний вагіноз
ВВ – вульвовагініт
ВВК – кандидозний вульвовагініт
ВМК – внутрішньоматковий контрацептив
ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого таза
ІЛ – інтерлейкін
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
ЖК – жіноча консультація
МЦ – менструальний цикл
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
ЦК – цервікальний канал
ФНП – фактор некрозу пухлини
VCAM-1 – молекули адгезії судинних стінок
ICAM-1 – міжклітинні молекули адгезії

ВСТУП

Актуальність теми. Серед жінок репродуктивного віку останніми роками спостерігається зростання порушень мікробіоценозу статевих шляхів унаслідок збільшення частоти захворювань, що передаються статевим шляхом [12, 46]. Одним з основних проявів даної проблеми є вагінальні кандидози, частота яких постійно зростає [16, 51]. Особливо важкою для своєчасної діагностики та проведення лікувально-профілактичних заходів є поєднання вагінального кандидозу з бактеріальним вагінозом, що може призводити до порушень репродуктивного здоров'я та розвитку безпліддя [30, 124].

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій по проблемі різних порушень мікробіоценозу статевих шляхів, не можна вважати цей науковий напрямок повністю вирішеним, особливо в аспекті своєчасної діагностики та ефективності лікувально-профілактичних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017-2020 рр.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики та лікування поєднання кандидозного вульвовагініту та бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку на основі вивчення нових аспектів патогенезу та удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання.

1. Показати етіологічну структуру порушень мікробіоценозу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку.

2. Представити роль супутньої генітальної патології у розвитку порушень мікробіоценозу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку.

3. Оцінити вміст цитокінів та молекул адгезії у вагінальному секреті у жінок репродуктивного віку при поєднанні вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу.

4. Удосконалити та показати порівняльні аспекти ефективності різних варіантів лікування у жінок репродуктивного віку поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу.

5. Розробити та впровадити двохетапної методичку індивідуального прогнозування розвитку вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку.

Об'єкт дослідження – поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу.

Предмет дослідження – стан мікробіоценозу статевих шляхів.

Методи дослідження – клінічні, мікробіологічні, вірусологічні, імунологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлено нові аспекти патогенезу вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку, які полягають у дисбалансу в вагінальному секреті вмісту цитокінів та молекул адгезії у вигляді зниженої експресії молекул адгезії судинних стінок (VCAM-1) і міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1) на фоні підвищення концентрації протизапальних цитокінів (4, 6 та 8) і ФНП- α .

Науково обґрунтовано необхідність використання двохетапної методики індивідуального прогнозування на підставі моделі алгебри математичної конструктивної логіки з урахуванням усіх факторів ризику та найбільш інформативних показників місцевого імунітету.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок репродуктивного віку при поєднанні вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу.

Практичне значення одержаних результатів

Вивчено частоту та структуру етіологічних чинників розвитку поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку. Показано різні порівняльні аспекти клінічної симптоматики вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу до та у динаміці лікування із використанням різних варіантів медикаментозної корекції.

З'ясована практична значущість визначення у вагінальному секреті вмісту цитокінів та молекул адгезії у жінок репродуктивного віку із поєднанням вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу у динаміці до та після лікування.

Удосконалено та впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок із поєднанням вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу із використанням різних варіантів медикаментозної корекції та моделі алгебри математичної конструктивної логіки.

Впровадження результатів дослідження

Результати дослідження використовуються в практичній роботі Клініки професора Феськова А.М, у навчальному процесі на кафедрах Українського державного інституту репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Особистий вклад дисертанта

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2017 по 2020 рр. Автором проведено ретроспективний аналіз 700 амбулаторних карт жінок із різними порушеннями мікробіоценозу статевих шляхів та клініко-лабораторне та функціональне обстеження 150 жінок репродуктивного віку із поєднанням вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу, які отримували різні варіанти медикаментозної корекції.

Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм прогностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (Київ, 2017-2019 рр.); на науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 10 наукових робіт, з яких 5 статей в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті в наукових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus / Web of Science, 3 тез в матеріалах наукових фахових конференцій.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертація викладена на 148 сторінках друкованого тексту, них 117 сторінок основного тексту, складається із анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми діагностики та лікування поєднання кандидозного вульвовагініту та бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, що включає 230 джерел кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 10 таблицями та 12 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ ПОЄДНАННЯ КАНДИДОЗНОГО
ВУЛЬОВОАГІНІТУ ТА БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ
У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

1.1 Етіопатогенетичні механізми поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку

За даними літератури, запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) у жінок репродуктивного віку посідають провідне місце у структурі гінекологічних захворювань і становлять 70% зареєстрованих звернень [4, 20, 21, 40, 46, 66, 71].

Встановлено, що близько третини із загального числа ЗЗОМТ налічують захворювання нижніх відділів статевого тракту [5, 20, 30, 44, 56, 60, 66, 67, 103].

Зростання вульвовагінітів за останні роки науковці пов'язують зі збільшенням міграції і підвищенням сексуальної активності населення, урбанізацією, проведенням синдромальної, а не етіотропної терапії, самолікуванням, а останнє, у свою чергу, призводить до стертої або безсимптомної клінічної картини, стійкості до антибактеріальних засобів, схильності до рецидивів [2, 6, 20, 48, 66, 117].

Дослідники вказують, що серед вагінітів все частіше виявляються полімікробні процеси (так звані мікст-інфекції), при яких етіологічним фактором є асоціація різних мікроорганізмів з характерними лише їй біологічними властивостями [4, 22, 66, 80, 99].

За даними літератури, наявність мікробних асоціацій сприяє кращій адаптації мікроорганізмів до паразитування, посилює пато-

генні властивості кожного з асоціантів і призводить до більшої опірності зовнішнім впливам, що зумовлено формуванням змішаних біоплівок, які сприяють збільшенню кількості та активності мікроорганізмів, підвищенню їхнього виживання і зниженню ефективності терапії монопрепаратами [5, 41, 56, 67, 73, 91, 100].

Встановлено, що етіологічна структура збудників інфекційних процесів в останнє десятиліття істотно змінилася, що пов'язане з постійною еволюцією бактерій і залученням до патологічних процесів умовно-патогенних мікроорганізмів [6, 10, 23, 48, 112].

При цьому, за результатами досліджень, неспецифічні вагініти серед вульвовагінальних інфекцій діагностують набагато частіше, ніж інфекції, що спричинюють абсолютні патогени, досягаючи 76–80% [7, 42, 67, 92].

Одними із найбільш поширених серед них залишаються бактеріальний вагіноз (БВ) та кандидозний вульвовагініт (ВВК). Їхня частота, за даними сучасних авторів, коливається у межах від 12 до 80% [3, 20, 31, 73, 104].

Деякі дослідники вказують, що вагініти, обумовлені поєднаною дією двох факторів: БВ і ВВК, складають від 10 до 30% всіх випадків інфекційних захворювань піхви [2, 44, 81, 99].

Науковці встановили, що результат взаємного впливу цих збудників важко передбачуваний, але в більшості випадків клінічна картина спотворюється, що ускладнює діагностику і вибір адекватної терапії [40, 81, 101, 105, 112].

Більш того, за даними літератури, до теперішнього часу не розроблені чіткі рекомендації, що дозволяють оцінити роль ізолюваних з вагінального вмісту грибів роду *Candida*, колонізація слизових оболонок якими у практично здорових людей коливається від 15 до 40% і може зростати до 80% на тлі патології [2, 56, 66, 81].

Автори вважають, що *Candida*-інфекція може виступати в ролі маркера загального дисбактеріозу. Будучи присутніми в біоценозі, вони взаємодіють з іншими видами умовно-патогенних мікроорганізмів і представниками нормофлори, змінюючи чинники персистенції і вірулентності останніх. У мікробних асоціаціях між різними видами збудників виникають неоднозначні взаємини, що може істотно вплинути на характер інфекційного процесу [7, 65, 73, 81].

Останнє десятиліття характеризується поступовим переглядом уявлень про мікроорганізми як одноклітинні утворення. Все більше накопичується даних на користь того, що вони являють собою цілісні «надорганізми», що ведуть соціальний спосіб життя. Зі складною багаторівневою соціальною організацією, спрямованою на виживання мікроорганізмів в постійно мінливому агресивному середовищі [32, 60, 81, 100].

За даними досліджень, у половині випадків, особливістю локалізованих форм запальної патології статевих органів є поєднання інфекційних процесів у піхві і шийці матки з розвитком хронічних цервіцитів [14, 44, 93, 171].

Встановлено, що при хронічних цервіцитах відбувається збільшення у тисячі разів загального мікробного обсіменіння вагінального біотопу з абсолютним переважанням облігатних грамнегативних бактерій і мінімальною кількістю або відсутністю лактобактерій [14, 94, 112].

Науковці вказують, що в останнє десятиліття для запалення шийки матки характерна відсутність чітко вираженої клінічної картини, схильність до тривалого перебігу, рецидивів, що призводить до формування морфологічних змін як на поверхні шийки матки, так і в її товщі [91, 105, 203].

Симптоматика хронічних цервіцитів, як правило, буває маловираженою, і дуже часто хронічні цервіцити можуть перебігати безсимптомно [14, 92, 107].

Згідно з дослідженнями, інфекція є чинником постійного збою репаративної регенерації і у 3,6–9,0% випадків, спричинює виникнення раку в зоні ектопії, де знаходяться найбільш чутливі до інфекційних агентів циліндричний і метаплазований епітелій [7, 14, 93, 186].

Науковці виділяють низку ускладнень рецидивного перебігу неспецифічних вульвовагінітів, які формують:

- хронічні запальні захворювання органів малого таза,
- хронічний ендометрит,
- безплідність,
- порушення менструального циклу,
- підвищений ризик реалізації онкогенного потенціалу вірусів,
- розвиток інфекційних ускладнень після хірургічного втручання на органах малого таза [4, 30, 44, 48, 69, 70, 94].

Багаточисельними дослідженнями останніх років доведено, що інфекційно-запальні процеси, зокрема в піхві, беруть участь в розвитку акушерсько-гінекологічної патології, що впливає на репродуктивне здоров'я матері та інфікування плода [11, 31, 43, 49, 60, 69, 70, 100, 103, 104, 114].

Особливо гостро стоїть питання щодо стану мікробіоти піхви і запалень нижнього відділу генітального тракту під час вагітності, оскільки ці процеси збільшують ймовірність невиношування вагітності, передчасних пологів, внутрішньоутробного інфікування плода, післяпологових гнійно-септичних ускладнень у декілька разів та справляють суттєвий вплив на подальше здоров'я новонародженого [43, 60, 91, 100, 108, 154, 201].

Дані літератури свідчать, що у процесі прогресування вагітності підвищується частота виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів, патогенна та умовно-патогенна флора у кінці вагітності у складі мікробіоти перевищує 50%, а частота порушень мікробіоценозу пологових шляхів у жінок групи ризику розвитку акушерської патології під час вагітності становить, за даними різних авторів, від 40 до 70% [32, 43, 92, 103, 108, 114].

Отримані результати встановили, що серед всіх неспецифічних інфекційно-запальних захворювань піхви достовірний негативний вплив на перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду має БВ [3, 10, 43, 49, 164, 200].

Науковці пов'язують це з підвищеним синтезом ферментів анаеробними бактеріями: сIALідази і муцинази. Велике значення мають фосфоліпази умовно-патогенних мікроорганізмів, які аналогічно тканинним фосфоліпазам амніального епітелію здатні запускати синтез простагландинів E2 і F2a, будучи біохімічними тригерами пологової діяльності [11, 41, 60, 102, 180].

Хоча думки дослідників відносно впливу кандидозної інфекції на розвиток передчасних пологів різняться, автори не виключають додаткової агресії літичних ферментів грибів *Candida* (протеїнази, фосфоліпази) при поєднанні з БВ [2, 10, 67, 104, 170].

Вчені вказують, що БВ і вагініт значно підвищують ризик виникнення травм пологових шляхів. Ймовірність післяпологових інфекційно-запальних ускладнень на тлі дисбіозів і запальних процесів статевих шляхів різко зростає: післяпологовий ендометрит і субінволюцію матки як його завуальовану форму реєструють відповідно у 2 і 1,5 разу частіше [30, 60, 93, 108, 114].

Відомо, що в біоценозі піхви якісний і кількісний склад мікрофлори залежить від стану епітелію слизової оболонки, циклічні

перетворення якого регулюються рівнем статевих гормонів, у свою чергу, продукти життєдіяльності мікроорганізмів здатні впливати на стан епітеліальних клітин [11, 65, 73, 113].

На теперішній час ретельне дослідження культуральних та біохімічних властивостей представників біотопу піхви призвело до трансформації знань про варіанти порушення мікробіоценозу піхви.

Відповідно до сучасних уявлень, виділяють нормоценоз; проміжний тип мікробіоценозу піхви; дисбіоз піхви; вагініт. Термін «нормоценоз» відображує типовий стан нормального біотопу піхви (домінування лактобацил, відсутність грамнегативної мікрофлори, спор, міцелію, псевдогіфів, наявність поодиноких лейкоцитів та «чистих» епітеліальних клітин). Проміжний тип біоценозу піхви є пограничним типом, рідко супроводжується суб'єктивними симптомами та клінічними проявами (помірна або незначна кількість лактобацил, наявність грампозитивних коків, грамнегативних паличок, виявлення лейкоцитів, моноцитів, макрофагів, епітеліальних клітин). Дисбіоз піхви відповідає мікробіологічній картині бактеріального вагінозу (незначна кількість або повна відсутність лактобацил; значна поліморфна грамнегативна та грампозитивна паличкова та кокова флора; наявність «ключових» клітин, варіабельна кількість лейкоцитів, відсутність фагоцитозу, його незавершеність). Вагініт відповідає неспецифічному вагініту (полімікробна картина мазка, переважання лейкоцитів над епітеліоцитами, підвищена ексfolіація епітеліоцитів, наявність вираженого фагоцитозу, виявлення трихомонад, псевдоміцелію, спор грибів) [31, 63, 71, 107, 147].

Багаточисельними дослідженнями доведено, що фізіологічно середовище піхви не може і не повинно бути стерильним, у здорових жінок воно містить приблизно дев'ять різних видів мікроорганізмів

(у 2,2 разу менше, ніж при бактеріальному вагінозі, і у 3,5 разу менше, ніж при вагінітах) [42, 63, 94, 113].

Загальний вміст бактерій у здоровій екосистемі піхви становить близько 105-106 КУО/мл. У здорових жінок репродуктивного віку на тлі видового розмаїття провідне місце у вагінальному мікробіоценозі посідають лактобацили як аеробного, так і анаеробного походження, які продукують перекис водню (95–98% усіх мікроорганізмів піхви), і з різною частотою у кількості менше за 104 КУО/мл виділяють *Peptostreptococcus* (30–90%), *Bifidobacterium* (12%), *Clostridium* (10–25%), *Propionibacterium* (25%), *Bacteroides* (9–13%) [62, 72, 91, 117].

Доведено, що лактобацили, які колонізують слизову оболонку піхви та метаболізують основні субстрати, беруть участь у формуванні екологічного бар'єра та забезпечують тим самим колонізаційну резистентність піхвового біотопу. Лактобацили реалізують захисні властивості за рахунок антагоністичної активності до інших мікроорганізмів, вони мають властивість продукувати молочну кислоту, пероксиди та лізоцим з адгезивною дією. Основним механізмом, який забезпечує колонізаційну резистентність вагінального біотопу, є кислотоутворення та продукція пероксиду водню [32, 67, 71, 140].

Відомо, що рН піхви в нормі має кислу реакцію (3,8–4,5), яка зумовлена присутністю молочної кислоти – продукту метаболізму лактобактерій, яка утворюється в процесі деструкції глікогену вагінального епітелію. Особливістю мікрофлори піхви є її мінливість під дією як екзогенних, так і ендогенних чинників [56, 71, 101, 147].

Встановлено, що серед факультативних анаеробів найчастіше виділяють каталазопозитивні, коагулазонегативні *S. saprophyticus* (62%), види *Streptococcus*; непатогенні коринебактерії (30–40%), *E. coli* (5–30%). Інші ентеробактерії (види *Klebsiella*, *Citrobacter*,

Enterobacter) фіксують менш ніж у 10% здорових жінок. Більшість патогенів та умовно-патогенних мікробів у кислому середовищі піхви гинуть, а що залишилися, існують в умовах «звуженого відтворення» [62, 67, 92, 149].

Дані літератури свідчать, що у підтриманні фізіологічної вагінальної мікрофлори бере участь низка анатомічних і фізіологічних факторів:

- зімкнута статева щілина;
- домінування лактобактерій з вираженими протективними властивостями, що забезпечує природне закиснення піхвового середовища;
- анатомічна цілісність шийки матки;
- концентрація факторів місцевого імунітету у густому цервікальному слизі;
- щомісячне «очищення» порожнини матки в період менструації;
- протективний вплив естрогенів, які регулюють функціональний стан епітелію піхви [3, 5, 93, 150].

Порушення механізмів протиінфекційного захисту створює передумови розвитку дисбіотичних і запальних процесів нижніх відділів генітального тракту.

Вагінальна екосистема характеризується поліморфною ендogenous мікрофлорою, якісний і кількісний склад якої є надзвичайно нестабільною величиною і залежить від впливу ендogenous та екзогенних факторів, будь яка зміна якої – принциповий фактор ризику для розвитку найбільш поширених інфекцій нижнього відділу статевого тракту: БВ та ВВК [56, 73, 80, 140].

Вважається, що у розвитку вагінітів мікробний фактор має таке ж важливе значення, як обставини, що змінюють його імунологічні властивості [80, 102, 107, 147].

Основними причинами виникнення порушень мікроекології піхви науковці вважають:

- гормональні зміни під час статевого дозрівання, вагітності, пологів, абортів;
- нейроендокринні захворювання, гіпотиреоз, цукровий діабет;
- порушення у системі місцевого імунітету;
- використання тампонів, сперміцидів;
- часті надмірні піхвові зрошення та спринцювання;
- зміна статевого партнера;
- використання піхвових таблеток широкого спектра дії;
- терапія антибіотиками, цитостатиками, кортикостероїдами, противірусними препаратами;
- використання маткових контрацептивів, інвазивні процедури [6, 20, 40, 44, 62, 69, 70, 121, 146].

До факторів ризику вчені відносять, загальні інфекційні захворювання, хронічні стресові стани, різноманітні екстрагенітальні захворювання, аліментарний фактор, високу сексуальну активність [67, 80, 122, 144, 146].

Дослідники вважають, що БВ – це не що інше, як дисбактеріоз вагінального біотопу. При бактеріальному вагінозі відбувається повне або часткове заміщення лактобацил (менше 10^4 ступені КУО/мл) анаеробними бактеріями і *Gardnerella vaginalis*. Для БВ характерна масивна (більше 10^9 в 9 ступені КУО / мл) полімікробна забрудненість вагінального біотопу (*Mobilincus* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp.) [63, 73, 80, 149].

Вказується також на вторинний характер кандидозу при запальних процесах сечостатевого каналу, спричинених іншими інфекційними збудниками. У дослідженнях останніх років встанов-

лено участь дріжджоподібних грибів роду *Candida* у 18,3% у полімікробних асоціаціях, властивих БВ [21, 22, 67, 165].

Інші автори вказують на поєднання ВВК і БВ, при якому дріжджоподібні гриби беруть участь у полімікробних асоціаціях як збудники захворювання. Гриби роду *Candida* виявляють на тлі масивної кількості (понад 10^4 ступені КУО/мл) облигатно-анаеробних бактерій і гарднерел при різкому зниженні або відсутності лактобацил [56, 63, 80, 204].

Сечостатевий кандидоз за поширеністю посідає нині одне з перших місць серед мікозів людини [23, 65, 101, 172].

Згідно з результатами досліджень багатьох авторів, ВВК – інфекційне ураження слизової оболонки вульви і піхви, що спричинюється дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Це захворювання вражає, як правило, жінок репродуктивного віку, рідше виникає в пубертатний, пери- та постменопаузальний період [73, 115, 123, 187].

У Міжнародній статистичній класифікації хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям людини, десятого перегляду (МКХ-10) в розділі «Кандидоз» є тільки дві рубрики, які застосовують для реєстрації хворих на урогенітальний кандидоз: В.37.3 – кандидоз вульви і піхви; В.37.4 – кандидоз інших урогенітальних локалізацій. Виділення окремої рубрики для статистичного обліку жінок із кандидозною інфекцією зумовлене особливостями чинників ризику, етіології та патогенезу кандидозного вульвовагініту, механізми якого дотепер лишаються предметом дослідження [67, 115, 119].

Актуальність ВВК сьогодні пояснюється як високою поширеністю, так і схильністю даної патології до хронізації, тобто до розвитку хронічного рецидивуючого кандидозу. За останнє десятиріччя частота ВВК майже подвоїлася і становить 30–45% випадків

серед інфекційних уражень вульви і піхви, виводячи ВВК на друге місце серед усіх інфекцій даної локалізації після БВ. 75% жінок репродуктивного віку мають принаймні один епізод ВВК протягом життя, а 50% – і повторний епізод. П'ять відсотків жінок планети страждають від рецидивуючого ВВК [102,115, 122, 196].

Крім того, встановлено, що ВВК часто призводить до зниження якості життя, невротизації, спричинює виникнення дизімуних станів, ендокринопатій і навіть розвиток неопластичних процесів [67, 116, 119, 205].

Науковці вказують, що останніми роками зростає кількість латентних і атипових форм захворювання, а також хронічних та рецидивуючих процесів, резистентних до багатьох протикандидозних лікарських препаратів [41, 118, 207, 229].

За даними літератури, збудником кандидозного вульвовагініту є дріжджоподібні гриби роду *Candida*. У даний час описано понад 170 біологічних видів дріжджоподібних грибів, серед яких відомий 21 вид збудників кандидозів при різкому домінуванні *C. albicans*, який є збудником у переважній більшості випадків (85–90%) [65, 115, 123, 166].

Але в останній час з'явилися публікації, в яких вказується, що *C. albicans* знаходять тільки у 45—70% таких пацієнток [21, 59, 150, 185].

Вчені довели, що клінічне значення мають і інші види грибів: *C. glabrata* (5–10 %), *C. tropicalis* (3–5 %), *C. parapsilosis* (3–5 %), *C. krusei* (1–3 %).

В останні роки зросла поширеність *C. glabrata*, для якої характерні розвиток хронічних рецидивуючих форм, стійкість до лікування і найбільш часте виявлення у хворих, які страждають від цукрового діабету [65, 80, 151].

В окремих літературних повідомленнях вказується на асоціативність кандидозного вульвовагініту, спричиненого *G. Grabata*, з ВІЛ-інфекцією [22, 206].

Деякі вчені повідомляють, що ВВК, спричинений *nonCandida albicans*, як правило, має хронічний рецидивний перебіг зі стійкістю до місцевих і низки системних антимікотичних препаратів [23, 56, 142, 173].

Заслуговують на увагу результати досліджень стосовно етіологічного значення плісневих грибів у розвитку урогенітальної патології, зокрема в осіб з ослабленою імунною системою. Автори проаналізували частоту виявлення різних плісневих грибів під час комплексного обстеження хворих з попереднім діагнозом «ВВК» та вказують, що у 4,59% випадків виділено різні види плісневих грибів. Причому грибів роду *Candida* не виділено. Вказується на домінування *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium lividum* [65, 119, 148, 188].

Патогенез ВВК доволі складний і лишається недостатньо з'ясованим. Відомо, що ВВК не належить до захворювань, що передаються статевим шляхом. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* є умовно-патогенними мікроорганізмами і можуть бути присутніми в піхві у здорових жінок (10–20 %) в концентрації, що не перевищує 10^4 КУО/мл (при домінуванні в складі мікробних асоціацій лактобацил), що розцінюється як кандиданосійство [67, 80, 122, 208].

Існують дані, що при рецидивуючому ВВК постійним резервуаром грибів і джерелом реінфекції піхви є травний тракт. Автори вказують на важливе значення шлунково-кишкового тракту в патогенезі сечостатевого кандидозу, який є головною екологічною нішею для контамінації жіночих статевих органів грибами роду *Candida* [9, 29, 116, 195].

Науковці встановили, що у тих випадках, коли гриби висіваються з піхви, вони майже завжди виявляються також у фекаліях, причому у більшості і вагінальні, і інтестинальні штами ідентичні. Тригером розвитку захворювання вважають не зміну властивостей гриба, а зниження резистентності організму хазяїна [29, 73, 116, 209].

Підтвердженням цієї гіпотези є результати деяких досліджень, які виявили поєднане мікотичне ураження статевих органів і шлунково-кишкового тракту в 45,8% з обстежених репродуктивного віку з урогенітальним кандидозом [9, 29, 211, 230].

Доволі цікавими в цьому аспекті є також літературні дані про пацієнок із різними захворюваннями органів травлення. Зокрема, у 84,2% із обстежених із сечостатевих органів і прямої кишки виділено гриби роду *Candida*. В більшості випадків виявлено істотні зміни кількісного і видового складу кишкової мікрофлори [9, 59, 142, 197].

Відомо, що кишечник – це найважливіший для імунної функції орган людського тіла: приблизно 60% імунних клітин організму знаходяться в його слизовій оболонці. Однією з найважливіших функцій пейєрових бляшок кишечнику є синтез IgA, який перебуваючи у достатній кількості на слизових оболонках, у тому числі на слизовій оболонці піхви, блокує адгезію до епітелію бактеріальних мікроорганізмів, не дозволяючи розвинути захворюванню [9, 115, 151, 213].

На думку деяких авторів, кандиди схильні персистувати в кишечнику, створюючи вогнища хронічної інфекції, однією з особливостей хронічних форм кандидозу є часте поєднання кандидозної інфекції з бактеріальною умовно-патогенною флорою, яка володіє високою ферментативною та літивною активністю, що створює

сприятливі умови для інвазії грибів в епітелій кишечника. Присутність такого резервуару ослаблює імунну функцію кишечника, порушуючи нормальний синтез IgA пейєровими бляшками, внаслідок чого знижується концентрація IgA на слизовій оболонці піхви, що призводить до недостатньої реалізації механізмів локального захисту і до рецидивів вагінітів, зокрема кандидозу. Таким чином, питання про причини формування рецидивуючого ВВК не вирішене остаточно. Основне значення надають локальним імунним порушенням [29, 116, 167, 212].

Деякі вчені надають велике значення вірулентності грибів роду *Candida* (спроможності змінювати біохімічні властивості, морфологію і патогенність в залежності від умов існування). Доведено, що *C. albicans* є найпатогеннішим видом серед дріжджоподібних грибів, який володіє виразною адгезією до багат шарового плоского епітелію [65, 123, 174, 220].

Крім того, встановлено спроможність *C. albicans* до коадгезії, у разі якої формуються агрегати, утворюючи зв'язки з бластоспорою, що кріпиться до поверхні епітелію, і це дає змогу грибам долати захисні бар'єри макроорганізму, порушуючи літичні ферменти [56, 67, 111, 210].

Науковці вказують, що порушення мікробіоценозу піхви і зміна рН вагінального середовища під впливом різних чинників, зокрема й антибактеріальної терапії, сприяють посиленню адгезії грибів роду *Candida*. Разом з тим ступінь зростання ризику розвитку ВВК залежить від спектра дії застосованих антибіотиків та терміну терапії [65, 118, 214].

Дослідники, які вивчали патогенез ВВК, зазначають, що одним з важливих чинників розвитку ВВК вважається дефіцит лактобактерій, які продукують H_2O_2 . Зокрема, вагітні, пологові шляхи яких

колонізовані лактобактеріями, що продукують H_2O_2 , стійкі до розвитку в них симптоматичних виявів ВВК [59, 62, 218].

Дослідження, проведені в пацієток із супутніми венеричними захворюваннями, засвідчили, що вагінальні лактобактерії, що продукують H_2O_2 , захищають організм господаря від розвитку ВВК [65, 219, 221].

Науковці встановили, що штами *C. albicans*, виділені у хворих на ВВК і у носіїв, істотно не розрізняються за низкою біохімічних характеристик та зробили висновок про провідну роль стану макроорганізму в розвитку ВВК, а не властивостей збудника.

За певних умов під дією екзогенних та/або ендогенних факторів ці гриби стають патогенними, спричиняючи захворювання [59, 116, 175].

Незважаючи на наявність численних досліджень, спосіб зараження та шляхи передачі збудника при ВВК залишаються предметом дискусії. На думку деяких авторів, однією з основних причин рецидивування кандидозу є неспроможність імунного контролю організму. Зокрема, вважають, що головну роль відіграє недостатність локальних імунних механізмів піхви, опосередкованих клітинами імунної системи [115, 122, 168].

За даними літератури, слизові оболонки через своє топографічне розташування першими піддаються атаці патогенів і взаємодіють з антигенами, забезпечуючи «місцевий імунітет». Піхва через унікальність структури, кровопостачання, взаємодії захисних чинників і мікроорганізмів є досить автономною в своїх функціях системою. Проте, не дивлячись на складну організацію і досконалість захисних механізмів слизових оболонок, патогени бактеріальної і грибової природи часто успішно долають всі бар'єри і викликають захворювання [10, 16, 123, 189].

На думку ряду дослідників, вагініти бактеріальної і грибкової етіології розвиваються на тлі дефектів в системі місцевого імунітету. Вивчення особливостей імунних реакцій при ЗЗОМТ, особливо змішаної етіології, представляє великий інтерес [11, 44, 120, 198].

Доведено, що імунна система є складною, високоорганізованою структурою, що включає комплекс центральних і периферичних органів, імунокомпетентних і допоміжних 18 клітин, а також медіатори, які секретуються ними, ефектори (імуноглобуліни, інтерферони та інші цитокіни), систему специфічних захисних реакцій, направлених на збереження постійності внутрішнього середовища організму. Питання щодо вмісту цитокінів в сироватці крові та вагінальному секреті у хворих з різними захворюваннями органів малого таза, в тому числі запальними, і значення їх в розвитку патологічного процесу широко обговорюється [10, 16, 138, 194].

Проте, у ряді випадків результати досліджень носять суперечливий характер. Встановлено, що у здорових жінок в генітальному тракті переважає Т-helper 2 залежна імунна відповідь і домінування інтерлейкіну (ІЛ-10). Дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів спостерігається при БВ і ВВК, проте дані дослідників значно різняться [11, 16, 143].

Відомостей про рівень цитокінів в сироватці крові або вагінальному секреті при змішаних формах ЗЗОМТ в доступній літературі недостатньо. За результатами деяких досліджень, направлених на вивчення особливостей цитокінового профілю в периферичній крові і вагінальному секреті слизової оболонки у пацієток з різними формами ЗЗОМТ, було встановлено, що у групі кандидоносіїв всі показники в периферичній крові і у вагінальному секреті були порівняні з умовно здоровими жінками. При БВ вченими було відмічено достовірне підвищення рівня ІЛ -4 в крові [10, 120, 176].

Науковці зазначають, що фактор некрозу пухлини (ФНП) займає особливе місце серед цитокінів. Його надлишкове утворення відбувається під впливом бактеріальних ендотоксинів і супроводжується розвитком гіпотонії, гарячкової реакції, порушенням мікроциркуляції в патологічному осередку, стимулює звільнення гістаміну базофілами і тучними клітинами, індукує утворення ІЛ-1, простагландину Е2, викликає активацію нейтрофілів, макрофагів тощо [11, 67, 193, 199].

Деякі автори вказують, що аналіз різних показників, що характеризують стан імунітету при ЗЗОМТ, показав відсутність достовірних змін системного імунітету і переважання порушень механізмів місцевого протиінфекційного захисту. Дослідники встановили, що при бактеріальних інфекціях зміни різноманітні залежно від функціональних особливостей домінуючої мікрофлори (аеробної або анаеробної) [44, 99, 141, 192].

Так, для неспецифічних вульвовагінітів характерним був розвиток вираженої запальної реакції, що виявляється високим вмістом прозапальних цитокінів, дія яких реалізовувалась в підвищенні кількості і поглинаючої здатності нейтрофільних лейкоцитів, збільшенні рівня Іg М і Іg А. Зниження активності лізоциму, за думкою авторів, ймовірно, було обумовлене двома чинниками: зниженням його синтезу, зважаючи на зменшення кількості лактобактерій, і витратою ферменту на блокаду бактерій [10, 127, 133, 137].

Науковці вказують, що при БВ запальна реакція була відсутня. Цитокіновий профіль характеризувався домінуванням протизапальної фракції цитокінів при нормальних показниках прозапального компонента, що відбивалось в роботі інших ланок. Кількість і співвідношення фагоцитарних клітин не змінювалась, але спостерігалась

виражена супресія їх функціональної активності. Зниження кількості імуноглобулінів автори пояснюють відсутністю цитокінового сигналу для активації їх синтезу і, в той же час, підвищеною витратою на опсонізацію мікроорганізмів [11, 60, 117, 177].

За даними досліджень, кандидозна інфекція характеризувалась підвищенням активності ІЛ-4, а переважання Т-helper 2 ефектів ставало більш вираженим при хронічній формі, що призводило до порушень антитілоутворення і фунгіцидної активності макрофагів [10, 56, 124, 169].

Автори вказують, що при аеробно-грибкових асоціаціях відмічено виражений дисбаланс цитокінів, достовірне підвищення рівня ІЛ-4, ІЛ-6 при зменшенні кількості ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП- α , інтерферону- γ . Було встановлено, що така динаміка в зміні цитокінового каскаду поєднувалась із зміною вираженості запальної реакції. Змішана аеробно-анаеробна бактеріальна інфекція характеризувалася значними порушеннями системи локального імунітету. Активний синтез прозапальних цитокінів, що поєднувався із супресією протизапальної ланки, супроводжувався зниженням кількості і поглинаючої активності фагоцитів, зменшенням кількості імуноглобулінів А, імуноглобулінів М в порівнянні з неспецифічними вульвовагінітами. Дослідники відзначили виражене зниження активності гуморальних чинників неспецифічного захисту [11, 118, 120, 184].

За даними літератури, адгезія лейкоцитів на ендотеліальних клітинах та їхнє трансендотеліальне переміщення відбуваються за допомогою молекул адгезії, серед яких найбільш важливу роль виконують специфічні білки: селектини і молекули адгезії імуноглобулінового суперсімейства. Серед перших найбільше значення мають sE", sL" і sP"селектини. Серед других слід виділити молекули міжклітинної адгезії (ICAM) та молекули адгезії судинних клітин

(VCAM-1 – vascular cellular adhesion molecule -1, CD 106) [8, 28, 75, 129, 132, 134].

Встановлено, що роль групи молекул ICAM найбільш істотна при міграції лейкоцитів у вогнище запалення. VCAM-1 експресується на клітинах ендотелію внаслідок впливу цитокінів і їхнього шкідливого чинника, беручи участь у взаємодії ендотелію і моноцитів. Цей білок експресується в судинному епітелії при деяких запальних процесах і є одним із засобів мобілізації лейкоцитів з крові в тканину. Основним регулятором процесу адгезії лейкоцитів є сам ендотелій. Адгезія лейкоцитів проходить у дві стадії: стадія ролінгу (прокатування лейкоцитів вздовж ендотелію) і стадія щільної адгезії (зупинки лейкоцитів). Ці стадії пов'язані з різними адгезивними молекулами, оскільки послідовність і час експресії молекул адгезії є різними. Підвищення адгезивності ендотелію має велике значення в патогенезі дисфункції ендотелію при запаленні, септичному шоці і інших патологічних процесах [8, 28, 75, 129, 132, 134].

Деякими дослідниками встановлено, при ВВК в поєднанні з БВ виявлена підвищена експресія молекул адгезії судинних стінок (VCAM-1) і міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1) на тлі підвищення концентрацій прозапальних цитокінів і ФНП - α). Автори вказують, що середня концентрація ICAM-1 склала $12,21 \pm 0,3$ нг / мл, VCAM-1 – $11,6 \pm 0,22$ нг / мл, які більш ніж в 2 рази перевищують їх зміст у здорових жінок. Таким чином, вчені припустили, що показники вмісту молекул адгезії і міжклітинних молекул (ICAM-1 і VCAM-1) є маркером запального процесу, як загального, так і місцевого, в поєднанні з підвищенням концентрації прозапальних цитокінів і ФНП- α [28, 67, 75, 129].

Слід зазначити, що механізми взаємодії компонентів вагінальної екосистеми в нормі досить добре вивчено. Проте особливості взаємо-

дії макроорганізму і мікроорганізмів при інфекційних процесах, викликаних умовними патогенами, що населяють дану екологічну нішу, до кінця не з'ясовані

1.2 Діагностика вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу

Діагностування інфекцій піхви за останні роки якісно змінилося. Новий етап досліджень супроводжується переоцінкою всього симптомокомплексу, який пов'язаний з цією патологією. Завдяки сучасному прогресу технологій в клінічній мікробіології значно поповнились знання про нормомікроценоз екологічних ніш людського організму та його функціональні можливості [19, 47б, 109, 155].

З нових позицій виникає переосмислення ролі умовно патогенних мікроорганізмів в інфектології, а саме встановлено мікробний генез ряду патологічних станів, прийшло розуміння необхідності інтегральної оцінки станів мікробіоценозів відкритих порожнин організму – перших природних захисних бар'єрів. Класичний постулат Р. Коха «один мікроб – одне захворювання» в сучасній практиці не завжди знаходить свого підтвердження [39, 47, 125, 128].

У діагностиці неспецифічних інфекцій до останнього часу вирішальне значення надавалося чисельності виявлених мікроорганізмів в ураженому органі, а в разі мікст-інфекції – встановленню кількісних співвідношень між асоціантами [10, 47, 130, 139].

Проте багатьма дослідниками в подібних ситуаціях часто істотнішим вважається визначення у виділених культур чинників патогенності. Комплексний підхід, який враховує як біологічні особливості умовно-патогеної мікрофлори, так і специфіку локальної відповіді макроорганізму, розробка нових інформативних і доступних

для практики критеріїв, що дозволяють визначити роль ізольованих штамів в патологічному процесі при ЗЗОМТ, залишається актуальною і нагальною проблемою [11, 19, 133, 156].

За даними літератури, однією з найбільш поширених причин звернення пацієток до гінеколога є патологічні виділення зі статевих шляхів, які за даними Європейського керівництва Міжнародного союзу по боротьбі з інфекціями, що передаються статевим шляхом (IUSTI), асоціюються з такими захворюваннями, як БВ, ВВК і трихомоніаз [109, 115, 140, 190].

Відповідно до Європейських стандартів діагностики і лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, діагноз кандидозного вульвовагініту встановлюють на підставі таких параметрів: наявність клінічних симптомів кандидозного вульвовагініту, показники рівня рН піхвових виділень не перевищують 4,5; негативний результат аміно-тесту з 10% КОН; виявлення дріжджоподібних грибів і псевдоміцелію під час мікроскопічного дослідження піхвових виділень у препараті, забарвленому за методом Грама; виділення культури дріжджоподібних грибів роду *Candida* в культуральному дослідженні [39, 67, 135].

Крім того, дослідники вказують на доведений вплив мікрофлори кишківника на перебіг різних захворювань, що зумовлює потребу в дослідженні взаємозв'язку стану піхвового та кишкового мікроценозу в хворих на сечостатевий кандидоз [56, 136, 140, 157].

Автори виділяють гострий (до двох місяців) і хронічний вульвовагініт (більше двох місяців). Для кандидозного вульвовагініту характерні такі клінічні ознаки: свербіж, еритема, патологічні виділення білого кольору, сирнисті за характером, дизурія, набряк вульви і слизової піхви [80, 109, 215].

Прийнято виділяти такі клінічні форми ВВК [116, 126, 131]:

- гострий ВВК;
- рецидивуючий (хронічний) ВВК (не менше 4 загострень ВВК протягом 12 міс).

У класифікації, яку використовують у рекомендаціях США та інших країн, виділяють [65, 145, 163]:

- неускладнений – вперше виявлений або спорадично (менше чотирьох разів на рік) виникаючий ВВК с помірними проявами вагініту у жінок без супутніх факторів ризику, що супроводжуються зниженням імунітету (цукровий діабет, цитостатики, глюкокортикоїди та ін.), спричинений *C. albicans*.

- ускладнений ВВК – наявність виражених об'єктивних симптомів кандидозного вульвовагініту (еритема, набряк, виразки, тріщини слизових оболонок і шкіри, пери- і анальної ділянки); або епізоди кандидозу виникають 4 рази і більше на рік; або збудник інфекції – *C. nonalbicans*; або присутні фактори ризику, асоційовані зі зниженням імунітету.

Інші дослідники вносять пропозиції виділяти три клінічні форми сечостатевого кандидозу в жінок: грибоносійство, гострий кандидозний вульвовагініт, хронічний рецидивний ВВК [65, 106, 183].

Вчені вказують, що паралельно з ураженням зовнішніх статевих органів і піхви кандидоз може поширюватися на канал шийки матки, сечівник, сечовий міхур, верхні сечовивідні шляхи [67].

Кандидозний ендцервіцит завжди поєднується з кандидозним вагінітом, а уретрит і цистит, спричинений грибами роду *Candida*, дуже часто діагностують одночасно з ураженням зовнішніх статевих органів. Зазначено, що в частини хворих на кандидозний вульвіт і вагініт уражується перианальна ділянка і пахвинно-стегнові зморшки [39, 67, 106].

Висловлюється думка, що екстрагенітальні вогнища кандидозу в зморшках шкіри, ротовій порожнині, шлунково-кишковому тракті ускладнюють клінічний перебіг сечостатевого кандидозу, а також посилюють стан сенсibiliзації макроорганізму та можуть слугувати джерелом кандидозної реінфекції сечостатевих органів [65, 135, 139].

На сьогодні для встановлення діагнозу «БВ» використовують критерії Амсея (R. Amsel) та шкалу Ньюджента (Nugent). Згідно з рекомендаціями, запропонованими Р. Амсеєм, БВ діагностують за наявності трьох із чотирьох критеріїв (це вважається «золотим діагностичним стандартом»):

- 1) гомогенні виділення з піхви;
- 2) рН вагінальних виділень $> 4,5$;
- 3) позитивний амінний тест;
- 4) наявність «ключових» клітин у мазках [19, 20, 138].

Бальна діагностична система Ньюджента полягає у підрахунку у забарвленому за Грамом мазку бактерій певного характерного забарвлення та морфології, що відповідає лактобактеріям, гарднерелам та мобілуноксу. Згідно із системою Ньюджента, вагінальні мазки оцінюють за 10-бальною шкалою на підставі наявності або відсутності різних бактеріальних морфотипів:

1) число балів від 0 до 3 свідчить про перевагу нормальної грампозитивної мікрофлори (грампозитивні бацили, що мають схожість з *Lactobacillus*);

2) 4–6 балів – проміжний стан (разом із *Lactobacillus* наявні дрібні грамнегативні та грамваріабельні прямі та вигнуті палички – *Bacteroides*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*);

3) 7–10 балів – наявність БВ (колонізація патогенними мікроорганізмами за відсутності *Lactobacillus*). Система Ньюджента вважа-

ється більш чутливим тестом діагностики БВ та використовується разом із критеріями Амсея [20, 61, 130, 158].

Дослідники вказують, що часто БВ перебігає безсимптомно (24–25 %) та є клінічним синдромом, який може виникнути при різних захворюваннях, у т. ч. і при кандидозі і трихомоніазі. У свою чергу, бактеріальна умовно-патогенна флора завдяки високій ферментативній і літичній активності створює умови для проникнення грибів у тканини. Встановлено, що БВ не відноситься до дійсних захворювань, що передаються статевим шляхом [80, 110, 143, 144].

Автори довели, що БВ виникає за наявності взаємопов'язаних та взаємозумовлених феноменів: інфекційного чинника, лужної реакції піхвового вмісту та зниження концентрації лактобацил. Унаслідок підвищення рН створюються більш комфортні умови для розмноження анаеробних мікроорганізмів [19, 20, 61, 178].

Згідно з результатами досліджень багатьох авторів, при формуванні змішаних форм неспецифічних бактеріальних або бактеріально-грибкових захворювань клінічна картина часто характеризується зниженням числа і вираженості симптомів. Зменшується гіперемія, набряк, виділення не мають типових властивостей, що пов'язано зі взаємним впливом мікроорганізмів і зміною реактивності макроорганізму. Характерні клінічні ознаки («творожисті» виділення, запах гнилої риби, виражена дифузна гіперемія слизової) реєструються лише при моноформах захворювання (ВВК, БВ, неспецифічний вульвовагініт), а формування різних бактеріальних і бактеріально-грибкових асоціацій мікроорганізмів у вагінальному біотопі призводить до зміни клінічної картини і малосимптомних форм захворювання, що ускладнює діагностику і сприяє затяжному перебігу хвороби [19, 58, 105, 191].

Отже, результати проведених досліджень свідчать про широкий спектр анамнестичних даних і клінічної картини патології, що потребує подальшого вивчення.

Це вказує на необхідність вивчення мікробіологічних і бактеріологічних аспектів ЗЗОМТ для розробки в подальшому алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів [10, 67, 96, 182].

Мікробіологічний аналіз вагінальних мазків дозволяє визначити хвороботворні мікроорганізми, відповідальні за інфекційний процес. Цей метод діагностики підходить для підтвердження запалення слизової оболонки піхви і діагностування ВВК, але може бути недостатньо надійним для точної ідентифікації залучених у патологічний процес бактерій у випадку бактеріальної суперінфекції [53, 105, 216].

Бактеріологічний аналіз може надати помилково-негативні результати майже в 40% випадків залежно від місця і часу взяття мазка та особливо від фази менструального циклу, а помилково-позитивні результати можуть бути отримані в безсимптомних носіїв бактеріальної інфекції. Крім того, результати мікробіологічного аналізу можуть бути отримані через кілька днів, тоді як вагініт вимагає надання швидкої медичної допомоги, тому часто потрібно призначення адекватного емпіричного лікування [54, 11, 141].

Отже, незважаючи на те, що деякі види вагінітів мають яскраво виражену специфічну клінічну картину (наприклад, «творожисті» виділення й інтенсивний свербіж при грибковій інфекції), діагностика захворювання на підставі одних лише скарг утруднена, оскільки частіше зустрічаються вагініти змішаної етіології. В свою чергу складнощі, пов'язані з визначенням збудника захворювання,

обумовлюють неефективність лікування і високу частоту рецидивів [55, 136, 152].

Науковцями встановлено, що комбінація грибів роду *Candida* з мікрофлорою статевих шляхів, характерна для БВ, частіше реалізується у вигляді кандидозності (76,1 %). При неспецифічному вульвовагініті гриби залучаються до інфекційного процесу в 58,3 % випадків, при цьому їх наявність у складі бактеріально-грибкових асоціацій формує складний комплекс змін, що визначають клінічні симптоми як неспецифічного вульвовагініту, так і кандидозу [11, 67, 106, 159].

Більшість проведених досліджень показують, що клінічні прояви посилюються в передменструальний період і після статевого акту [80, 179].

Також встановлено, що ризик виникнення дисбіотичних порушень особливо високий під час менструацій, оскільки саме тоді відбувається залуження вагінального середовища та зниження концентрації глікогену. Доведено, що у цей період на тлі зменшення концентрації лактобацилярної флори та підвищення рН вагінального секрету значно зростає частота виділення з піхви умовно-патогенної флори. Тому клінічна маніфестація БВ та ВВК спостерігається відразу по завершенню менструації [20, 110, 131].

Науковці доводять, що у клініці захворювань просліджуються дві тенденції: по-перше, невідповідність тяжкості зовнішніх проявів і рівня патологічних змін в репродуктивній сфері; по-друге, невисока ефективність проведеного лікування, що може призвести до фульмінантного перебігу або хронізації процесів, причому їх причини і механізми формування ще належить визначити.

1.3 Лікування поєданого вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу

Удосконалення лікування вульвовагінітів є однією з основних проблем сучасної медичної науки та практики в Україні. За даними літератури, вагініти, які зумовлені умовно-патогенними анаеробними мікроорганізмами, полімікробними асоціаціями (мікст-інфекціями), характеризуються тривалим перебігом та мають рецидивний характер [1, 17, 25, 27, 33, 37, 40, 45, 50, 120].

Науковці вказують, що у зв'язку з подвійною природою останніх, присутніх як коменсали у складі нормальної мікрофлори здорових людей або етіопатогени при різних місцевих і генералізованих процесах, у клініцистів іноді виникають складнощі при оцінці результатів обстеження, а саме: у визначенні доцільності лікування, що призначається, і у виборі лікарських препаратів [10, 18, 24, 34, 38, 52, 64, 68, 97].

Установлено, що самі по собі вагініти не мають прямої загрози життю і здоров'ю пацієнтки, проте їх ускладнення і наслідки можуть значно нашкодити пацієнтам. У зв'язку з цим раціональне і ефективне лікування вагінітів складає непросте і надзвичайно актуальне завдання [80, 26, 35, 46, 50, 98].

Вважається, що провідною ланкою в терапії вульвовагінітів, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, є призначення антибактеріальних препаратів. Однак у зв'язку з надзвичайно широким, а часом і безконтрольним застосуванням системних антибіотиків у всіх сферах медицини, в тому числі і в гінекології, в багатьох країнах світу останнім часом спостерігається тенденція до значного зростання стійкості аеробної мікрофлори до деяких антибактеріальних препаратів, що створює труднощі в лікуванні таких

пацієнок. Всебічна поширеність самолікування не тільки дискредитує високоефективні й науково обґрунтовані методи терапії, але і знижує можливості правильного підбору лікування в зв'язку зі зміною реакції організму на той чи інший препарат і, зокрема, зі зміною мікробіоценозу піхви [18, 36, 53, 67, 68].

Учені спостерігають, що співставлення БВ з ВВК або проміжним типом мікроценозу піхви та призначення антибактеріальної терапії, без врахування патогенезу захворювання, в більшості випадків не дає позитивного ефекту, а призводить до потенціювання патологічного процесу [17, 33, 68,71]. Також, використання антибактеріальних препаратів для системного застосування призводить до потенціювання явищ дисбіозу, неефективності лікування та розвитку додаткових ускладнень (дисбіоз кишечника) [18, 37, 51, 68, 72].

Науковцями було встановлено, що під час використання антибактеріальних препаратів знищуються не лише патогенні бактерії, але й уся нормальна мікрофлора піхви. Застосування препаратів біфідо- і лактобактерій при цьому не покращувало ситуацію [20, 34, 24, 68, 95, 96].

Більшість науковців встановили, що терапія вагінітів повинна бути спрямована на елімінацію патогенних мікроорганізмів і відновлення біоценозу піхви, що передбачає при цьому виключення негативного впливу на організм антимікробних засобів. Локальний шлях введення лікарських засобів дозволяє знизити фармакологічне навантаження на організм жінки. Його перевагою є простота і зручність застосування, відсутність абсолютних протипоказань (окрім індивідуальної непереносимості компонентів препарату). Відповідно, для лікування вагінітів найбільш раціональним є місцеве застосування препаратів з широким спектром антимікробної дії, що найбільш повноцінно деконтамінують слизову оболонку [1, 35, 50,52, 64, 80, 97, 111].

Вчені вказують, що під час лікування вагініту необхідно забезпечити виключення провокуючих чинників, до яких відносять: антибіотикотерапію, застосування кортикостероїдів, тривалу внутрішньоматкову контрацепцію, гігієнічні фактори, сексуальну активність тощо [25, 38, 76, 80, 95].

Автори рекомендують враховувати, що ендокринні, гематологічні та онкологічні захворювання сприяють зниженню імунореактивності організму в цілому і місцевих факторів захисту, що також провокує розвиток вагінітів [27, 45, 80, 90, 96].

Встановлено, що при неадекватному лікуванні виникають рецидиви захворювань, що здійснює негативний вплив на репродуктивне здоров'я жінок і сприяє розвитку гінекологічних (ЗЗОМТ) і акушерських ускладнень (хоріоамніоніт, передчасні пологи та ін.). Наявність в арсеналі препаратів, що являють собою комбіновані протимікробні засоби, дозволяє клініцистам забезпечити ранній початок терапії даної групи пацієнтів – при необхідності після первинного огляду (до лабораторного підтвердження діагнозу). Тому застосування комплексних препаратів, ефективних при основних видах вагінальних інфекцій (БВ та ВВК), є найбільш раціональним для успішного лікування [17, 36, 52, 58, 64, 80, 98].

Топічна терапія розглядається як терапія вибору у разі локалізованих форм неспецифічного інфекційного процесу: гострих або хронічних процесах у піхві і шийці матки, а також у разі поєднанні її з грибковою інфекцією або БВ [27, 45, 77, 94, 97].

Науковці вважають, що ідеальний препарат для локальної терапії вагінальної інфекції повинен відповідати низці важливих вимог [1, 17, 24, 34, 37, 41, 50, 58, 82, 91, 98, 111, 137]. Серед них надзвичайно важливі:

- виражена дія на грамнегативну та грампозитивну паличкову і кокову флору, анаероби, простіші;
- сприяти нормалізації вагінального мікробіоценозу (не пригнічувати нормальну мікрофлору піхви: лактобактерії, біфідобактерії);
- створення високих концентрацій препарату у вогнищі запалення;
- швидкий клінічний ефект в усуненні симптомів запалення;
- попередження розвитку вагінального кандидозу;
- зручність і простота застосування;
- ефективність та максимальна безпечність, що допускає його застосування у вагітних та підлітків;
- мінімальна частота рецидивів;
- оптимальні фармако-економічні показники.

Сучасні принципи лікування даної патології повинні обґрунтуватися з урахуванням етіопатогенезу і клінічної картини, терапевтичних властивостей лікарських засобів, методів локальної дії на вогнища інфекції [26, 27, 35, 52,83, 92, 95].

Незважаючи на різноманітність способів лікування, останніми роками пильну увагу дослідників привертає терапія неспецифічних вагінітів і цервіцитів з огляду на їх частий рецидив і не завжди достатньо високу ефективність запропонованих препаратів. За наявності значної різноманітності лікарських препаратів для топічної терапії неспецифічних інфекційних процесів нижнього відділу генітального тракту актуальним у науково-практичному аспекті є подальше вивчення особливостей та порівняльне оцінювання ефективності комбінованих препаратів локальної дії [24, 36, 42, 52, 77, 84, 93].

Деякі науковці вважають, що кращого результату можна досягнути в разі використання антисептичних препаратів для інтравагінального застосування, які мають комплексну активність до широкого спектра збудників генітальних інфекцій [15, 38, 64, 68, 71, 78, 82].

В останні роки все більшу увагу привертають поверхнево-активні речовини, що володіють широким спектром антимікробної дії, не чинять подразливої дії на слизові оболонки і шкіру і не втрачають своєї активності протягом тривалого часу, до числа яких належить мірамістин [57, 67, 72, 79, 83].

Науковці виявили, що мірамістин – бензілдіметіл [3-(мірістоіламіно)пропіл]амоній хлорид, моногідрат, відноситься до групи катіонних поверхнево-активних речовин, а саме до четвертинних амонієвих сполук. Мірамістин має виражені антимікробні властивості щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, патогенних грибів, деяких вірусів і найпростіших, підвищує чутливість бактерій, грибів і найпростіших до дії антибактеріальної терапії. Синергізм дії мірамістину з антибактеріальною терапією та іншими лікарськими засобами дозволяє скоротити тривалість і значно підвищити ефективність лікування [25, 57, 72, 78, 84].

Установлено, що мірамістин діє вибірково, тобто ефективно діє на патогенні мікроорганізми і не чинить шкідливої дії на слизові оболонки. При цьому доведена здатність мірамістину надавати додаткові ефекти, а саме – підвищення захисних реакцій в місці застосування за рахунок активації фагоцитів; посилення процесів регенерації та епітелізації; протизапальну дію за рахунок активізації фібринолізу у вогнищі запалення [40,57, 72, 79, 83].

Експериментально-клінічні дослідження показали, що після курсу лікування із застосуванням мірамістину достовірно зростає

функціональна активність поліморфноядерних лейкоцитів, що підтверджує стимулюючий вплив інстиляцій мірамістину в вогнищі запалення на показники місцевого клітинного імунітету, зниженого у хворих на хронічні захворювання [57, 67, 72, 78, 84].

Виходячи з цього, практичний інтерес представляє ступеневе призначення вагінальних лікарських форм у вигляді застосування вагінальних зрошень з використанням антисептичного і дезінфікуючого засобу, в першу чергу спрямованих на елімінацію асоційованого з БВ та ВВК вагінального біотопу, а потім на ліквідацію інфекції [12,13, 15, 37, 76, 82].

Ураховуючи високу частоту захворювання, тривалий перебіг, частий рецидив процесу, продовжуються пошуки нових підходів до його лікування і профілактики рецидивів.

Один з таких підходів – застосування препаратів, що усувають дефіцит локальних імунних факторів і таких, що впливають на нормалізацію секреції імуноглобулінів А. Зростання інтересу до таких препаратів пов'язано, насамперед, з необхідністю підвищення ефективності стандартних методів терапії у віддалений період [16, 77, 115].

Деякі дослідники рекомендують включати в терапію індуктори синтезу ендогенного інтерферону. Автори вважають, що це нормалізує вироблення всіх фракцій інтерферону, що виражається в комплексній корекції ланок імунітету, стимулює цитотоксичну активність Т-лімфоцитів і фагоцитоз імунних комплексів [13, 67, 90, 152].

Інші дослідники рекомендують під час лікування БВ та ВВК застосовувати двохетапну схему терапії, принципом якої є пригнічення патогенної флори антибактеріальними препаратами з подальшим відновленням вагінальної мікрофлори пробіотиками [20, 26, 90].

Але дослідження показують, що частота рецидивів через 3–6 міс. після такого лікування становить 15–30%, а протягом першого року рецидиви можливі у 50–70% пацієток [20, 76, 95, 217].

За сучасними уявленнями, при кандидозі основу складає надмірний ріст *Candida* первинно у травному тракті і вторинно – в інших ділянках (на слизовій оболонці статевих органів, бронхів, у паренхіматозних органах). Тому для усунення рецидивів кандидозу разом із традиційною терапією, спрямованою на ліквідацію кандид з піхви, автори пропонують усунути перш за все резервуар кандидозної інфекції в кишечнику і відновити цілісність слизової оболонки кишечнику для того, щоб умовно-патогенна флора не мала можливості створити вогнище інфекції знов. Саме за наявності таких умов відновлюється імунна функція кишечнику та нормалізується синтез ІgА пейєровими бляшками, що призводить до збільшення концентрації sIgA на поверхні слизової оболонки піхви [9, 29, 115, 181].

Сьогодні завдяки розширенню та оновленню відомостей щодо етіології, епідеміології й патогенезу вагінітів постійно вносяться корективи до терапевтичних підходів супроводу пацієток із БВ та ВВК. Схема терапії має добиратись індивідуально для кожної конкретної пацієтки, тим більше, що у частини хворих на БВ та ВВК відмічається тенденція до рецидиву, не дивлячись на проведений курс терапії. Для попередження таких ситуацій науковці рекомендують дотримуватись низки умов, а саме: подовжувати тривалість курсу лікування, застосовувати профілактичну терапію після загострення захворювання, проводити обов'язкову корекцію супутніх станів тощо [76, 90, 94, 153].

Існує безліч препаратів і схем лікування у жінок. Проте поки немає єдиної схеми або препарату, який би відповідав усім вимогам і

мав стовідсоткову ефективність. Тому подальша розробка сучасних методів і застосування нових топічних препаратів у лікуванні хворих на БВ є актуальним і перспективним напрямком.

Отже, подальше вивчення етіології і патогенезу, діагностичних критеріїв БВ та ВВК, розробка комплексного лікування хворих із застосуванням нових топічних препаратів та профілактика рецидивів захворювання є актуальними і мають практичне значення. Усе це свідчить про необхідність подальшого уточнення причин виникнення і розвитку БВ і ВВК, розробки сучасних етіопатогенетично обґрунтованих методів лікування хворих.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали та обсяг дослідження

Дослідження виконано на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика. Дослідження мали поетапний характер.

Так, I етапом була розробка спеціальної анкети для вибірки, обліку та внесення основних даних. У ній враховувалися: вік, соціальні дані, антропометричні характеристики, анамнез гінекологічних захворювань, соматична патологія.

На II етапі проведена вибірка 150 жінок з однаковими клінічними проявами кандидозного вульвовагініту (КВВ) та бактеріального вагінозу (БВ), які раніше не лікувалися і пред'являли характерні скарги на появу патологічних виділень із статевих шляхів, свербіж вульви, печіння при сечовипусканні. При гінекологічному огляді: гіперемія, набряк вульви, слизових піхви і шийки матки, «творожисті» або водянисті виділення.

При обстеженні у всіх випадках у 150 жінок виявлена *Candida albicans*, non-*albicans* і «ключові» клітини.

На III етапі проведено оцінку отриманого матеріалу і призначення лікування.

На кожну жінку заводилася «Карта клініко-лабораторних досліджень», в яку вносили дані анамнезу, результати обстеження з історії хвороби і амбулаторної картки, відомості про наявність і завершення запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), результати бактеріологічних, мікробіологічних, відомості про тактику ведення і результат лікування.

Критерії включення в групи дослідження: жінки з ознаками КВВ та БВ і адекватним методом контрацепції, які пред'являли характерні скарги на появу патологічних виділень зі статевих шляхів, свербіж, печіння вульви; однакові дані огляду: гіперемія і набряк вульви, рясні білі; у всіх виявлено *Candida albicans*, *non-albicans* і «ключові» клітини.

Критерії виключення з дослідження: жінки з гострими або хронічними (в стадії загострення) захворюваннями органів малого таза (верхніх відділів), зі специфічними інфекціями, які передаються статевим шляхом (ІПСШ) (гонорея, трихомоніаз тощо), TORCH-інфекціями, з попередньою терапією антимікробними та протигрибковими препаратами протягом 1 місяця до візиту, а також вагітні та жінки-годувальниці.

У всіх 150 пацієток було отримано інформовану згоду на всі проведені дослідження і застосування препаратів.

Для вивчення частоти і структури порушень мікробіоценозу статевих шляхів в жіночих консультаціях було відібрано первинний матеріал, яким служили 700 амбулаторних карт. З них 150 жінок із КВВ та БВ склали основну групу, яким для місцевого лікування було вибрано протимікробний комбінований засіб – вагінальні свічки, що містять міконазол і метронідазол.

Для вивчення мікробіоти піхви обрані 150 жінок з однаковою клінічною картиною КВВ, виявленої у вагінальних мазках *Candida albicans*, *non-albicans* і «ключові» клітини поряд з іншою мікрофлорою.

Для порівняння ефективності лікування 150 пацієток з однаковими клінічними проявами і наявністю *Candida albicans*, *non-albicans* і «ключових» клітин розділені на три групи.

В групі 1 (50 осіб) проводилася тільки монотерапія піхвовим протимікробним комбінованим препаратом, в групі 2 (50 осіб) – поєднана терапія міконазолом з метронідазолом місцевої дії і введення пробіотика (лактобактерії) в свічках, в третій групі (50 осіб) – поєднана терапія за удосконаленим нами алгоритмом.

Удосконалений нами алгоритм включав додаткове використання за 1-2 години до комбінованої терапії (3 група) місцевої корекції 0,01% розчину препарату мірамістин, який знижує стійкість бактерій і грибів до антибіотиків, а завдяки широкому спектру антимікробної дії активізує процеси регенерації. Препарат має виражену гіперосмоллярну активність, внаслідок чого впливає на ранове і перифокальне запалення, а також не пошкоджує грануляції і не пригнічує крайову епітелізацію. Форма розчину є дуже зручною для інтравагінального використання [31].

Науковим обґрунтуванням використання саме цього варіанту корекції місцевого імунітету є дані літератури [103] щодо позитивного впливу мірамістину на стан місцевого імунітету, що, безумовно, підсилює ефективність лікування поєднання КВВ та БВ.

Всіх 150 жінок при кожному візиті оглядали за допомогою дзеркал і досліджували відокремлюване з піхви для виявлення інфекції до лікування, після початку лікування на 3-, 7-, 10-й дні і через 14 днів.

Для виявлення рецидивів при кожному візиті оглядали за допомогою дзеркал і досліджували відокремлюване з піхви для виявлення інфекції до лікування – через 1, 3 і 6 місяців після лікування.

Оцінку ефективності удосконаленого нами алгоритму проводили за трьома критеріями: загальний стан і самопочуття пацієнок, клінічних даних (дані анамнезу та гінекологічного огляду), лабораторних бактеріоскопічних даних.

2.2 Методи дослідження

Всі методи дослідження відповідали етичним стандартам, розробленим відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини» [6].

Комплексне обстеження жінок включало збір анамнезу, оцінку соматичного та акушерсько-гінекологічного статусу, менструальної та репродуктивної функцій, весь перелік загальноклінічних, лабораторних методів за розробленою схемою:

- аналіз скарг і збір анамнезу;
- гінекологічний анамнез: початок менархе і оцінка менструального циклу, початок сексуального життя, наявність шлюбу;
- наявність вагітностей, що закінчилися пологамі, абортів, викиднів;
- лікувальні та діагностичні оперативні втручання в порожнину малого таза і матки;
- загальний огляд, оцінка фізичного і статевого розвитку;
- гінекологічний огляд.

Методи обстеження включали наступні моменти:

– взяття мазків з цервікального каналу і піхви на бактеріологічне мікроскопічне дослідження, грибкову флору (фарбуванням по Граму);

- посіву на флору і чутливість до антибактеріальних препаратів.

Для вибірки, обліку та внесення основних даних була сформована спеціальна анкета, що представляє собою спрощений варіант амбулаторної картки, куди вносилися дані на пацієнтку при кожному відвідуванні гінекологічного кабінету.

Основну інформацію збирали при первинному прийомі; необхідні дані для дослідження фіксували в карті і під час наступних відвідувань їх додатково заносили.

В анкеті враховували: вік, соціальні дані, антропометричні характеристики, анамнез гінекологічних захворювань, соматичну патологію. Ці показники ми розцінювали як потенційні діагностичні ознаки.

До анкети вносили наступні параметри:

1. прізвище, ім'я, по батькові;
2. вік;
3. номер амбулаторної картки;
4. соціальний статус;
5. адреса місця проживання, телефон;
6. місце роботи;
7. скарги;
8. дані, отримані при зборі анамнезу життя і захворювання;
9. дані об'єктивного обстеження загального і місцевого статусу;
10. дані лабораторних методів дослідження.

Прізвище, ім'я, по батькові, вік та номер амбулаторної карти фіксували для подальшого перебування анкети при необхідності повторного відвідування пацієнтки.

Соціальний статус, адресу місця проживання, телефон, місце роботи використовували для постійного підтримання зв'язку з жінкою і контролю якості лікування.

Скарги, що пред'являються при опитуванні пацієнток, вносили до карти.

Заносили такі дані, що найчастіше зустрічаються і характерні при КВВ і БВ.

Ми враховували наступні скарги:

- відокремлюване (є, немає);
- колір білей (білий, сірий, жовтуватий, молочний);
- консистенція виділень (пінисті, рідкі, густі, творожисті, з наявністю грудочок);
- запах (кислий, рибний, відсутня);
- свербіж (є, немає);
- печіння (є, немає);
- дискомфорт (є, немає);
- болючість при сечовипусканні (є, немає);
- болючість при статевих контактах (є, немає).

В анкеті фіксували основні дані, отримані при зборі анамнезу життя і захворювання, важливі для нашого дослідження. Проводили опитування жінок щодо перенесених захворювань, алергічні реакції, хірургічні втручання, прийом лікарських препаратів.

З анамнезу життя до карти вносили інформацію щодо перенесених екстрагенітальних захворювань (так, ні). Уточнювали дані за різними нозологіями:

- дитячі захворювання (вітряна віспа, корова краснуха, коклюш);
- захворювання дихальної системи (ГРЗ, ГРВІ, хронічний бронхіт, хронічний тонзиліт);
- захворювання серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, вроджені вади серця, стенокардія напруги);
- захворювання шлунково-кишкового тракту (дискінезія жовчовивідних шляхів, хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, хронічний коліт);
- захворювання сечостатевої системи (хронічний цистит, хронічний пієлонефрит, МКХ);

- захворювання ендокринної системи (цукровий діабет, гіпертиреоз, гіпотиреоз).

Інші захворювання не вносили, оскільки ті досить рідко зустрічалися і не мали великого значення для проведеного нами дослідження.

До анкети вносили такі дані:

- оперативні втручання;
- туберкульоз;
- гепатити;
- гемотрансфузії;
- травми;
- спадковість;
- алергічні реакції.

При зборі анамнезу захворювання фіксували дані щодо репродуктивної функції пацієнок, перенесених гінекологічних захворюваннях, контрацепції, менструальної функції, статевого життя, появи клінічних проявів і скарг, прийомі лікарських засобів, звернення до гінеколога в лікувальний заклад.

З акушерсько-гінекологічного анамнезу ми оцінювали репродуктивну функцію жінок (кількість пологів, абортів, викиднів, завмерлих вагітностей).

З перенесених гінекологічних захворювань фіксували ерозію шийки матки (так, ні), цервіцит (так, ні), вульвовагініт (ВВ) (так, ні), міому матки (так, ні), кісти яєчників (так, ні), гінекологічні операції (так, ні).

ІПСШ: хламідіоз (так, ні), уреаплазмоз (так, ні), мікоплазмоз (так, ні), гарднерельоз (так, ні), наявність вірусних інфекцій (так, ні).

Застосування методів контрацепції також враховували при дослідженні: гормональна контрацепція (так, ні), наявність внут-

рішньоматкового контрацептиву (ВМК) (так, ні), бар'єрний метод (так, ні), хімічні сперміциди (так, ні), інші методи (так, ні).

Менструальну функцію пацієнок оцінювали за кількома показниками:

- Становлення менархе:
 - до 13 років;
 - 13-15 років;
 - після 15 років.
- Тривалість менструації:
 - 2-4 дня;
 - 4-6 днів;
 - понад 6 днів.
- Менструальний цикл (МЦ):
 - 21-28 днів;
 - 28-35 днів;
 - більше 35 днів.
- Регулярність (так, ні).
- Хворобливість (так, ні).
- Кількість менструальних виділень (рясні, помірні, незначні).

У графі статеве життя вказували вік початку сексуального життя пацієнтки. Фіксували в анкеті також дані щодо кількості статевих партнерів і прийомі лікарських засобів (гормональні, антибактеріальні, антимікотичні, інші).

До анкети вносили інформацію щодо часу появи перших скарг, клінічних проявів та звернення до гінекологічного кабінету медичної установи (до 24 годин з початку захворювання, 1-7 діб, більше 7 днів).

З методів об'єктивного обстеження при КВВ і БВ проводили:

- огляд зовнішніх статевих органів пацієнтки на кріслі;
- гіперемія (є, немає);

- набряк (є, немає).

Огляд піхви і шийки матки в гінекологічних дзеркалах:

- гіперемія слизових оболонок (є, немає);

- набряк слизових оболонок (є, немає);

- шийка матки (чиста, ерозована);

- виділення (є, немає);

- колір білей (білий, сірий, жовтуватий, молочний);

- консистенція виділень (пінисті, рідкі, густі, творожисті, з наявністю грудочок);

- запах (кислий, рибний, відсутній).

Бімануальний огляд:

- розмір матки (збільшена, не збільшена), рухливість (є, немає), щільність (щільна, м'яка), розміри придатків (збільшені, не збільшені), хворобливість матки і придатків (болючі, безболісні), склепіння (глибокі, неглибокі);

- визначення кислотності піхви за допомогою експрес-смужок (кисла, нормальна, лужна);

- на тест-смужку наносили вагінальні виділення і порівнювали з індикатором зі спеціальною шкалою;

- амінний тест (позитивний, негативний).

В анкеті фіксували дані, отримані при проведенні лабораторних методів дослідження: мікроскопічного дослідження, бактеріологічне дослідження мазку з визначенням чутливості до препаратів, ПЛР-дослідження, визначення вмісту цитокінів і молекул адгезії в сироватці крові.

З мікроскопічного дослідження вагінального вмісту в карту вносили інформацію:

- кількість лейкоцитів (до 20, 20-40, 40-60, 60-80, 80-100, суцільно);

- епітелій плоский (до 20, 20-40, 40-60, 60-80, 80-100, суцільно);
- компоненти флори піхви: палички (так, ні)⁴
- коки (так, ні);
- змішана флора (так, ні);
- диплококи внутрішньоклітинні (так, ні);
- диплококи позаклітинні (так, ні);
- трихомонади (виявлені, не виявлені);
- гриби роду *Candida* (є, немає);
- «ключові клітини» (тобто, немає).

Дослідження мікрофлори піхви полягало у виявленні збудника і визначення його чутливості до антибіотиків / антимікотиків за загальноприйнятими методиками [73]. Для цього виконували мікроскопію мазку, фарбованого за Грамом, бактеріологічний метод діагностики. Забір матеріалу проводили одноразовим гінекологічним шпателем з заднього склепіння піхви, цервікального каналу (ЦК) та уретри на предметне скло і в пробірки з живильним середовищем. При мікроскопії мазку на предметному склі присвоювали літери, де: «U» позначалася локалізація уретри, «С» – шийки матки, «V» – піхви. Даний матеріал висушувався і прямував до лабораторії. Лікарі-лаборанти проводили фарбування мазків за Грамом, а далі – дослідження під мікроскопом. Клітини і бактерії зафарбовуються в різні відтінки і можна визначити мікробіоценоз з уретри, піхви і ЦК шийки матки.

Результати дослідження фіксували на спеціальних бланках. Інтерпретацію мазків проводили в гінекологічному кабінеті.

Розшифровка мазку на флору.

Плоский епітелій – це шар клітин, який вистилає піхву і шийку матки. У здорової жінки епітелій повинен бути присутнім і не перевищувати 15 одиниць в полі зору. Перевищення норми показника

свідчить про запальний процесі або недавно перенесену інфекцію. Якщо ж епітелій відсутній, то є підстави припустити нестачу естрогенів. Відсутність плоского епітелію в мазку свідчить про атрофію епітеліальних клітин. При зміні структури клітин можна запідозрити розвиток патологічного процесу (пухлини).

Лейкоцити мазку – норма до 15 одиниць в полі зору. Вони виконують бар'єрну функцію, перешкоджаючи потраплянню інфекції в тканини і органи жінки. Підвищення лейкоцитів в мазку спостерігаються при запальному процесі в органах малого таза (ВВ, цервіцит, сальпінгоофорит). Чим більше кількість лейкоцитів в мазку, тим сильніше патологічний процес.

Паличкова флора в мазку представляє нормальну мікрофлору піхви. Їх має бути до 95% в мікробіоти піхви. Завдяки наявності паличок Дедерлейна зберігається нормальна кислотність в піхві.

Кокова флора присутня в піхві постійно, але при перевищенні норми провокує розвиток запального процесу. Присутність грампозитивних бактерій (стрептококів, стафілококів) в невеликій кількості допускається. Грамнегативні коки є збудниками багатьох захворювань. Гонококи є збудниками гонореї.

«Ключові» клітини – це клітини плоского епітелію, навколо яких прикріплені різні бактерії. Вони майже завжди свідчать про ВВ, але можуть з'являтися при онкологічних захворюваннях, ерозивних процесах слизової оболонки.

Виявлення грибка в мазку ознака КВВ. При безсимптомному перебігу КВВ дріжджові гриби можуть виявлятися у вигляді спор.

Трихомонади в свіжому мазку видно краще, ніж в забарвленому мазку, так як вони рухливі і можна відрізнити сумнівні форми від клітин епітелію. У нормі їх не повинно бути. Трихомонади відносяться до ІПСШ [73].

При мікроскопічному дослідженні мазку з піхви, уретри і ЦК шийки матки неможливо виявити такі інфекції, як хламідії, мікоплазми, уреоплазми, віруси тощо. Їх розміри дуже малі і для їх діагностики застосовують спеціальні методи (мазок ПЛР, ІФА-діагностика).

Техніка фарбування мазків за Грамом для виявлення бактеріальної флори:

1. На першому етапі фіксований мазок фарбується генціаном фіолетовим протягом 1-2 хвилин. Грампозитивні і грамнегативні бактерії забарвлюються в синій колір.

2. На другому етапі мазок обробляється барвником з йодним реагентом протягом одної хвилини. Грампозитивні і грамнегативні бактерії залишаються синього кольору.

3. На третьому етапі мазок знебарвлюється спиртом протягом 20 секунд, а потім промивається водою протягом одної хвилини. Грампозитивні бактерії залишаються синіми, а грамнегативні бактерії стають безбарвними.

4. На четвертому етапі мазок обробляють барвником Safranin або водним фуксином протягом 1-2 хвилин. Грампозитивні бактерії залишаються синіми, а грамнегативні бактерії фарбуються в червоний колір.

Результати: бактерії синього кольору – грампозитивні.

Грамнегативні бактерії пофарбовані в рожево-червоний колір. Контролем якості фарбування мазку є синьо-фіолетовий колір ядер лейкоцитів і епітеліальних клітин.

Мікроскопічне дослідження вагінального вмісту дозволяє виявити збудника інфекції, але неможливо з'ясувати їх чутливість до лікарських засобів. Це можна вирішити проведенням культурального методу дослідження. Чутливість до антибіотиків мікроорганізмів

визначали диско-дифузійним методом з використанням дисків з антибіотиками [73]. На поверхню живильного середовища в чашці Петрі наносили бактеріальну суспензію спеціальної щільності, потім поміщали диск, що містить антибіотик або антимікотик. Дифузія лікарського засобу в агар призводить до виникнення зони пригнічення росту мікрофлори навколо дисків. Результат оцінювали шляхом виміру діаметра поверхні навколо диска в міліметрах, після знаходження чашок з живильним середовищем в термостаті при температурі 35-37° С протягом 12 годин. На підставі отриманих кількісних даних мікроорганізми поділяють на: чутливі, помірно-резистентні та резистентні. Мікробіологічна інтерпретація заснована на значенні концентрацій лікарського препарату, що пригнічує життєдіяльність бактерій.

Бактеріологічний метод дозволяє визначити не тільки морфологічні особливості мікробіоти вагінального одержимого, але і провести аналіз інформації про вид збудника і чутливості його до антибіотиків або антимікотиків [73].

Для визначення концентрації цитокінів та молекул адгезії в сироватці крові використовували загальноприйнятну методику [78].

Проводили забір венозної крові пацієнта і в сироватці крові виявляли рівні інтерлейкіну (ІЛ): ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлини (ФНП) – ФНП- α , ІСАМ-1 – міжклітинні молекули адгезії (ІСАМ-1) і молекули адгезії судинних стінок (VСАМ-1) за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). В його основі було виявлення комплексу, що має кілька шарів. Зовнішній шар було представлено індикаторним ферментом, а внутрішній шар – обумовленою речовиною. Дослідження проводили в спеціальних лунках, виготовлених з полістиролу. На дно лунки наносили невелику кількість первинних

антитіл, другим шаром – досліджувану пробу, третім шаром – вторинні антитіла, а четвертим шаром – фермент пероксидази. При введенні кожного реагенту, якщо залишалися білки, що не брали участі в реакції, то їх відмивали спеціальними розчинами. Ферментативну реакцію проводили на останньому етапі. Для цього застосовували о-фенілендіамін та перекис водню. Інтенсивність забарвлення була прямо пропорційна концентрації цитокінів [78].

При проведенні медичних досліджень дуже часто доводиться проводити аналіз випадків до і після лікування, щоб оцінити ефективність нових медичних технологій, порівняти результати різних методик і розроблених комплексів. Складність виконання поставлених завдань ускладнюється за рахунок величезної кількості вихідного матеріалу даних, отриманих результатів, багатofакторного характеру дослідження і відсутністю чіткої градації для оцінки отриманого результату в конкретних випадках.

Спосіб багатofакторного аналізу, яким ми користувалися в дослідженні, передбачає застосування алгебраїчної моделі конструктивної логіки (АМКЛ). Вона успішно використовується в медичних і біологічних науках протягом багатьох років для досліджень з наявністю великої кількості різних факторів [74].

Для виконання способу багатofакторного аналізу застосовується алгоритм узагальненої оцінки показників охорони здоров'я. У нашому дослідженні він працював з показниками конкретних випадків, а не зі статистичними значеннями [74].

При проведенні суцільного спостереження ми накопичували достатньо велику кількість випадків, оскільки необхідно було покрити не за один раз різні поєднання всіх можливих значень кожного фактору. Це вимагало великої кількості часу і достатньо зусиль. Існує відомий факт, що при побудові АМКЛ деякі фактори поглинаються і

не беруть участі в результативних складових, а також не завжди можна покрити значення фактору. Таке відбувається при роботі цифрових автоматів. Це змусило нас шукати можливості для оптимізації процесу при накопиченні вихідних даних при суцільному спостереженні. Ми пропонуємо спосіб порівняльного багатofакторного аналізу, що передбачає два етапи в процесі накопичення масиву інформації.

Спочатку збирається певна кількість випадків з різними даними. Вони аналізуються, оцінюються і до цього масиву відбувається добір конкретних випадків на другому етапі дослідження, що проводиться.

На першому етапі зібрані дані оцінюються в кількісному співвідношенні. За певним значенням кожного фактору вимірювалася їх кількість. При необхідності значення розбивалися на діапазони, якщо показники були безперервного характеру. Були і значення факторів, показник яких дорівнював одиниці або нулю. За допомогою АМКЛ можна оцінити достовірність даних. Якщо вона висока, то краще застосовувати класичний варіант АМКЛ. При появі сумнівів в достовірності показників, то можна використовувати модернізований варіант АМКЛ. Спосіб багатofакторного аналізу дозволяє застосовувати різні методи верифікації набраного масиву.

Після того, як отримано певну кількість даних, будується математична модель в двох видах:

1. Пряма модель – цільовими значеннями є випадки після лікування і вони порівнюються з випадками до лікування.

2. Зворотна модель – цільовими значеннями є випадки до лікування, які порівнюються з випадками після лікування.

У кожній АМКЛ визначаються головні підсумкові складові. Виявити їх можна за допомогою спеціальної програми та алгоритмів для виділення головних результуючих складових.

Решта масиву даних повинна накопичуватися з урахуванням факторів, що присутні в головних результуючих складових в двох математичних моделях. Завдяки цьому етапу можна сильно зменшити об'єм роботи щодо збору показників при суцільному спостереженні для способу багатofакторного аналізу. При досягненні результату, коли основні значення певних факторів результуючих складових покриваються декількома випадками, можна завершити збір масиву даних. У дослідження не потрібно вносити підходящі випадки, а слід проводити суцільне спостереження, щоб виключити фальсифікацію отриманого результату.

При завершенні двох етапів збору даних і побудові математичних моделей, ми отримуємо два масиви з рівними кількостями випадків (до і після лікування). У них не буде цільового значення (узагальненого результату порівняння значень факторів з їх значеннями в нормі). Для його визначення ми застосовували різні алгоритми і програму узагальненої оцінки показників охорони здоров'я. У дослідженні використовували показники певних випадків, а не статистичні значення [74].

Програмне забезпечення ми змінювали в частині застосування не абсолютних значень відхилень від нормативних значень, а відносних (різниця повинні розділити на значення в нормі). В кінцевому підсумку отримали результат узагальненої оцінки: негативні значення вказували на поліпшення, а позитивні значення – на погіршення.

АМКЛ багатогранна і дає можливість замість нульового порогу встановити будь-яке негативне значення, якщо цього потребує дослідження. Підрахунок числа випадків, які перевищують встановлений поріг досягнення значень і не досягають його окремо для різних випадків до і після лікування, здійснюють за узагальненим показником. В кінцевому підсумку, ми отримали чотири значення і

сформували таблицю спряженості. Застосовуючи різні критерії спряженості, такі як співвідношення шансів, коефіцієнт асоціації, хі-квадрат, проводилася оцінка достовірності відмінності до і після лікування за їх більшої частоти.

Ми також оцінювали обмеження запропонованого розробленого комплексу лікування. Будували АМКЛ на даних після лікування. Використовували негативні показники узагальненої оцінки в якості цільових значень. Ми прагнули, щоб цільові значення були менше за нецільові в два і більше разів.

При недотриманні цих умов, необхідно використовувати показники з негативними значеннями, а не нуль. Потім в АМКЛ виділялися головні підсумкові складові. За діапазоном показників області визначення поєднаних факторів в результуючих складових ми оцінювали перевагу застосування запропонованого нами комплексу для лікування КВВ і БВ в гінекологічній практиці. Чим вище значення результуючої складової, тим більша ймовірність позитивного результату в лікуванні захворювання.

В результаті проведеного дослідження були відзначені особливості запропонованого способу порівняльного багатofакторного аналізу з використанням АМКЛ:

1. Якщо в АМКЛ, побудованої на пробній кількості даних, відзначається залежність від одного фактору, то потрібно для визначення інших різноманітних факторів прибрати виявлений фактор і застосувати математичну модель без нього.

2. Значення результуючих складових математичної моделі, побудованої на пробній кількості даних, можна використовувати для виявлення коефіцієнта важливості факторів (постійної величини або функціональної залежності) в узагальненій оцінці цільового значення фактору в залежності від обраного алгоритму.

Якщо в АМКЛ, побудованій на пробній кількості даних, значення результируючих складових виявилися невеликими, то необхідно збільшувати накопичений обсяг даних. Якщо це не допомагає для отримання результируючих складових великих потужностей, то необхідно відмовитися від цього способу багатofакторного аналізу, так як величезна кількість результируючих складових з невеликою потужністю вимагає великого збільшення масиву значень, щоб покрити в кілька разів всі поєднання кожного значення різних факторів. Виключається двоетапність пропонованого нами способу багатofакторного аналізу. В практичній діяльності проведене дослідження не завжди дає змогу збирати інформацію протягом багатьох років через його унікальності.

Автор виражає подяку зав. кафедрою медичної інформатики НМАПО імені П.Л. Шупика професору Мінцеру О.П. за допомогу при проведенні статичних методів дослідження.

Отримані результати у даному розділі були викладені у наступних публікаціях:

1. Пандей С. А. Особливості контрацепції у жінок із бактеріальним вагінозом. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2020. Вип. 36. С. 47–51.

2. Пандей С. А. Сучасні аспекти діагностики та лікування дисбактеріоза піхви різного генезу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2020. Вип. 37. С. 87–94.

4. Pandei S., Ledin D., Lubkovska O. Vulvovaginal candidiasis in combination with bacterial vaginosis in women of reproductive age: features of pathogenesis and treatment. *EUREKA. Health Sciences*. 2021. No. 1. P. 12–18. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)

5. Пандей С. А. Профілактика непланованої вагітності у жінок із бактеріальним вагінозом. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон)*. 2019. Вип. 36. С. 115.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Клінічні та діагностичні особливості кандидозного вувльовагініту і бактеріального вагінозу

Отримані нами результати свідчать, що у всіх 150 хворих діагноз виставлявся на підставі даних анамнезу, даних клінічних ознак обстеження, результатах лабораторних методів дослідження. При зборі анамнезу було виявлено, що у виникненні ЗЗОМТ велику роль відіграють провокуючі (соціальні і поведінкові) чинники, що призводять до зниження імунітету. В результаті організм людини стає більш схильний до інфекцій і до їх поширення. До соціальних чинників ми відносили низький рівень життя (погані умови мешкання, недостатнє харчування), наркоманію, алкоголізм, куріння, стрес [41, 131].

До поведінкових чинників ми відносили проституцію, оральні і анальні контакти, ранній початок статевого життя, високу частоту статевих контактів [105, 142]. При зборі анамнезу одні хворі відзначали початок захворювання без конкретної причини, а інші пов'язували із запальними захворюваннями різних органів і систем, переохолодженням, стресовими ситуаціями. Частота захворювань, що виявляються раніше, передаваних статевим шляхом, коливалась від 10,0% до 70,0%. Серед досліджуваних жінок методом ПЛР в анамнезі були виявлені: – хламідіоз в 9 (6,0%) хворих; – уреоплазмоз в 7 (4,7%); – мікоплазмоз в 8 (5,3%); – кандидоз в 82 (54,7%). Необхідно відзначити, що лише 33,3% обстежених хворих звернулися в перші 24 години від початку захворювання, останні 66,7% зверталися через 24 години і більш (рис.3.1).

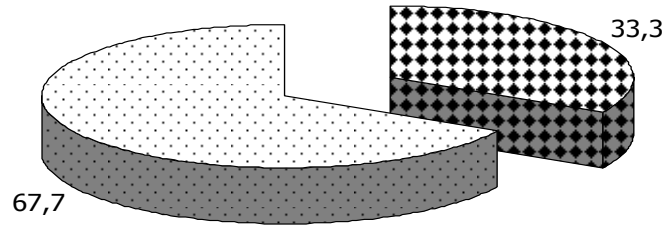


Рис. 3.1. Частота звернення у перші 24 години від початку захворювання (%).

До звернення в гінекологічний кабінет 50,0% хворих пройшли курс лікування в умовах жіночої консультації, 3,3% – в приватному медичному центрі, 10,0% намагалися лікуватися самостійно і лише 36,7% не отримували лікування (рис. 3.2).

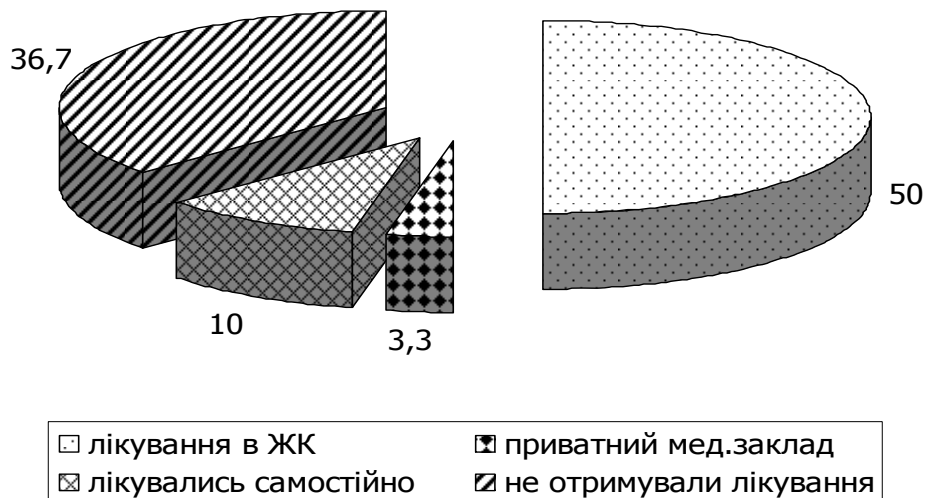


Рис. 3.2. Тактика лікування в анамнезі (%).

Частина хворих раніше спостерігалася у лікарів інших спеціальностей з приводу екстрагенітальних захворювань. Хворі мали в анамнезі екстрагенітальну патологію (рис. 3.3) – дитячі інфекції (вітряна віспа, корова краснуха) – 100% – запальні захворювання органів дихання – 6,7% – запальні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – 13,3% – захворювання кровеносної системи – 3,3% – запальні захворювання сечостатевої системи – 10,0% – захворювання ендокринної системи – 10,0%.

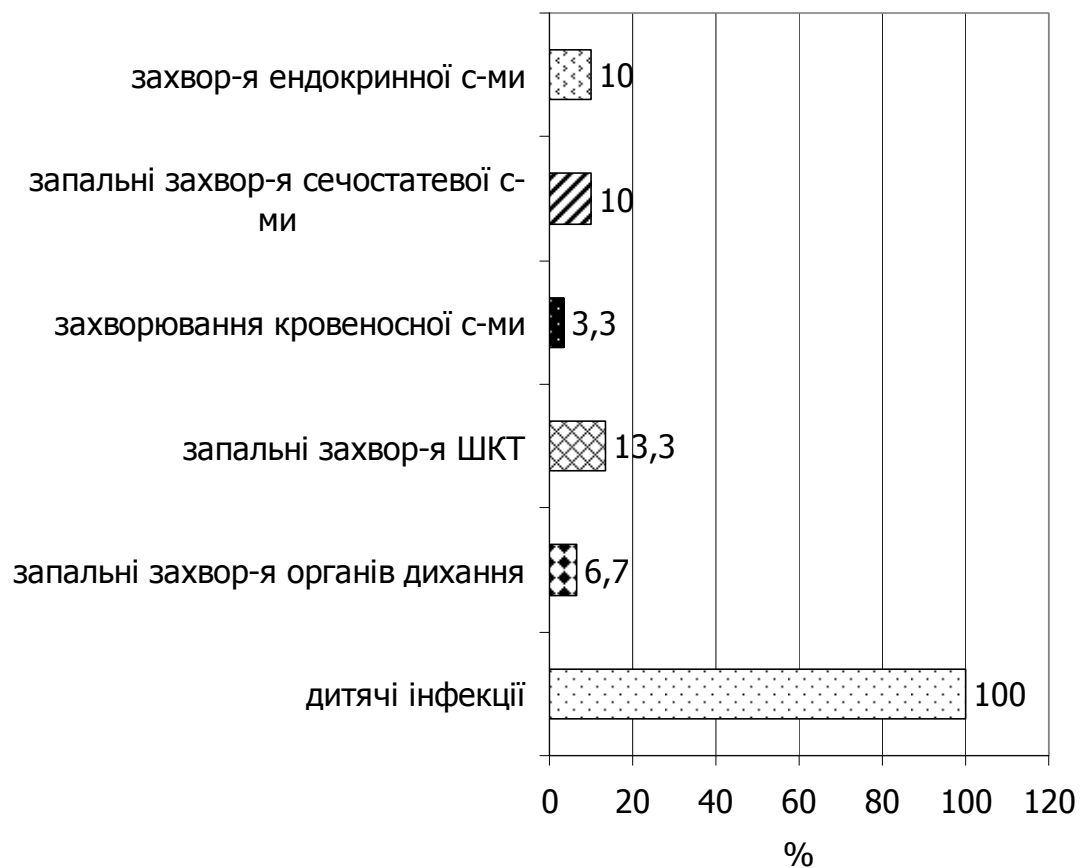


Рис. 3.3. Супутня екстрагенітальна патологія (%).

В обстежених жінок мала місце і супутня патологія органів малого таза (рис. 3.4).

По убуванню захворювання розподілилися так: – патологія шийки матки – 13,3% – лейоміома матки – 6,7% – полікістозні яєчники – 10,0% – ретенційні кісти яєчників – 3,3%

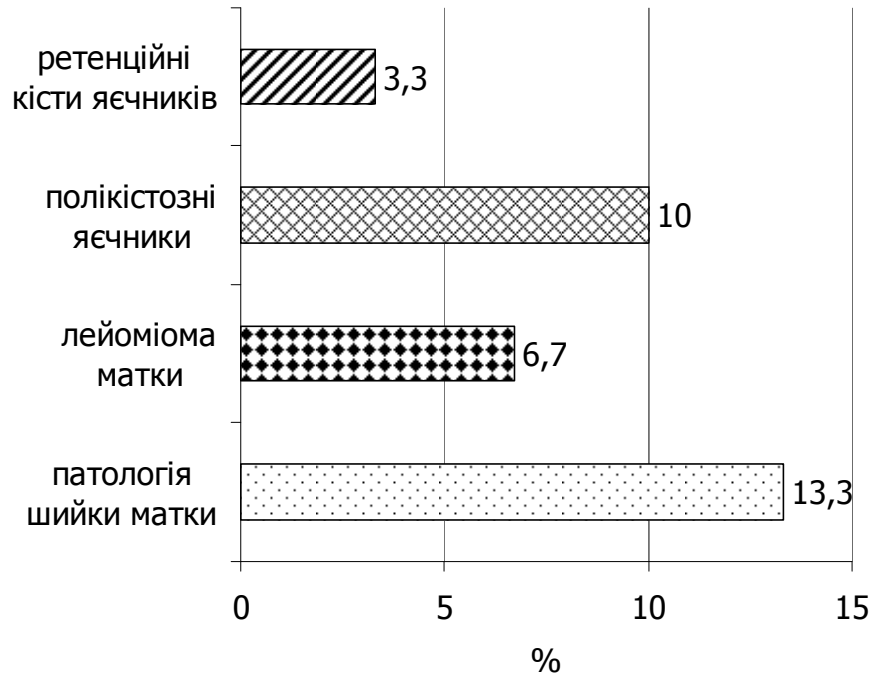


Рис. 3.4. Супутня патологія органів малого таза (%).

Сезонності захворюваності ЗЗОМТ серед обстежених хворих не просліджували. Спостерігалася залежність від МЦ. У досліджуваних групах в 73,3% виявлення перших симптомів КВВ і БВ фіксували на 22-28 днів МЦ. При гінекологічному огляді: гіперемія, набряк вульви, слизових оболонок піхви, сливковоподібне відокремлюване з наявністю сирнистих грудочок [33, 153].

При дослідженні впливу препарату міконазолу у поєднанні з метронідазолом інтравагінально в 1 групі ми отримали наступні результати: що поводяться з однаковими скаргами і клінічними проявами КВВ і БВ, були анкетовані і обстежені. Вік досліджуваних від 21 до 40 років (рис. 3.5). Так, більшість – 96 (64,0%) склали жінки у віці від 21 до 29 років. Антропометричні характеристики були наступні: зріст 155-180 см і вага 50-80 кг. При гінекологічному огляді: гіперемія, набряк вульви, слизових оболонок піхви, сливкоподібні, піняві виділення з наявністю сирнистих грудочок, свербіж. При мікроскопічному дослідженні у всіх виявлено грибкову інфекцію і «ключові» клітини.

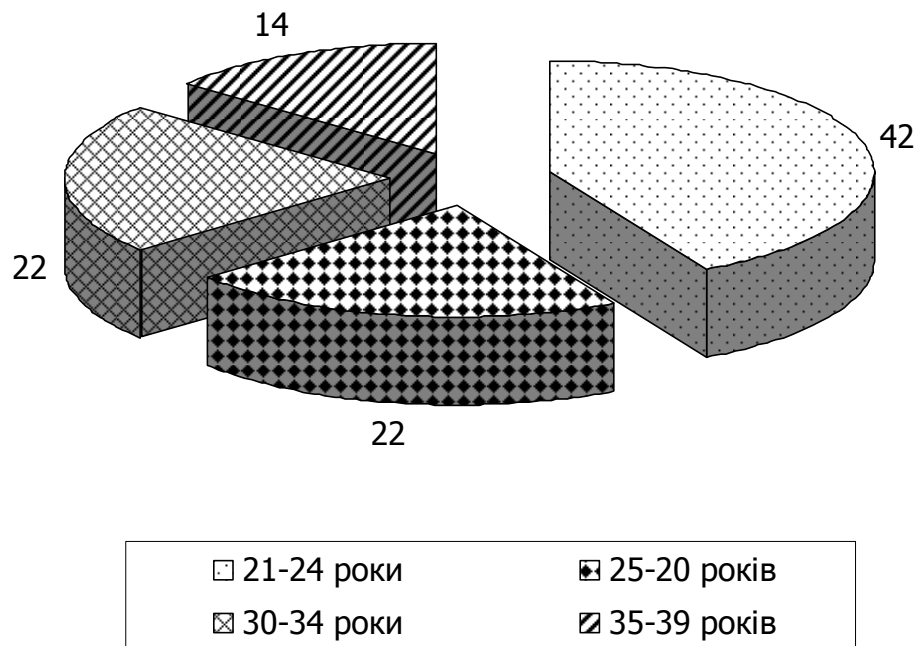


Рис. 3.5. Структура віку досліджуваних групи 1 (%).

Для вивчення частоти і структури ЗЗОМТ був відібраний первинний матеріал в ЖК, яким служили 700 амбулаторних карт. У всіх випадках була клінічна картина місцевого запалення. Мікрофлора вагінального секрету була змішаною у кожної другої жінки (50,0%), що звернулася до гінекологічного кабінету. Переважали неідентифіковані коки в 42,7% і гриби роду *Candida* – в 34,2%. У структурі ЗЗОМТ жінок репродуктивного віку, що відвідували ЖК, частота вульвовагінітів (ВВ) складає 55-75%, ВВ – 45-65%, вульвовагінального кандидозу (ВВК) – 25-35%.

В 75,0 % жінок репродуктивного віку зареєстрований один епізод гострого ВВК, 50,0% відзначають 2 і більше рецидивів захворювання, рецидивуючий перебіг ВВК зустрічається в 10,0% жінок. У ЖК за останнє десятиліття частота виділення дріжджових грибів роду *Candida* з піхви жінок репродуктивного віку збільшилася з 3-5% до 15-20% [62, 162]. До досліджуваної групи увійшли 150 жінок,

де домінуючий збудник *Candida albicans*, non-*albicans*, з однаковими клінічними проявами ВВК у поєднанні з БВ (гіперемія, набряк і патологічні виділення), що склало 24,0% від всіх жінок з неспецифічними ЗЗОМТ.

У більшості жінок етіологічний чинник був змішаним. Це ускладнило перебіг запального захворювання (рис. 3.6).

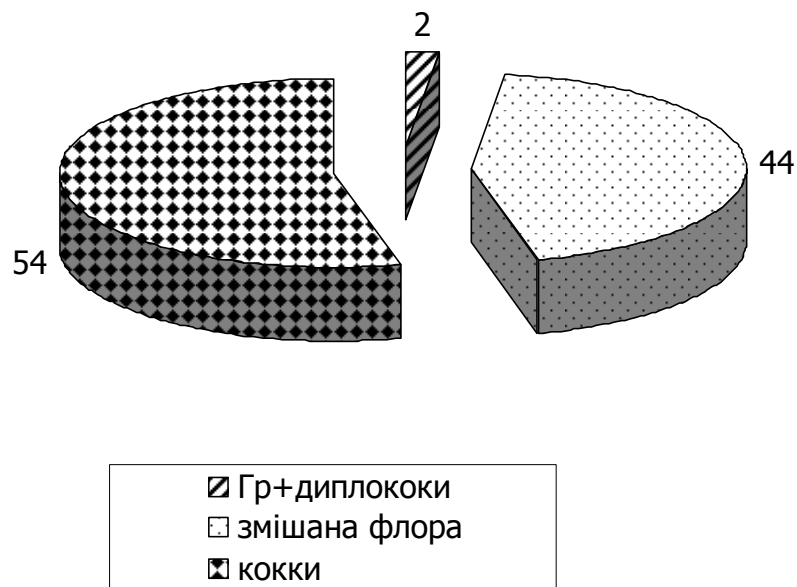


Рис. 3.6. Флора вагінального секрету у групі 1 (%).

Як свідчать дані рис. 3.7, провідним діагнозом до лікування був кольпіт (50,0%) в порівнянні із ВВ (24,0%); вульвітом (14,0%) та цервіцитом (12,0%).

У першій досліджуваній групі у 50 жінок при мікроскопічному дослідженні виявлено грибову інфекцію у поєднанні з «ключовими» клітинами. Застосовуючи інтравагінально протимікробний комбінований препарат на 3-й день лікування, отримали ефективність у 23 жінок (46,0%), в 54,0% (27 жінок) – зберігалися мізерні білі, гіперемія і набряк вульви. На 7-й день ефект був в 82,0% (41 жінка) – зникли гіперемія, набряклість вульви і слизової оболонки піхви,

змінилася кількість і якість виділень. На 10-й день лікування ефект був в 86,0% (43 жінки), а на 14-й день лікування в даній групі клінічний ефект був в 90,0% (45 жінок) (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

**Динаміка клінічної симптоматики при лікуванні в 1 групі
(%)**

Показник	3-й день	7-й день	10 й день	14-й день	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Гіперемія	24,0	16,0	4,0	-	-	-	-
Набряк	44,0	18,0	10,0	2,0	4,0	2,0	4,0
Відокремлюване	64,0	40,0	12,0	8,0	4,0	2,0	4,0
pH піхви	50,0	42,0	16,0	10,0	4,0	2,0	4,0
Лейкоцити	66,0	56,0	18,0	12,0	4,0	2,0	4,0
«Ключові» клітини	52,0	16,0	12,0	8,0	4,0	2,0	4,0
Кандидоз	56,0	20,0	12,0	8,0	4,0	2,0	4,0

На підставі отриманих результатів дійшли висновку, що, застосовуючи міконазол з метронідазолом, ми мали 6,0% рецидивів ВВК у поєднанні з БВ через 1 місяць, 4,0% – через 3 місяці і 6,0% – через 6 місяців.

При вивченні вмісту цитокінів і молекул адгезії виявлено достовірні зміни показників, що вивчаються, після лікування (табл.3.2). Особливо наочно про це свідчить достовірне зменшення порівнянно із показниками до лікування ФНП- α ($p < 0,05$); ІЛ-4 ($p < 0,05$); ІЛ-6 ($p < 0,05$); ІЛ-8 ($p < 0,05$); ICAM ($p < 0,05$) та VCAM ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2

**Вміст цитокінів та молекул адгезії у сироватці крові пацієнток
групи 1 (M±m)**

Показник	Група обстежених пацієнток		
	Контрольна, n=50	1 до лікування, n=50	1 після лікування, n=50
ФНП-α (пг/мл)	51,3±4,4	79,9±1,4*	68,8±4,1#
ІЛ-4 (пг/мл)	224,5±9,2	259,5±13,9*	243,2±9,8#
ІЛ-6 (пг/мл)	106,3±8,4	242,5±18,7*	188,5±7,9#
ІЛ-8 (пг/мл)	279,2±11,5	330,5±9,7*	273,8±10,1#
ІСАМ (нг/мл)	5,1±0,2	12,3±1,4*	8,4±0,5#
VCAM (нг/мл)	5,4±0,2	11,8±0,3*	8,9±0,7#

Примітки:

1. * – показники мають достовірні відмінності зі значеннями контрольної групи ($p < 0,001$);
2. #* – показники мають достовірні відмінності зі значеннями до лікування ($p < 0,001$);
3. # – показники мають достовірне значення ($p < 0,05$).

У 2 групі при лікуванні міконазолом з метронідазолом у поєднанні з пробіотиком ми отримали наступні результати: 42,0% булів у віці 19–24 років, 26,0% у віці від 25 до 29 років, 18,0% – 30–34 років і 14,0% у віці 35–40 років.

Тобто, більшість – 66,0% склали жінки у віці від 19 до 29 років (рис. 3.8). Основні антропометричні характеристики: зріст 160–180 см і вага 50–80 кг .

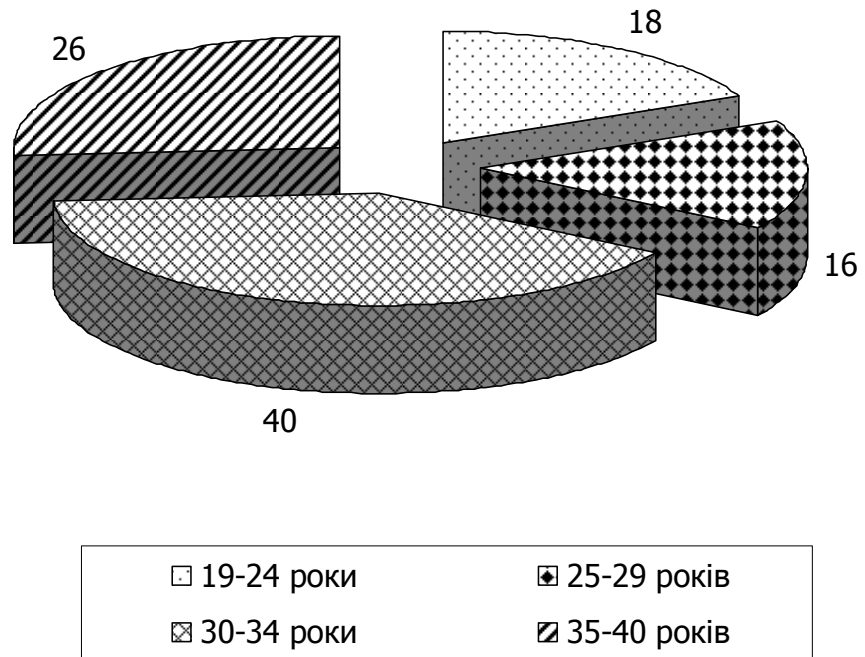


Рис. 3.8. Вік досліджуваних 2 групи (роки).

При оцінці клінічного діагнозу до початку лікування (рис. 3.9) в 52,0% було встановлено кольпіт; в 24,0% – ВВ; в 14,0% – цервіцит та в 10,0% – вульвіт.

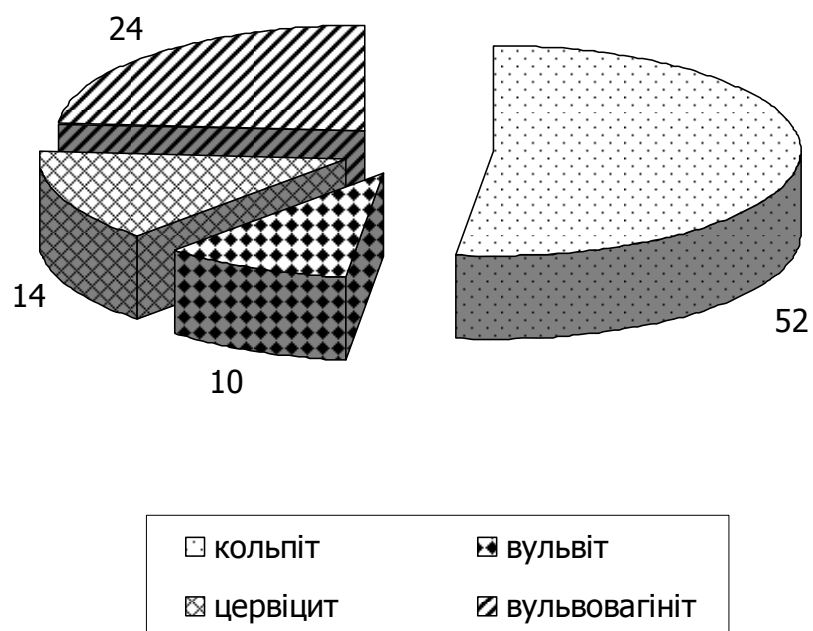


Рис. 3.9. Клінічний діагноз до лікування у групі 2 (%).

При мікроскопічному дослідженні до лікування (рис. 3.10) в 54,0% випадків встановлено грибкову мікст-інфекцію, а в 46,0% – грибкову інфекцію.

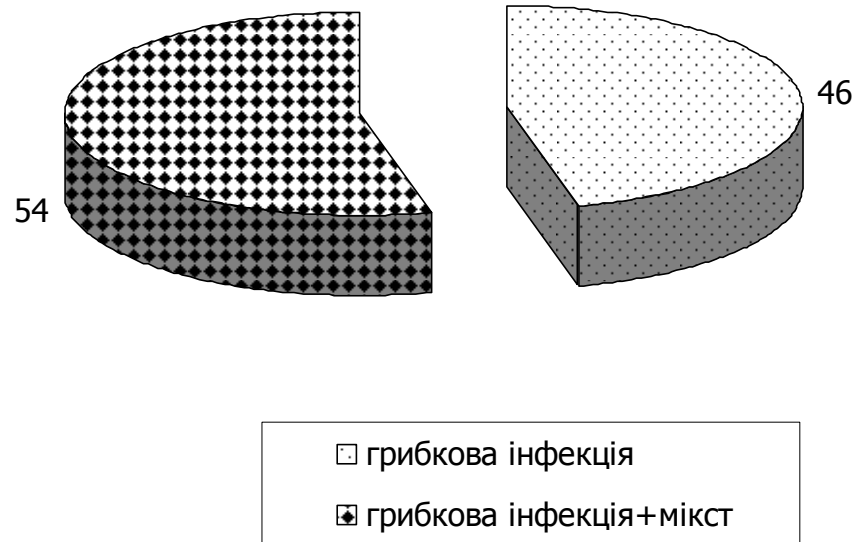


Рис. 3.10. Мікроскопічне дослідження до лікування у 2 групі (%).

У групі 2, застосовуючи протимікробний комбінований засіб інтравагінально 7 днів, а потім пробіотик 10 днів; на 3-й день лікування, отримали ефект у 24 жінок (48,0%), в 52,0% (26 жінок) зберігалися мізерні білі, гіперемія і набряк вульви.

На 7-й день ефект був в 84,0% (42 жінки), зникли гіперемія, набряклість вульви і слизової оболонки піхви, змінилася кількість і якість відокремлюваного.

На 10-й день лікування ефект був в 92,0% (46 жінок): зникли гіперемія, набряклість вульви і слизової оболонки піхви, змінилася кількість і якість відокремлюваного. Виділення стали мізерні, слизово-серозні.

На 14-й день лікування в даній групі клінічний ефект в 94,0% (47 жінок), результат кращий, ніж в 1 групі (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

**Динаміка клінічної симптоматики при лікуванні у групі 2
(%)**

Показник	3-й день	7-й день	10 й день	14-й день	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Гіперемія	28,0	16,0	4,0	-	-	-	-
Набряк	42,0	18,0	2,0	-	-	-	-
Відокремлюване	66,0	44,0	8,0	6,0	2,0	-	-
pH піхви	54,0	46,0	8,0	6,0	2,0	-	-
Лейкоцити	72,0	62,0	12,0	6,0	2,0	-	-
«Ключові» клітини	52,0	16,0	8,0	6,0	2,0	-	-
Кандидоз	52,0	16,0	8,0	6,0	2,0	-	-

Через один місяць після лікування в даній групі рецидив був в однієї жінки (2,0%), де виявлені гіперемія, набряк статевих органів і рясні білі, кисле середовище в піхві. Через 3 і 6 місяців рецидивів не зареєстровано.

Кількість цитокінів і молекул адгезії достовірно і значиміше знижується при поєднаному методі лікування з пробіотиком, чим при монотерапії (таблиця 3.4). В якості підтвердження слід констатувати достовірне зниження наступних показників: ФНП – α ($p < 0,05$); ІЛ-4 ($p < 0,05$); ІЛ-6 ($p < 0,05$); ІЛ-8 ($p < 0,05$); ICAM ($p < 0,05$) та VCAM ($p < 0,05$).

Таблиця 3.4

**Вміст цитокінів та молекул адгезії у сироватці крові пацієнток
групи 2 (M±m)**

Показник	Група обстежених пацієнток		
	Контрольна, n=50	2 до лікування, n=50	2 після лікування, n=50
ФНП-α (пг/мл)	51,3±4,4	78,9±2,1*	52,4±3,8#
ІЛ-4 (пг/мл)	224,5±9,2	259,1±15,9*	220,3±10,2#
ІЛ-6 (пг/мл)	106,3±8,4	239,3±16,9*	104,9±8,1#
ІЛ-8 (пг/мл)	279,2±11,5	326,3±9,1*	269,3±10,2
ІСАМ (нг/мл)	5,1±0,2	12,3±1,4*	8,4±0,3#
VСАМ (нг/мл)	5,4±0,2	11,9±0,2*	6,9±0,2#

Примітки:

1. * – показники мають достовірні відмінності зі значеннями контрольної групи ($p < 0,001$);
2. #* – показники мають достовірні відмінності зі значеннями до лікування ($p < 0,001$);
3. # – показники мають достовірне значення ($p < 0,05$).

Отже, вживання місцевого протимікробного комбінованого препарату у поєднанні з пробіотиком для лікування ВВК і БВ має перевагу перед вживанням монотерапії міконазолом з метронідазолом інтравагінально.

У групі 3 обстежено 50 жінок і їм призначали протимікробний комбінований засіб в поєднанні із мірамістіном.

При оцінці віку жінок (рис. 3.11) нами встановлено, що 18,0% були у віці 19–24 років, 16,0% – у віці 25–29 років, 42,0% – у віці 30–

34 років і 24,0% – у віці 35–40 років. Тобто, більшість – 33 жінки (66,0%) були у віці від 30 до 40 років.

Антропометричні характеристики жінок групи 3 були наступні: зростання 160–180 см і вага 50–80 кг .

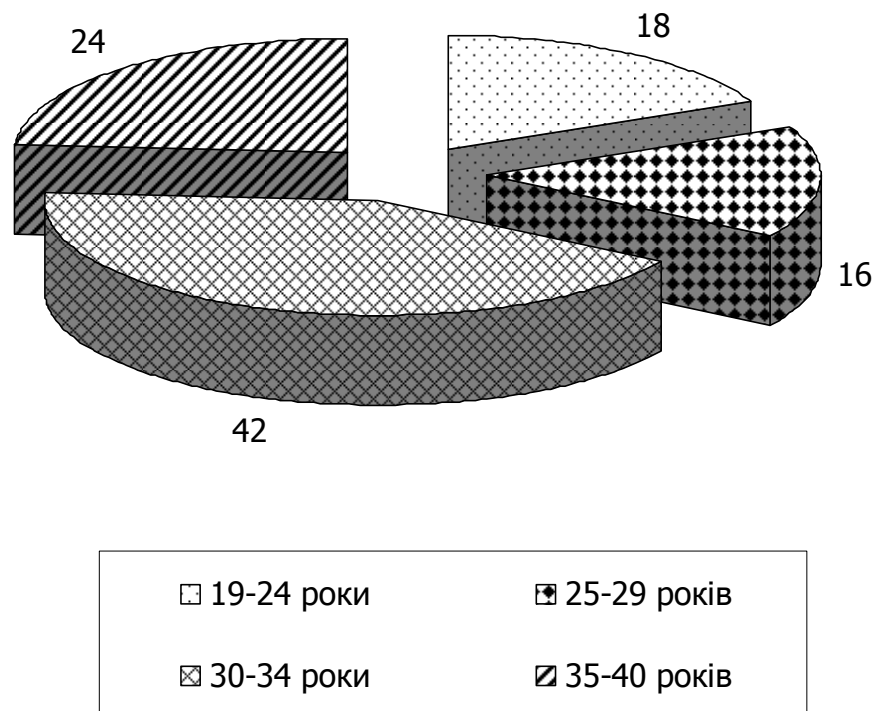


Рис. 3.11. Структура віку жінок 3 групи (%).

Серед різних клінічних діагнозів до лікування (рис. 3.12) частіше за все зустрічався кольпіт (54,0%) в порівнянні із вульвовагінітом (24,0%); цервіцитом (14,0%) та вульвітом (8,0%).

При мікроскопічному дослідженні у всіх хворих групи 3 мазання були три ступеня чистоти. В 46,0% хворих виявлено грибкову інфекцію і в 54,0% – з мікст-інфекцією (рис. 3.13).

Жінкам групи 3 призначали протимікробний комбінований засіб у поєднанні з мірамістіном місцево. Після лікування протягом трьох днів ефективність його склала 46,0% (23 жінки), в 54,0% (27 жінок) зберігалися мізерні виділення, гіперемія, свербіж. На 7-й день ефект був в 86,0% (43 жінки).

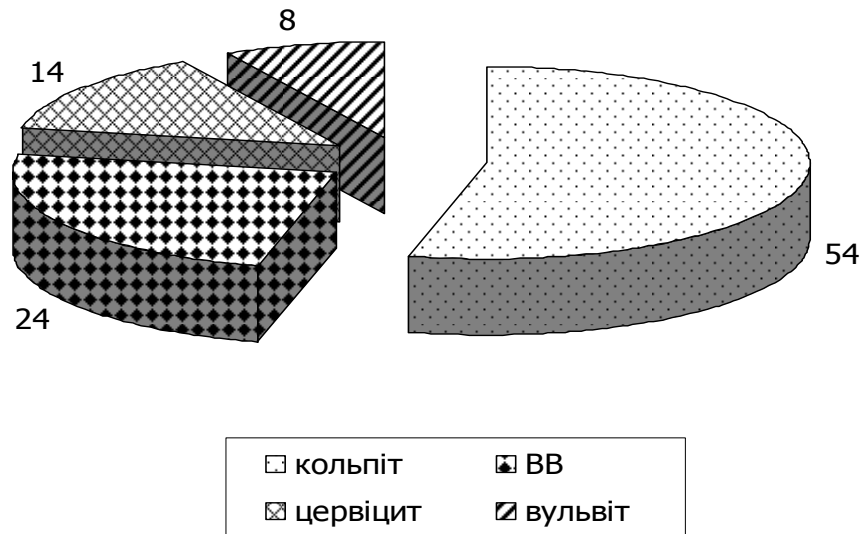


Рис. 3.12. Клінічний діагноз до лікування в жінок групи 3 (%).

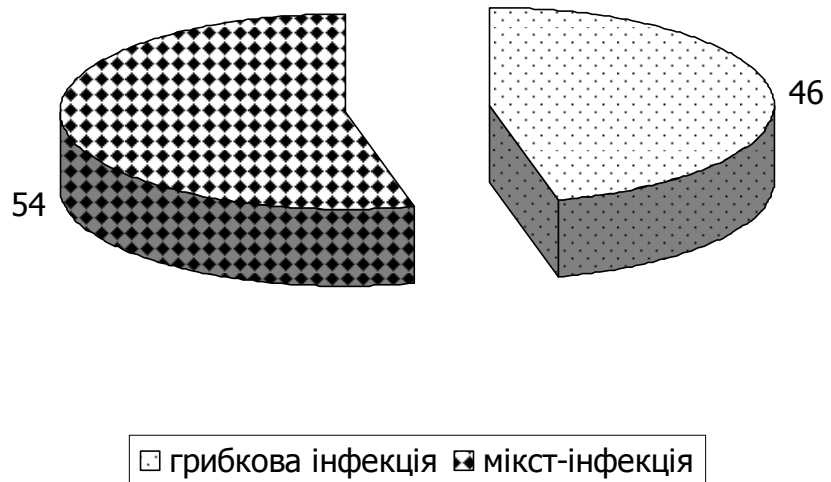


Рис. 3.13. Результати мікроскопічного обстеження жінок групи 3 (%).

При цьому зникли гіперемія, набряклість вульви і слизової оболонки піхви, змінилася кількість і якість відокремлюваного, білі стали мізерні, слизово-серозні. На 10-й і 14-й днів після вживання

удосконаленого нами алгоритму ефективним лікуванням було в 96,0% (48 жінок) (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Динаміка клінічної симптоматики при лікуванні у групі 3 (%)

Показник	3-й день	7-й день	10 й день	14-й день	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Гіперемія	32,0	22,0	-	-	-	-	-
Набряк	42,0	18,0	-	-	-	-	-
Відокремлюване	62,0	46,0	6,0	-	-	-	-
pH піхви	54,0	42,0	4,0	-	-	-	-
Лейкоцити	72,0	62,0	4,0	4,0	-	-	-
«Ключові» клітини	54,0	16,0	4,0	4,0	-	-	-
Кандидоз	54,0	16,0	4,0	4,0	-	-	-

У результаті поєднаного вживання протимікробного комбінованого препарату у поєднанні з мірамістіном після 10 днів лікування немає клінічних ознак ВВ і бактеріального кандидозу, нормальний Ph піхви; через 1, 3 і 6 місяців – рецидивів немає в 100%.

Вміст цитокінів і молекул адгезії в сироватці крові, пролікованих за удосконаленим нами алгоритмом, стає таким же, як у практично здорових жінок (таблиця 3.6).

При ВВК у поєднанні з БВ встановлено підвищену експресію молекул адгезії судинних стінок (VCAM-1) і міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1) на тлі підвищення концентрацій прозапальних цитокінів і ФНП- α , що знайшло відображення в таблиці 3.2; 3.4 і 3.6.

Таблиця 3.6

**Вміст цитокінів та молекул адгезії у сироватці крові при лікуванні
у групі 3 (M±m)**

Показник	Група обстежених пацієнток		
	Контрольна, n=50	3 до лікування, n=50	3 після лікування, n=50
ФНП-α (пг/мл)	51,3±4,4	78,8±1,5*	50,5±2,1#
ІЛ-4 (пг/мл)	224,5±9,2	256,7±14,3*	223,7±9,4#
ІЛ-6 (пг/мл)	106,3±8,4	241,7±18,2*	105,1±3,8#
ІЛ-8 (пг/мл)	279,2±11,5	341,9±7,6*	269,9±0,9
ІСАМ (нг/мл)	5,1±0,2	12,5±0,5*	4,3±0,3
VСАМ (нг/мл)	5,4±0,2	11,9±0,4*	5,2±0,2

Примітки:

1. * – показники мають достовірні відмінності зі значеннями контрольної групи ($p < 0,001$);
2. #* – показники мають достовірні відмінності зі значеннями до лікування ($p < 0,001$);
3. # – показники мають достовірне значення ($p < 0,05$).

Середня концентрація ІСАМ-1 склала $12,3 \pm 0,5$ нг/мл, VСАМ-1 – $11,7 \pm 0,3$ нг/мл. Ці цифри більш ніж в 2 рази перевищують їх вміст у здорових жінок ($5,4 \pm 0,2$).

Отже, показники вмісту ІСАМ-1 і VСАМ-1 можуть служити маркером запального процесу, як загального, так і місцевого у поєднанні з підвищенням концентрації прозапальних цитокінів і ФНП-α.

Достовірно кращі результати динаміки показників вмісту прозапальних цитокінів, ФНО-α, VСАМ-1 і ІСАМ-1 отримані після лікування протимікробного комбінованого засобу і мірамістину (рис. 3.14).

При цьому показники контрольної групи та групи 3 достовірно не відрізняються ($p>0,05$), що підтверджує клінічну ефективність проведеного лікування.

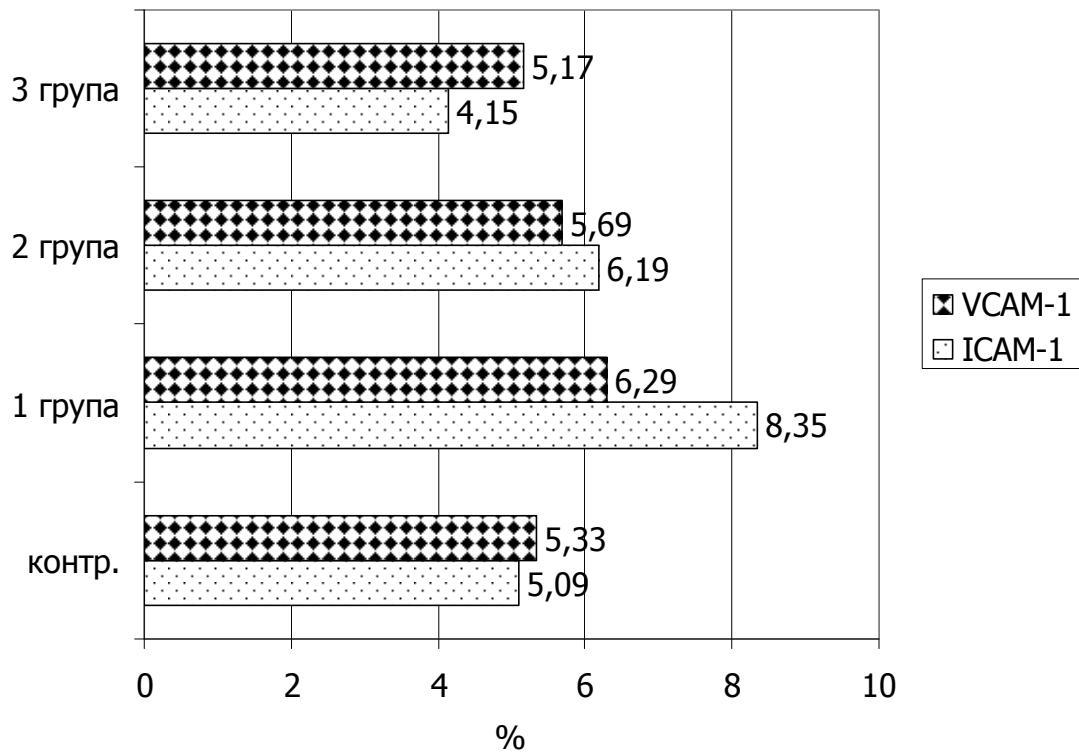


Рис. 3.14. Вміст ICAM і VCAM- при різних видах лікування.

При оцінці порівняльних аспектів ефективності лікування (таблиця 3.7) нами встановлено, що мінімальний ефект виявлений при монотерапії протимікробним комбінованим препаратом. Значно краще результати після поєднаного лікування міконазолом з метронідазолом у поєднанні з пробіотиком місцево. Перевага місцевого лікування протимікробним комбінованим засобом у поєднанні з мірамістіном в тому, що не використовуються дорогі лікарські препарати для відновлення мікробіоценозу піхви, виключаються їх системні ефекти і дія лікарських засобів на слизову оболонку ШКТ, зменшується тривалість лікування. Клінічна ефективність на 3- та 7-му добу практично не відрізнялася, на 10-ту добу вище в групі 3 в порівнянні із 1 вже на 10,0%, що зберігалось й на 14-ту добу.

Таблиця 3.7

Порівняльні аспекти ефективності лікування (%)

Дні обстеження	Група 1, n=50	Група 2, n=50	Група 3, n=50
3-й день	46,0	48,0	46,0
7-й день	80,0	82,0	86,0
10-й день	86,0	90,0	96,0
14-й день	90,0	92,0	98,0

Отже, відновлення біоценозу піхви при ВВК відбувається практично однаково, при поєднаній дії міконазолу і метронідазолом із пробіотиком і удосконаленого нами алгоритму. Однак, поєднане вживання протимікробного комбінованого засобу і мірамістину має кращу клінічну ефективність, меншу тривалість лікування, відсутність рецидивів (таблиця 3.8), велику швидкість відновлення піхви та економічну вигоду.

Таблиця 3.8

Порівняння числа рецидивів (%)

Періоди	1 група n=50	2 група n=50	3 група n=50
Через 1 міс.	6,0	2,0	-
Через 3 міс.	4,0	-	-
Через 6 міс.	8,0	-	-

При цьому, в групі 1 частота рецидивів складає через місяць 6,0%; через 3 міс. – 4,0% та через 6 міс. – 8,0% відповідно. В групі 2 тільки через місяць мав місце 1 випадок рецидивів (2,0%), а в групі 3 рецидиви були відсутні.

Отримані свідчать про клінічну ефективність удосконаленого нами алгоритму, що підтверджується результатами додаткових методів дослідження.

3.2 Алгоритм індивідуального прогнозування ефективності лікування і швидкості відновлення біотопу піхви

Прогнозування вимагає всебічного і детального статистичного аналізу для об'єктивізації і підтверджень достовірності прогнозу, зниження частоти його помилок. Досягнення цієї мети здійснюється шляхом розрахунку наступних показників. У основі аналітичного розрахунку покладений спосіб порівняльного багатofакторного аналізу в медицині з використанням моделі алгебри конструктивної логіки (АМКЛ). Вид спостереження – суцільне, виконане відповідно до розробленого способу в два етапи: – попередній етап (100 випадків), на якому за допомогою АМКЛ були виявлені значимі чинники з недостатнім числом всіх можливих значень, що покривалися (таблиця 3.9).

Таблиця 3.9

Фактори, що аналізуються

Показник	Назва	Значення	Значення в нормі	Коеф. важливості
X2	pH піхви	від 3,8 до 4,4		5
X3	Лейкоцити	1 від 10 до 20 2 від 20 до 30 3 від 30 до 40 4 від 40 до 50 5 від 50 до 60 6 від 60 до 70 7 від 70 до 80 8 від 80 до 90 9 від 90 до 100	1	5

Продовження табл. 3.9

Показник	Назва	Значення	Значення в нормі	Коеф. важливості
X4	Епітелій плоский	1 від 10 до 20 2 від 20 до 30 3 від 30 до 40 4 від 40 до 50 5 від 50 до 60 6 від 60 до 70 7 від 70 до 80 8 від 80 до 90 9 від 90 до 100	1	4
X5	флора паличкова	0 – відсутня флора 1 – поодинокі 2 – помірна 3 – рясна 4 – скрізь	1,2,3,4	5
X6	флора кокова	0 – відсутня флора 1 – поодинокі 2 – помірна 3 – рясна 4 – скрізь	0,1	5
X7	Кандидоз	0 – відсутня флора 1 – поодинокі 2 – помірна 3 – рясна 4 – скрізь	0	4
X8	ключові клітини	0 – відсутня флора 1 – поодинокі 2 – помірна 3 – рясна 4 – скрізь	0	3

Продовження табл. 3.9

Показник	Назва	Значення	Значення в нормі	Коеф. важливості
X9	Слиз	0 – відсутня флора 1 – поодинокі 2 – помірна 3 – рясна 4 – скрізь	0	3
X10	Уреа-мікоплазмена флора	0 – відсутня флора 1 – поодинокі 2 – помірна 3 – рясна 4 – скрізь	0	2
X11	Амінний тест	0 – негативний 1 – позитивний	0	1
X2	IgM	0 – негативний 1 – позитивний	0	1

Подальший додатковий етап з покриттям бракуючих значень (при цьому неможливі поєднання значень чинників не враховувалися). На попередньому етапі суцільного спостереження для аналізу повноти бази даних використовувався класичний варіант АМКЛ, оскільки він володіє помітною інтуїціоністської здатністю. Оцінка бракуючої кількості значень всіх аналізованих чинників здійснювалося засобами Access. Після завершення спостереження накопичена база даних була розбита на два масиви: до лікування ($X1=0$) і після лікування ($X1=1$). Для узагальненої оцінки по відхиленнях від норми була розроблена програма DUm, що реалізовує алгоритм (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10

**Адаптований алгоритм розрахунку узагальненої оцінки
підсумкового значення відхилень від значення всіх факторів
у нормі**

Дія	Пояснення
1. Визначається перелік факторів, що аналізуються	Здійснюється дослідником. Кожний фактор обґрунтовується
2. Визначається коефіцієнт відносної важливості кожного фактору (Q_{in})	Здійснюється дослідником. Рекомендовано експертній шлях, для чого бальна оцінка всіх експертів усереднюється щодо кожного фактору. Цей коефіцієнт визначає відносний внесок кожного показника в узагальнену оцінку
3. Виконується нормування коефіцієнта відносної важливості кожного фактору, для чого для кожного фактора обчислюється значення: $Q_{in} = q/q_i = 1/n$	У підсумку сума всіх коефіцієнтів відносної важливості = 100. У результаті між факторами, що аналізуються, 100 балів розподіляється прямо пропорційно щодо важливості цих факторів
4. Визначаються значення факторів в нормі (P_i)	Допустимим є задача нормативного значення фактору у вигляді інтервалу
5. Визначається реальні значення факторів (P_{ri})	Реальні значення факторів повинні брати в таких самих одиницях виміру, що і значення в нормі

Продовження табл. 3.10

Дія	Пояснення
<p>6. Обирається система алгебраїчної оцінки відхилення реального значення фактору: знаком (+) позначається погіршення порівняно зі значенням в нормі; знаком (-) – поліпшення</p>	<p>Такий вибір зумовлено тим, що збільшення значення фактору в одному випадку може значити погіршення, а в іншому – поліпшення</p>
<p>7. Обчислюється максимальне відхилення кожного фактору від значення в нормі ($P_{\max i}$)</p>	<p>У випадку задачі нормативного значення фактору у вигляді інтервалу максимальне відхилення обчислюється від найбільш близької межі цього інтервалу</p>
<p>8. Визначається рівень відхилення реального значення фактору від максимального значення в нормі як відношення $P_i/P_{ri}/P_{\max}$.</p> <p>До отриманого відхилення підставляється знак алгебраїчної оцінки: знак (+) при відхиленні у бік погіршення і знак (-) – в бік поліпшення</p>	<p>При вводі значення в нормі P_i задається найближча межа інтервалу. Отримане відношення e буде перевищувати одиниці. Тим самим здійснюється нормування всіх факторів</p>

Продовження табл. 3.10

Дія	Пояснення
9. Отримане по п.8 відношення множиться на нормований відносної важливості фактор, n	При цьому зберігається знак (+) або (-), що характеризує погіршення або поліпшення коефіцієнту Q_{in}
10. Отримані значення по п.9 кожного фактору підсумовуються. Отримана сума ділиться на 100 і віднімається з одиниці.	У результаті обчислюється часткове значення K , що менше одиниці при рівні узагальненої оцінки при рівні норми; більше одиниці при рівні узагальненої оцінки більше норми і відповідає нормі при значенні $=1$
11. Рівень досягнення результату (РДР) перетворюється у відсотки при необхідності	Для наочності та зручності узагальнена оцінка K може бути переведена у % по формулі: $РДР=100 \times K$

Вказаний алгоритм дозволяє розрахувати цільове значення у вигляді узагальненої оцінки, необхідне для подальшого багатофакторного аналізу.

Як порогове значення було вибрано значення узагальненої оцінки, дорівнюване 100%. З наведеної таблиці видно, що нульове значення узагальненої оцінки до лікування дозволяє нам не використовувати різні заходи схожості для оцінки достовірності відмінності, такі як відношення шансів, коефіцієнт асоціації, хі-квадрат, довірчі інтервали, аналогічно використовуваних в аналітичній програмі.

Нульове значення до лікування і наявність позитивних ненульових випадків в таблиці зв'язаності без розрахунку заходів схожості вказують на достовірність відмінності.

Отже, аналізований метод лікування в 46,0% випадків призводить до позитивного результату.

Форма введення нормативних показників призначена для введення значень чинників в нормі. Якщо нормативний показник заданий інтервалом, то необхідно вводити найближче до значення чинника інтервальне значення. Форма введення поточних показників дозволяє вводити значення чинників і оцінку алгебри (області введення виділені кольором). Знаком «+» слід відзначати як запис, що свідчить про погіршення, а знак «-» – про поліпшення. Кнопкою «Узагальнена оцінка» можна вивести інформацію про результати узагальненої оцінки по кожному запису. Кнопкою «Введення заголовка» можна ввести назву дослідження, виконавця і порогове значення (за умовчанням задане 100%).

Якщо узагальнена оцінка менше порогового значення, то це свідчить про недосягнення поставленої мети, а при рівному або перевищуючому порогове значення – досягнення мети. При зміні порогового значення можна виводити сімейство результуючих оцінок.

Кнопкою «Кількістю» можна підрахувати загальне число випадків. Розрахунки необхідно виконувати окремо з масивами даних до лікування і після лікування. В результаті кількісної оцінки будуть отримані значення для заповнення таблиці зв'язаності.

З метою виявлення найсильніших чинників дії, а також найбільш значимих поєднаних чинників, що призводять до позитивного результату, була побудована відповідна математична модель.

Для побудови вказаної математичної моделі був використаний модернізований варіант АМКЛ з метою виключення надлишкового

узагальнення (поглинання чинників) і точнішій відповідності реальним даним. Математична модель компактно представлена трьома результуючими складовими, що повністю покривають простір цільових значень. У зв'язку з цим, немає необхідності застосовувати спеціальні методи виявлення головних результуючих складових. Спосіб порівняльного багатофакторного аналізу дозволив істотно скоротити трудомісткий процес суцільного спостереження, комп'ютеризована система дослідження полегшує і прискорює обробку великої кількості матеріалу, дозволяє архівувати і порівнювати отримані результати, скорочує час для діагностики, аналізу і ухвалення рішення.

Метод дозволив виявити найбільш значимі чинники, що впливають на зміни біотопу піхви при кандидозних вульвовагінітах.

Прогнозування швидкості відновлення біотопу піхви проведене по найбільш потужних чинниках: рН піхви, кількість лейкоцитів, клінічна картина. Аналіз математичної моделі показав, що результуючі складові присутні в 48,0% випадках.

Отже, ефективність в математичній моделі доведена і удосконалений нами алгоритм може бути рекомендований для лікування ВВК у поєднанні з БВ. Отримані результати дозволяють нам рекомендувати удосконалений алгоритм для впровадження в практичну охорону здоров'я.

Отримані результати у даному розділі були викладені у наступних публікаціях:

1. Пандей С. А. Роль місцевого імунітету цервікального каналу в розвитку порушень мікробіоценоза статевих шляхів. *Збірник наукових праць спіробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2018. Вип. 31, ч. 3. С. 102–105.

3. Пандей С. А. Вплив змін місцевого імунітету цервікального каналу на розвиток порушень мікробіоценозу статевих шляхів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги»* (30 жовтня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг). 2018. Вип. 31, ч. 3. С. 152.

4. Salmanov A., Suslikova L., Pandei S., Rud V., Kokhanov I., Butska V., Tymchenko A. Healthcare associated deep pelvic tissue infection and other infections of the female reproductive tract in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021. Vol. LXXIV, Issue 3 (Part 1). P. 406–412. *(Здобувачем проведено аналіз клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)*

5. Пандей С. А. Сучасні аспекти діагностики порушень мікробіоценозу статевих шляхів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги»* (21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів). 2019. Вип. 35. С. 167.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Відповідно до поставленої мети дослідження носили поетапний характер.

Спочатку була розроблена методика індивідуального прогнозування з використанням моделі алгебри математичної конструктивної логіки (АМКЛ) [74]. Вид спостереження – суцільне, виконане відповідно до розробленого способу в два етапи: – попередній етап (100 випадків), на якому за допомогою АМКЛ були виявлені значимі чинники з недостатнім числом всіх можливих значень, що покривалися. Подальший додатковий етап з покриттям бракуючих значень (при цьому неможливі поєднання значень чинників не враховувалися).

У подальшому була розроблена спеціальна анкети для вибірки, обліку та внесення основних даних. У ній враховувалися: вік, соціальні дані, антропометричні характеристики, анамнез гінекологічних захворювань, соматична патологія. Надалі, проведена вибірка 150 жінок з однаковими клінічними проявами кандидозного вульвовагініту (КВВ) та бактеріального вагінозу (БВ), які раніше не лікувалися і пред'являли характерні скарги на появу патологічних виділень із статевих шляхів, свербіж вульви, печіння при сечовипусканні. При гінекологічному огляді: гіперемія, набряк вульви, слизових піхви і шийки матки, «творожисті» або водянисті виділення. При обстеженні у всіх випадках виявлена *Candida albicans*, non-*albicans* і «ключові» клітини.

На заключному етапі проведено оцінку отриманого матеріалу і призначення лікування.

На кожну жінку заводилася «Карта клініко-лабораторних досліджень», в яку вносили дані анамнезу, результати обстеження з історії хвороби і амбулаторної картки, відомості про наявність і завершення запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), результати бактеріологічних, мікробіологічних, відомості про тактику ведення і результат лікування [91, 174].

Критерії включення в групи дослідження: жінки з ознаками КВВ та БВ і адекватним методом контрацепції, які пред'являли характерні скарги на появу патологічних виділень зі статевих шляхів, свербіж, печіння вульви; однакові дані огляду: гіперемія і набряк вульви, рясні білі; у всіх виявлено *Candida albicans*, *non-albicans* і «ключові» клітини [73, 184].

Критерії виключення з дослідження: жінки з гострими або хронічними (в стадії загострення) захворюваннями органів малого таза (верхніх відділів), зі специфічними інфекціями, які передаються статевим шляхом (ІПСШ) (гонорея, трихомоніаз тощо), TORCH-інфекціями, з попередньою терапією антимікробними та протигрибковими препаратами протягом 1 місяця до візиту [115, 194].

Для вивчення частоти і структури ЗЗОМТ в жіночих консультаціях було відібрано первинний матеріал, яким служили 700 амбулаторних карт. З них 150 жінок із КВВ та БВ склали основну групу, яким для місцевого лікування було вибрано протимікробний комбінований засіб – вагінальні свічки, що містять міконазол і метронідазол.

Для вивчення мікробіоти піхви обрані 150 жінок з однаковою клінічною картиною КВВ, виявленої у вагінальних мазках *Candida albicans*, *non-albicans* і «ключові» клітини поряд з іншою мікрофлорою [73, 202].

Для порівняння ефективності лікування 150 пацієток з однаковими клінічними проявами і наявністю *Candida albicans*, non-*albicans* і «ключових» клітин розділені на 3 групи.

У групі 1 (50 осіб) проводилася тільки монотерапія піхвовим протимікробним комбінованим препаратом, в 2 групі (50 осіб) – поєднана терапія міконазолом з метронідазолом місцевої дії і введення пробіотика (лактобактерії) в свічках, в третій групі (50 осіб) – поєднана терапія за удосконаленим нами алгоритмом.

Удосконалений нами алгоритм включав додаткове використання за 1-2 години до комбінованої терапії (група 3) місцевої корекції 0,01% розчину препарату мірамістин, який знижує стійкість бактерій і грибів до антибіотиків, а завдяки широкому спектру антимікробної дії активізує процеси регенерації. Препарат має виражену гіперосмоллярну активність, внаслідок чого впливає на ранове і перифокальне запалення, а також не пошкоджує грануляції і не пригнічує крайову епітелізацію. Форма розчину є дуже зручною для інтравагінального використання [31].

Науковим обґрунтуванням використання саме цього варіанту корекції місцевого імунітету є дані літератури [10, 212] щодо позитивного впливу мірамістину на стан місцевого імунітету, що, безумовно, підсилює ефективність лікування поєднання КВВ та БВ.

Всіх 150 жінок при кожному візиті оглядали за допомогою дзеркал і досліджували відокремлюване з піхви для виявлення інфекції до лікування, після початку лікування на 3-, 7-, 10-й дні і через 14 днів. Для виявлення рецидивів – через 1, 3 і 6 місяців після лікування. Оцінку ефективності удосконаленого нами алгоритму проводили за трьома критеріями: загальний стан і самопочуття пацієток, клінічних даних (дані анамнезу та гінекологічного огляду), лабораторних бактеріоскопічних даних.

Згідно даних сучасної літератури [74], прогнозування вимагає всебічного і детального статистичного аналізу для об'єктивізації і підтверджень достовірності прогнозу, зниження частоти його помилок. Досягнення цієї мети здійснюється шляхом розрахунку наступних показників. У основі аналітичного розрахунку покладений спосіб порівняльного багатofакторного аналізу в медицині з використанням моделі алгебри конструктивної логіки (АМКЛ). Вид спостереження – суцільне, виконане відповідно до розробленого способу в два етапи: – попередній етап (100 випадків), на якому за допомогою АМКЛ були виявлені значимі чинники з недостатнім числом всіх можливих значень, що покривалися. Подальший додатковий етап з покриттям бракуючих значень (при цьому неможливі поєднання значень чинників не враховувалися). На попередньому етапі суцільного спостереження для аналізу повноти бази даних використовувався класичний варіант АМКЛ, оскільки він володіє помітною інтуїціоністської здатністю. Оцінка бракуючої кількості значень всіх аналізованих чинників здійснювалося засобами Access [74].

Після завершення спостереження накопичена база даних була розбита на два масиви: до лікування ($X_1=0$) і після лікування ($X_1=1$). Для узагальненої оцінки по відхиленнях від норми була розроблена програма DUm, що реалізовує алгоритм. Вказаний алгоритм дозволяє розрахувати цільове значення у вигляді узагальненої оцінки, необхідне для подальшого багатofакторного аналізу.

Як порогове значення було вибрано значення узагальненої оцінки, дорівнюване 100%. З наведеної таблиці видно, що нульове значення узагальненої оцінки до лікування дозволяє нам не використовувати різні заходи схожості для оцінки достовірності відмінності, такі як відношення шансів, коефіцієнт асоціації, хі-квадрат,

довірчі інтервали, аналогічно використовуваних в аналітичній програмі. Нульове значення до лікування і наявність позитивних ненульових випадків в таблиці зв'язаності без розрахунку заходів схожості вказують на достовірність відмінності [74].

Отже, аналізований метод лікування в 46,0% випадків призводить до позитивного результату.

Форма введення нормативних показників призначена для введення значень чинників в нормі. Якщо нормативний показник заданий інтервалом, то необхідно вводити найближче до значення чинника інтервальне значення. Форма введення поточних показників дозволяє вводити значення чинників і оцінку алгебри (області введення виділені кольором). Знаком «+» слід відзначати як запис, що свідчить про погіршення, а знак «-» – про поліпшення. Кнопкою «Узагальнена оцінка» можна вивести інформацію про результати узагальненої оцінки по кожному запису. Кнопкою «Введення заголовка» можна ввести назву дослідження, виконавця і порогове значення (за умовчанням задане 100%).

Якщо узагальнена оцінка менше порогового значення, то це свідчить про недосягнення поставленої мети, а при рівному або перевищуючому порогове значення – досягнення мети. При зміні порогового значення можна виводити сімейство результуючих оцінок [74].

Кнопкою «Кількістю» можна підрахувати загальне число випадків. Розрахунки необхідно виконувати окремо з масивами даних до лікування і після лікування. В результаті кількісної оцінки будуть отримані значення для заповнення таблиці зв'язаності.

З метою виявлення найсильніших чинників дії, а також найбільш значимих поєднаних чинників, що призводять до позитивного результату, була побудована відповідна математична модель.

Для побудови вказаної математичної моделі був використаний модернізований варіант АМКЛІ з метою виключення надлишкового узагальнення (поглинання чинників) і точнішої відповідності реальним даним [74]. Математична модель компактно представлена трьома результуючими складовими, що повністю покривають простір цільових значень. У зв'язку з цим, немає необхідності застосовувати спеціальні методи виявлення головних результуючих складових. Спосіб порівняльного багатofакторного аналізу дозволив істотно скоротити трудомісткий процес суцільного спостереження, комп'ютеризована система дослідження полегшує і прискорює обробку великої кількості матеріалу, дозволяє архівувати і порівнювати отримані результати, скорочує час для діагностики, аналізу і ухвалення рішення [74].

Метод дозволив виявити найбільш значимі чинники, що впливають на зміни біотопу ґрунту при кандидозних вульвовагінітах.

Прогнозування швидкості відновлення біотопу ґрунту проведено по найбільш потужних чинниках: рН ґрунту, кількість лейкоцитів, клінічна картина. Аналіз математичної моделі показав, що результуючі складові присутні в 48,0% випадках.

Отже, ефективність в математичній моделі доведена і удосконалений нами алгоритм може бути рекомендований для лікування ВВК у поєднанні з БВ.

Результати проведених клінічних досліджень свідчать, що у всіх 150 хворих діагноз виставлявся на підставі даних анамнезу, даних клінічних ознак обстеження, результатах лабораторних методів дослідження. При зборі анамнезу було виявлено, що у виникненні ЗЗОМТ велику роль відіграють провокуючі (соціальні і поведінкові) чинники, що призводять до зниження імунітету. В результаті організм людини стає більш схильний до інфекцій і до їх поширення. До

соціальних чинників ми відносили низький рівень життя (погані умови мешкання, недостатнє харчування), наркоманію, алкоголізм, куріння, стрес [12, 224].

До поведінкових чинників ми відносили проституцію, оральні і анальні контакти, ранній початок статевого життя, високу частоту статевих контактів [106, 230]. При зборі анамнезу одні хворі відзначали початок захворювання без конкретної причини, а інші пов'язували із запальними захворюваннями різних органів і систем, переохолодженням, стресовими ситуаціями. Частота захворювань, що виявляються раніше, передаваних статевим шляхом, коливалась від 10,0% до 70,0%. Серед досліджуваних жінок методом ПЛР в анамнезі були виявлені: – хламідіоз в 9 (6,0%) хворих; – уреаплазмоз в 7 (4,7%); – мікоплазмоз в 8 (5,3%); – кандидоз в 82 (54,7%). Необхідно відзначити, що лише 33,3% обстежених хворих звернулися в перші 24 години від початку захворювання, останні 66,7% зверталися через 24 години і більш. Отримані результати підтверджують дані сучасної літератури о структурі діагностованих інфекційних агентів [73, 96].

До звернення в гінекологічний кабінет 50,0% хворих пройшли курс лікування в умовах жіночої консультації, 3,3% – в приватному медичному центрі, 10,0% намагалися лікуватися самостійно і лише 36,7% не отримували лікування, що свідчить про недостатню інформованість пацієнок відносно методів лікування порушень мікробіоценозу статевих шляхів.

Було встановлено, що частина хворих раніше спостерігалася у лікарів інших спеціальностей з приводу екстрагенітальних захворювань. Хворі мали в анамнезі наступну екстрагенітальну патологію – дитячі інфекції (вітряна віспа, корова краснуха – 100%), запальні захворювання органів дихання (6,7%), запальні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – 13,3% – захворювання крово-

носної системи (3,3%), запальні захворювання сечостатевої системи (10,0%), захворювання ендокринної системи (10,0%), що підтверджує суттєву роль соматичної захворюваності, особливо, запального генезу у розвитку порушень мікробіоценозу статевих шляхів [117, 124].

Дуже показовим є і той факт, що в обстежених жінок мала місце і супутня патологія органів малого таза. Так, серед різних захворювань можна відмітити хронічні запальні процеси органів малого таза (56,7%); патологію шийки матки (13,3%); лейоміому матки (6,7%); полікістозні яєчники (10,0%) та ретенційні кісти яєчників (3,3%).

Сезонності вивчаємої патології серед обстежених хворих не просліджували, а спостерігалася залежність від фази МЦ. У досліджуваних групах в 73,3% виявлення перших симптомів КВВ і БВ фіксували на 22-28 днів МЦ. При гінекологічному огляді мали місце традиційні прояви: гіперемія, набряк вульви, слизових оболонок піхви, сливкоподібне відокремлюване з наявністю сирнистих грудочок [73, 131].

При дослідженні впливу препарату міконазолу у поєднанні з метронідазолом інтравагінально в 1 групі ми отримали результати, які поводяться з однаковими скаргами і клінічними проявами КВВ і БВ, вони були анкетовані і обстежені.

У сучасній літературі зустрічаються окремі публікації, присвячені впливу віку жінок на наявність порушень мікробіоценозу статевих шляхів [12, 142]. Так, за нашими даними, вік досліджуваних від 21 до 40 років. При цьому, більшість – 96 (64,0%) склали жінки у віці від 21 до 29 років. Антропометричні характеристики були наступні: зріст 155–180 см і вага 50-80 кг. При гінекологічному огляді: гіперемія, набряк вульви, слизових оболонок піхви, сливкоподібні, піняві виділення з наявністю сирнистих грудочок, свербіж. При мікро-

скопічному дослідженні у всіх виявлено грибкову інфекцію і «ключові» клітини.

Для вивчення частоти і структури порушень мікробіоценозу статевих шляхів був відібраний первинний матеріал в ЖК, яким служили 700 амбулаторних карт. У всіх випадках була традиційна клінічна картина місцевого запалення [16, 153]. Мікрофлора вагінального секрету була змішаною у кожної другої жінки (50,0%), що звернулася до гінекологічного кабінету. Переважали не ідентифіковані коки в 42,7% і гриби роду *Candida* – в 34,2%. У структурі вивчаємої патології у обстежених жінок, що відвідували ЖК, частота вульвовагінітів (ВВ) складає 55-75%, БВ – 45-65%, вульвовагінального кандидозу (ВВК) – 25-35%, що відповідає даним сучасної літератури щодо структури порушень мікробіоценозу статевих шляхів [31, 162].

У 75,0% жінок репродуктивного віку зареєстрований один епізод гострого ВВК, 50,0% відзначають 2 і більше рецидивів захворювання, рецидивуючий перебіг ВВК зустрічається в 10,0% жінок. За даними окремих авторів, за останнє десятиліття частота виділення дріжджових грибів роду *Candida* з піхви жінок репродуктивного віку збільшилася з 3-5% до 15-20% [34, 174]. До досліджуваної групи увійшли 150 жінок, де домінуючий збудник *Candida albicans*, non-*albicans*, з однаковими клінічними проявами ВВК у поєднанні з БВ (гіперемія, набряк і патологічні виділення), що склало 24,0% від всіх обстежених жінок.

Як свідчать отримані намидані, провідним діагнозом до лікування був кольпіт (50,0%) в порівнянні із ВВ (24,0%); вульвітом (14,0%) та цервіцитом (12,0%).

У першій досліджуваній групі у 50 жінок при мікроскопічному дослідженні виявлено грибкову інфекцію у поєднанні з «ключовими»

клітинами. Застосовуючи інтравагінально протимікробний комбінований препарат на 3-й день лікування, отримали ефективність у 23 жінок (46,0%), в 54,0% (27 жінок) – зберігалися мізерні білі, гіперемія і набряк вульви. На 7-й день ефект був в 82,0% (41 жінка) – зникли гіперемія, набряклість вульви і слизової оболонки піхви, змінилася кількість і якість виділень. На 10-й день лікування ефект був в 86,0% (43 жінки), а на 14-й день лікування в даній групі клінічний ефект був в 90,0% (45 жінок).

На підставі отриманих результатів ми дійшли висновку, що, застосовуючи міконазол з метронідазолом, ми мали 6,0% рецидивів ВВК у поєднанні з БВ через 1 місяць, 4,0% – через 3 місяці і 6,0% – через 6 місяців, що є достатньо ефективним результатом у порівнянні із даними сучасної літератури [41, 194].

При вивченні вмісту цитокінів і молекул адгезії виявлено достовірні зміни показників, що вивчаються, після лікування. Особливо наочно про це свідчить достовірне зменшення порівнянно із показниками до лікування ФНП- α ($p < 0,05$); ІЛ-4 ($p < 0,05$); ІЛ-6 ($p < 0,05$); ІЛ-8 ($p < 0,05$); ICAM ($p < 0,05$) та VCAM ($p < 0,05$). Саме ці показники є найбільш інформативними для оцінки результатів лікування поєднання ВВК та БВ [47, 202].

При оцінці вікових даних у жінок 2 групі (лікування міконазолом з метронідазолом у поєднанні з пробіотиком) ми отримали наступні результати: 42,0% булів у віці 19–24 років, 26,0% у віці від 25 до 29 років, 18,0% – 30–34 років і 14,0% у віці 35–40 років. Тобто, більшість – 66,0% склали жінки у віці від 19 до 29 років.

При оцінці клінічного діагнозу до початку лікування в 52,0% було встановлено кольпіт; в 24,0% – ВВ; в 14,0% – цервіцит та в 10,0% – вульвіт, що свідчить про недостатнє обстеження жінок на попередньому етапі.

При мікроскопічному дослідженні до лікування в 54,0% випадків встановлено грибкову мікст-інфекцію, а в 46,0% – грибкову інфекцію, що відповідає даним сучасної літератури про суттєву роль саме мікст-інфекції у жінок із різними порушеннями мікробіоценозу статевих шляхів [72, 212].

Як було відмічено вище, у групі 2 ми застосовували проти-мікробний комбінований засіб інтравагінально 7 днів, а потім пробіотик 10 днів. Згідно отриманих результатів, на 3-й день лікування, позитивний ефект мав місце у 24 жінок (48,0%), в 52,0% (26 жінок) зберігалися мізерні білі, гіперемія і набряк вульви. На 7-й день ефект був в 84,0% (42 жінки), зникли гіперемія, набряклість вульви і слизової оболонки піхви, змінилася кількість і якість відокремлюваного. На 10-й день лікування ефект був в 92,0% (46 жінок): зникли гіперемія, набряклість вульви і слизової оболонки піхви, змінилася кількість і якість відокремлюваного. Виділення стали мізерні, слизово-серозні. На 14-й день лікування в даній групі клінічний ефект в 94,0% (47 жінок), що є більш ефективним у порівнянні із першою групою.

Через один місяць після лікування в даній групі рецидив був в однієї жінки (2,0%), де виявлені гіперемія, набряк статевих органів і рясні білі, кисле середовище в піхві. Через 3 і 6 місяців рецидивів не було.

Нами встановлено, що кількість цитокінів і молекул адгезії достовірно і значиміше знижується при поєднаному методі лікування з пробіотиком, чим при монотерапії. В якості підтвердження слід констатувати достовірне зниження наступних показників: ФНП- α ($p < 0,05$); ІЛ-4 ($p < 0,05$); ІЛ-6 ($p < 0,05$); ІЛ-8 ($p < 0,05$); ІСАМ ($p < 0,05$) та VСАМ ($p < 0,05$), які є найбільш інформативними у ефективності лікування порушень мікробіоценозу статевих шляхів [78, 224].

Отже, вживання місцевого протимікробного комбінованого препарату у поєднанні з пробіотиком для лікування ВВК і БВ має перевагу перед вживанням монотерапії міконазолом з метронідазолом інтравагінально, що підтверджується результатами клінічних та додаткових методів дослідження.

Як було відмічено вище, у групі 3 обстежено 50 жінок, яким призначали протимікробний комбінований засіб в поєднанні із препаратом мірамістін, якій має позитивний вплив на стан місцевого імунітету [31].

При оцінці віку жінок нами встановлено, що 18,0% були у віці 19–24 років, 16,0% – у віці 25–29 років, 42,0% – у віці 30–34 років і 24,0% – у віці 35–40 років. Тобто, більшість – 33 жінки (66,0%) були у віці від 30 до 40 років.

Нами встановлено, що серед різних клінічних діагнозів до лікування частіше всього зустрічався кольпіт (54,0%) в порівнянні із вульвовагінітом (24,0%); цервіцитом (14,0%) та вульвітом (8,0%), що також підтверджує недостатність обстеження жінок до початку лікування.

Згідно отриманих нами результатів, при мікроскопічному дослідженні серед всіх хворих групи 3 в 46,0% випадків виявлено грибкову інфекцію і в 54,0% – з мікст-інфекцією, що співпадає із даними груп 1 та 2 і свідчить про наявність принципу рандомізації при розподілі жінок на групи [74].

Як було вже вказано вище, усім жінкам групи 3 призначали протимікробний комбінований засіб у поєднанні з мірамістіном місцево. Після лікування протягом трьох днів, ефективність його склала 46,0% (23 жінки), в 54,0% (27 жінок) зберігалися мізерні виділення, гіперемія та свербіж. На 7-й день ефект був в 86,0% (43 жінки). При цьому, зникли гіперемія, набряклість вульви і слизо-

вої оболонки піхви, змінилася кількість і якості відокремлюваного, білі стали мізерні, слизово-серозні. На 10- і 14-й дні після вживання удосконаленого нами алгоритму ефективним лікування було в 48 жінок (96,0%), що вище у порівнянні із групами 1 та 2.

У результаті поєднаного вживання протимікробного комбінованого препарату у поєднанні з мірамістіном після 10 днів лікування немає клінічних ознак ВВ і бактеріального кандидозу, нормальний Ph піхви; через 1, 3 і 6 місяців – рецидивів немає в 100%.

Вміст цитокінів і молекул адгезії в сироватці крові, пролікованих за удосконаленим нами алгоритмом, стає таким же, як у практично здорових жінок, тобто, немає достовірної різниці у порівнянні провідних показників місцевого імунітету відносно контрольної групи.

При ВВК у поєднанні з БВ встановлено знижену експресію молекул адгезії судинних стінок (VCAM-1) і міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1) на тлі підвищення концентрацій прозапальних цитокінів і ФНП- α , що підтверджує ефективність удосконаленого нами алгоритму.

Так, середня концентрація ICAM-1 склала $12,3 \pm 0,5$ нг/мл, VCAM-1 – $11,7 \pm 0,3$ нг/мл, що більш ніж в 2 рази перевищують їх вміст у жінок груп 1 та 2 ($5,4 \pm 0,2$ нг/мл).

Отже, показники вмісту ICAM-1 і VCAM-1 можуть служити маркером запального процесу, як загального, так і місцевого у поєднанні з підвищенням концентрації прозапальних цитокінів і ФНП- α , що також відмічають деякі автори [92, 224].

Достовірно кращі результати динаміки показників вмісту прозапальних цитокінів, ФНО- α , VCAM-1 і ICAM-1 отримані після лікування протимікробного комбінованого засобу і мірамістіну. При цьому показники контрольної та 3 груп достовірно не відрізняються

($p > 0,05$), що підтверджує клінічну ефективність проведеного лікування.

При оцінці порівняльних аспектів ефективності лікування нами встановлено, що мінімальний ефект виявлений при монотерапії протимікробним комбінованим препаратом. Значно краще результати після поєднаного лікування міконазолом з метронідазолом у поєднанні з пробіотиком місцево. Перевага місцевого лікування протимікробним комбінованим засобом у поєднанні з мірамістіном в тому, що не використовуються дорогі лікарські препарати для відновлення мікробіоценозу піхви, виключаються їх системні ефекти і дія лікарських засобів на слизову оболонку ШКТ, зменшується тривалість лікування. Клінічна ефективність на третю та сьому добу, практично, не відрізнялася, на десяту добу вище в групі 3 в порівнянні із 1 вже на 10,0%, що зберігалось і на чотирнадцяту добу.

Отже, відновлення біоценозу піхви при ВВК відбувається практично однаково, при поєднаній дії міконазолу і метронідазолом із пробіотиком і удосконаленого нами алгоритму. Однак, поєднане вживання протимікробного комбінованого засобу і мірамістіну має кращу клінічну ефективність, меншу тривалість лікування, відсутність рецидивів, велику швидкість відновлення піхви і економічну вигоду. При цьому, в 1 групі частота рецидивів складає через 1 місяць 6,0%; через 3 міс. – 4,0% та через 6 міс. – 8,0% відповідно. В групі 2 тільки через 1 місяць має місце 1 випадок рецидивів (2,0%), а в групі 3 – рецидиви відсутні.

Отримані свідчать про клінічну ефективність удосконаленого нами алгоритму, що підтверджується результатами додаткових методів дослідження. Отримані результати дозволяють нам рекомендувати удосконалений алгоритм для впровадження в практичну охорону здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено дані і нове вирішення наукового завдання сучасної гінекології – підвищення ефективності діагностики та лікування поєднання кандидозного вульвовагініту та бактеріального вагінозу на основі вивчення нових аспектів патогенезу та удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про недостатню ефективність різних методів лікування поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу, що приводить до розвитку порушень репродуктивного здоров'я жінок.

2. У структурі етіології порушень мікробіоценозу статевих шляхів провідне місце займає кандидоз (54,7%) та мікст-інфекції (29,3%) у порівнянні із хламідіозом (6,0%), міко- (5,3%) та уреоплазмами (4,7%).

3. Розвиток порушень мікробіоценозу статевих шляхів відбувається на фоні супутньої генітальної патології: хронічні запальні процеси органів малого таза (56,7%); патологія шийки матки (13,3%); полікістоз яєчників (10,0%), лейоміома матки (6,7%) та ретенційні кісти (3,3%).

4. Поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу відбувається на фоні дисбалансу в вагінальному секреті вмісту цитокінів та молекул адгезії у вигляді зниженої експресії молекул адгезії судинних стінок (VCAM-1) і міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1) на фоні підвищення концентрації протизапальних цитокінів (4, 6 та 8) і ФНП- α .

5. Ефективність використання у жінок при поєднанні вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу комбінованої

протизапальної терапії (міконазол і метронідазол) складає 92,0%; у комбінації із пробіотиками – 98,0% та з імунокоректором місцевої дії – 100,0%.

6. Використання двоетапної методики індивідуального прогнозування на підставі моделі алгебри математичної конструктивної логіки дозволяє підвищити ефективність ранньої діагностики поєднання вульвовагінального кандідозу та бактеріального вагінозу до 100,0%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ:

1. З метою підвищення ефективності лікування поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу необхідно додаткове використання за 1-2 години до комбінованої терапії (міконазол і метронідазол) місцевої корекції 0,01% розчину препарату мірамістином.

2. Для ранньої діагностики поєднання вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу необхідно використання двоетапної методики індивідуального прогнозування на підставі моделі алгебри математичної конструктивної логіки із обов'язковою оцінкою найбільш інформативних показників: експресія молекул адгезії судинних стінок (VCAM-1) і міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1); концентрація протизапальних цитокінів (4, 6 та 8) і ФНП- α .

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абакарова П. Р. Опыт применения препарата Полижинакс при лечении неспецифических и смешанных вульвовагинитов. *Здоровье женщины*. 2014. № 1. С. 118–119.
2. Айзятулов Р. Ф., Айзятулова Э. М. Эпидемиология, патогенез и лечение кандидоза мочеполовых органов у женщин. *Здоровье женщины*. 2019. № 6. С. 52–55.
3. Айзятулов Р. Ф., Айзятулова Э. М. Современные аспекты бактериального вагиноза и лечебная тактика. *Здоровье женщины*. 2019. № 2. С. 53–55.
4. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. *Акушерство. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1200 с.
5. Андосова Л. Д., Конторщиков К.Н., Качалина О.В. Характеристика биоценозов урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. №1. С. 51–53.
6. Антипкін Ю. Г., Камінський В. В., Татарчук Т. Ф. Оптимізація служби планування сім'ї в Україні в реалізації сучасної стратегії збереження здоров'я жінки. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. №3 (35). С. 7–16.
7. Антоненко І. В. Патогенетические аспекты лечения воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов на современном этапе. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. №4(30). С. 70–74.
8. Анфілова М. Р. Особенности взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудистой стенки при урогенитальном хламидиозі. *Здоровье мужчины*. 2015. № 3 (54). С. 34–36.

9. Ардатская М. Д., Логинов В. А., Минушкин О. Н. Новые возможности диагностики и коррекции микрoэкологических нарушений кишечника. *Consilium medicum. (Гастроэнтерология)*. 2013. № 2. С. 51–58.

10. Барановская Г. А. Особенности дисбиоза влагалища влагалища у женщин репродуктивного возраста с трихомониазом. *Здоровье женщины*. 2013. № 6. С. 144–148.

11. Барановська Г. А. Неспецифічні інфекційно-запальні захворювання піхви: діагностика і тактика лікування. *Здоровье женщины*. 2014. № 8. С. 130–134.

12. Бенюк В. А., Винярский Я. М., Гончаренко В. Н. Внутриматочная патология. *Библиотека «Здоровье Украины»*. Киев, 2013. 47 с.

13. Бенюк В. А., Ластовецкая Л. Д., Никонюк Т. Р., Мельник В. В. Бактериальный вагиноз и современные возможности его лечения у женщин репродуктивного возраста. *Здоровье женщины*. 2012. № 3. С. 133–136.

14. Бисага Н. Ю. Акушерські та перинатальні аспекти доброякісної патології шийки матки. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина*. 2015. Вип. 1 (51). С. 178–182.

15. Бобрук С. В., Третьяков М. С., Гріжимальська К. Ю. Показники сануючої ефективності нового антисептичного засобу для обробки слизових оболонок. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2016. № 26. С. 112–114.

16. Бойчук А. В., Кулініч Т. І., Якимчук О. М. Стан системи імунного захисту у хворих із загостренням хронічного аднекситу на тлі місцевого лікування. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2015. № 1. С. 66–68.

17. Бондаренко Г. М., Никитенко Н. М., Щербакова Ю. Г. Оптимизация терапии профилактики кандидозного вульвовагинита. *Репродуктивна ендокринологія*. 2014. № 6 (20). С. 50–55.

18. Буданов П. В., Мусаев З. М., Асланов А. Г. Современные принципы терапии бактериального вагиноза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012. Т. 11, № 2. С. 58–62.

19. Бурка О. А., Тутченко Т. М. Лабораторна оцінка етіології патологічних вагінальних виділень. *Здоровье женщины*. 2019. № 4 С. 64–68.

20. Васьків О. В., Горбатюк О. Г., Григоренко А. П., Шатковська А. С., Медведєва В. О. Оптимізація лікування та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу і вагінального кандидозу у жінок репродуктивного віку. *Здоровье женщины*. 2019. № 2. С.80–84.

21. Вдовиченко Ю. П., Барановская Г. А. Современные особенности клинической симптоматики неспецифических инфекционных заболеваний влагалища. *Здоровье женщины*. 2011. № 5. С. 138–140.

22. Вдовиченко Ю. П., Барановская Г. А. Сучасні клініко-мікробіологічні особливості неспецифічних інфекційних захворювань піхви. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2011. № 5. С. 93–97.

23. Вдовиченко Ю. П., Барановская Г. А. Особенности системного и местного фагоцитоза при инфекционно-воспалительных заболеваниях влагалища. *Здоровье женщины*. 2013. № 2. С. 132–136.

24. Вдовиченко Ю. П., Романенко Т. Г., Форостяная Е. В. Лечение бактериального вагиноза смешанной этиологии. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2006. N 3. С. 204–206.

25. Вдовиченко Ю. П., Гопчук О. М. Бактеріальний вагіноз – монотерапія комбінованими препаратами. *Здоровье женщины*. 2016р. № 1. С.132–136.

26. Вдовиченко Ю. П., Гопчук Е. Н. Бактериальный вагиноз и неспецифические вагиниты – рациональная терапия. *Здоровье женщины*. 2013. № 1. С. 149–153.

27. Вринчану Н. О. Кандидоз. Проблемы та перспективи антифунгальної терапії (частина I). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 6 (51). С. 3–11.

28. Гилязова Г. И., Мухорамова И. С., Руденко Ю. А., Корой П. В. Роль молекул адгезии в иммунном ответе. *Вестник молодого ученого*. 2012. № 2 . С. 21–27.

29. Годовалов А. П., Карпунина Н. С., Карпунина Т. И. Микробиота кишечника и влагалища женщин со вторичным бесплодием и заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016. № 6 (130). С. 109-11348.

30. Голяновський О. В., Морозова О. В., Шемберко А. В. Комплексна терапія кольпітів змішаної етіології. *Здоров'я жінчини*. 2014. № 7. С. 158–162.

31. Гопчук О. М., Морозова О. В. Стратегії впливу на вагінальний біоценоз у жінок груп ризику. *Здоров'я жінчини*. 2015. № 6. С. 81–83.

32. Грек Л. П., Ушакова Т. Б., Лазурченко Я. В. Оптимизация лечения больных с инфекционным вульвовагинитом в клинике ургентной гинекологии. *Здоров'я жінчини*. 2012. № 5. С. 64–65.

33. Грищенко О. В., Лахно И. В. Повышение комплаентности лечения пациенток с бактериальным вагинозом. *Репродуктивная эндокринология*. 2017. № 1. С.56–58.

34. Грищенко О. В., Бобрицкая В. В., Черняк О. Л., Коровай С. В., Дудко В. Л. Рациональная терапия бактериального вагиноза. *Здоров'я жінчини*. 2015. № 5. С.118–120.

35. Грищенко О. В., Сторчак А. В. Клинико-микробиологическое обоснование комплексного подхода к лечению бактериального вагиноза. *Здоров'я жінчини*. 2014. № 7. С. 123–132.

36. Грищенко О. В., Лахно И. В. Значение иммуномодулирующей терапии в лечении пациенток с бактериальным вагинозом. *Здоровье женщины*. 2013. № 4. С. 90–92.

37. Довлетханова Э. Р., Абакарова П. Р. Возможность применения комплексных препаратов в лечении вульвовагинитов полимикробной этиологии. *Здоровье женщины*. 2013. № 6. С. 101-102.

38. Довлетханова Э. Р., Абакарова П. Р. Возможности комплексного лечения хронических цервицитов. *Акушерство и гинекология*. 2012. № 4 (1). С. 83–86.

39. Джораева С. К., Гончаренко В. В., Щербакова Ю. В., Щоголева О. В. Вивчення стану вагінальної мікробіоти при вульвовагінітах полімікробної етіології з визначенням домінуючих рівнів антибіотикочутливості. *Дерматологія та венерологія*. 2016. № 2. С. 25–33.

40. Дроговоз К. В. Експериментальне обґрунтування доцільності використання нових комбінованих вагінальних препаратів для лікування неспецифічних вагінітів : автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.03.05 “Фармакологія” / Одеський національний медичний університет. Одеса, 2014. 19 с.

41. Дубоссарская Ю. А., Дубоссарская З. М. Тержинан – препарат выбора при лечении бактериального вагиноза. *Здоровье женщины*. 2012. № 6 (72). С. 147–152.

42. Дюдюн А. Д., Кружнова О. В., Гладишев В. В. Комплексне лікування хворих на бактеріальний вагіноз з урахуванням мікробіотичних та імунних порушень. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2013. С. 21–29.

43. Евсюкова И. И. Роль инфекционного фактора в развитии перинатальной патологии плода и новорожденного. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012. №4. С. 25–27.

44. Заболотнов В. А., Рыбалка А. Н., Шатила В. И., Аникин С. С. Хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов (оптимизация лечения). *Здоровье женщины*. 2015. № 7. С.64–67.

45. Жаркин Н. А., Лемякина Е. В., Бурова Н. А. Комплексное лечение неспецифических цервицитов у нерожавших женщин. *Лекарств. вестн.* 2012. № 8. С. 35–39.

46. Жук С. И., Шляхтина А. А. Управление биотопами женщины – новые подходы. *Здоровье женщины*. 2018. № 6 (132). С. 34–36.

47. Жук С. И., Таран О. А., Кошмеринская А. М. Перспективи застосування тест-системи "Фемофлор 16" при дисбіозі піхви. *Здоровье женщины*. 2013. № 1. С. 159–161.

48. Жук С. И. Прегравидарная подготовка у женщин с дисгормональными нарушениями репродуктивной системы. *Здоровье женщины*. 2017. № 2 (118). С. 17–21.

49. Жук С. И., Щуревская О. Д., Пехньо Т. В. Реалии современной акушерской практики. *Здоровье женщины*. 2017. № 3 (119). С. 20–22.

50. Калугина Л. В., Татарчук Т. Ф., Шакало И. Н., Герман Д. Г. Неспецифический вульвовагинит смешанной этиологии: местное лечение – терапия выбора. *Репродуктив. эндокринология*. 2016. № 1. С. 94–100.

51. Камінський В. В., Коноплянко В. В., Воробей Л. І., Ткач укр Р. Р. Ефективність пероральних пробіотиків для відновлення вагінальної флори. *Здоровье женщины*. 2014. №6. С.44–50.

52. Каратюк Т. И. Опыт применения комбинированного препарата, содержащего неомицин, нистатин, преднизолон, тернидазол, при лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012. № 6. С. 76–80.

53. Кира Е. Ф., Гайтукиева Р. А., Муслимова С. З., Артымук Н. В. Биоценоз и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита Полижинаксом и Тержинаном. *Здоровье женщины*. 2014. № 2. С. 104–110.

54. Кира Е. Ф., Савичева А. М. Обзор международных и российских научных данных об использовании Полижинакса для лечения и профилактики неспецифического (аэробного), кандидозного и смешанного вагинитов. *Здоровье женщины*. 2018. № 3. С. 58–69.

55. Кіра Є.Ф., Савічева А. М. Огляд міжнародних наукових даних щодо використання поліжинаксу в лікуванні та профілактики вагінітів різної етіології. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. №6(44). С. 50–58.

56. Кисина В. И. Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение. *Здоровье женщины*. 2018. № 4. С.19–22.

57. Кириченко И. М. Использование антисептических препаратов при инфекционной патологии в гинекологии. *Лечащий врач*. 2013. № 3. С. 22.

58. Косей Н. В., Татарчук Т. Ф., Ветох Г. В. Эмпирическая терапия вагинитов как метод профилактики развития восходящей инфекции. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 2 (4). С. 70–74.

59. Косей Н. В. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. *Репродуктивная эндокринология. Альманах репродуктивного здоровья*. 2013. С. 182–192.

60. Кравченко О. В. Терапія вульвовагінітів у вагітних як метод профілактики розвитку ператальних ускладнень. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019. №4(48). С. 56–58.

61. Кузнецова И. В., Ших Е. В. Аэробный вагинит: терминологические новости и выбор эмпирической терапии. *Здоровье женщины*. 2018. № 5. С. 23–25.

62. Лахно И. В. Применение влагалищной формы *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium* – обоснованный выбор в лечении вагинальных инфекций. *Здоровье женщины*. 2018. № 8. С. 90–92.

63. Лахно И. В. Лечение остроконечных кондилом: фокус на вагинальном дисбиозе. *Репродуктивная эндокринология*. 2016. №1 (27). С. 30–32.

64. Летяева О. И., Зиганшин О. Р. Значение локальной терапии в коррекции микробиоценоза генитального тракта у женщин репродуктивного возраста. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2014. № 2. Р. 35–40.

65. Лещинська М. О. Механізми пошкодження епітеліоцитів піхви флогогенними факторами грибів роду *Candida* : автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.03.04 “Патологічна фізіологія” / Луганський державний медичний університет. Луганськ, 2014. 19 с.

66. Лещук Н. О., Савич Ж. В., Голоцван О. А., Сивохоп Я. М. Статеве виховання і репродуктивне здоров'я підлітків та молоді : навч. посіб. К., 2014. 136 с.

67. Ліхачов В. К., Добровольська Л. М., Ляховська Т. Ю., Удовицька Н. О. Акушерство: Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів України III–IV рівнів акредитації. Полтава: Дивосвіт, 2015. 336 с.

68. Лиманська А. Ю., Волошина Т. В., Байдер А. К., Давидова Ю. В. Відновлення рівноваги піхвового та кишкового біотопу в прекоцепційний період після антибіотикотерапії . *Перинатологія і педиатрія*. 2017. № 1 (69). С. 33–38.

69. Маляр В. А. Федішин Т. В., Маляр Вол. В. Оптимізація системи лікувально-профілактичних заходів у жінок при невиношуванні вагітності, асоційованого з дисбіозом піхви. *Науковий вісник*

Ужгородського університету серія “Медицина”. 2017. Вип.2 (56). С. 87–92.

70. Маляр В. А. Федешин Т. В., Маляр Вол. В. Стан репродуктивного здоров'я, біоекології статевих шляхів у жінок з ранніми втратами вагітності. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. Вип.2 (38). С. 289–291.

71. Маркін Л. Б., Шахова О. В. Ефективність застосування комбінації різних форм випуску антисептика з антимікробною активністю Гексикону в лікуванні запальних захворювань піхви. *Здоровье женщины*. 2012. № 2. С. 188–190.

72. Маркін Л. Б., Шахова О. В. Сучасні підходи до антимікробної та протизапальної терапії уrogenітальної інфекції. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015. № 3-4. С. 110–113.

73. Меньшиков В.Н. Микробиологические и вирусологические методы исследования. М., 2018. Медицина. 358с.

74. Мінцер О. П. Статистичні методи досліджень при виконанні наукових досліджень. *Практична медицина*. 2017. № 7. С. 43–50.

75. Молчанова Л. В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии. *Общая реаниматология*. 2015. Т. 1, № 1. С. 54–59.

76. Мороз В. А. Фармакологические аспекты использования комбинированных противомикробных средств в лечении инфекций женской половой сферы. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2015. № 1-2. С. 184–191.

77. Муравьева В. В., Карапетян Т. Э., Анкирская А. С. Сочетание системного и местного применения метронидазола при лечении бактериального вагиноза у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2015. № 4. С. 71–74.

78. Назаренко Г.И. Лабораторные методы исследования в клинической медицине. М., 2017. Медицина. 431с.

79. Назарчук О. А., Палій В. Г., Гончар О. О. Микробиологическая оценка эффективности современных антисептиков, антимикробных материалов. *Клінічна фармація*. 2014. № 4. С. 8–11.

80. Нікітіна І. М. Особливості біоценозу та функціонуваної активності вагінального епітелію при місцевому лікуванні неспецифічного вагініту. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 2. С. 61-66.

81. Нікуліна Ю. Ю., Воронкова О. С., Джепа Т. В., Полішко Т. М., Вінніков А. І. Антибіотикорезистентність та біоплівкоутворення клінічних ізолятів *Candida spp.* *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип. 3, Том 2 (103). С. 263–267.

82. Палій Д. В., Стукан О. К. Дослідження антисептиків в умовах формування резистентності у мікроорганізмів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014. № 22. С. 54–57.

83. Палій Г. К., Павлюк С. В., Палій Д. В. Обґрунтування застосування антисептичних препаратів у системі профілактичних і лікувальних заходів (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т.22, №4 (88). С. 138–146.

84. Палій В. Г. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014. № 22. С. 44–46.

85. Пандей С. А. Роль місцевого імунітету цервікального каналу в розвитку порушень мікробіоценоза статевих шляхів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2018. Вип. 31, ч. 3. С. 102–105.

86. Пандей С. А. Діагностичне значення оцінки цитокінового статусу при порушеннях мікробіоценозу статевих шляхів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2019. Вип. 35. С. 111–115.

87. Пандей С. А. Особливості контрацепції у жінок із бактеріальним вагінозом. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2019. Вип. 36. С. 47–51.

88. Пандей С. А. Сучасні аспекти діагностики та лікування дисбактеріозу піхви різного генезу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2020. Вип. 37. С. 87–94.

89. Пандей С. А. Поєднання кандидозного вульвовагініту та бактеріального вагінозу: оптимізація діагностики та лікування у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020. № 3. С. 32–35.

90. Пандей С. А. Профілактика непланованої вагітності у жінок із бактеріальним вагінозом. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон)*. 2019. Вип. 36. С. 115.

91. Пирогова В. І., Шурпяк С. О., Фейта Ю. Р., Малачинська М. Й., Кузь Н. М. Порівняльне дослідження ефективності топічної терапії комбінованими препаратами змішаних вагінітів, асоційованих з цервіцитами. *Здоров'я жінки*. 2018. № 6 (132). С. 42–49.

92. Пирогова В. І., Козловський І. В. Комплексне лікування жінок з бактеріальним вагінозом. *Здоров'я жінки*. 2019. № 6. С. 74–79.

93. Пирогова В. І. Патологія нижнього відділу генітального тракту – стратегія і тактика лікування. *Здоров'я жінки*. 2019. № 4 С. 14–18.

94. Пирогова В. І., Малачинська М. Й., Шурпяк С. О., Щурук Н. В. Мікроекологія піхви – що потрібно знати акушеру-гінекологу (клінічна лекція). *Здоров'я жінки*. 2015. 7. С. 8–13.

95. Плахова К. И. Бактериальный вагиноз: протокол ведения больных. *Венеролог*. 2017. № 4. С. 10–16

96. Потапов В. А., Губа И. А., Пономарева С. Р. Полемические вопросы терапии бактериального вагиноза: преимущества комбинированного препарата Вагиклин. *Здоровье женщины*. 2015. № 1. С. 74–78.

97. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Побединская О. С., Зыков Е. В. Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой. *Здоровье женщины*. 2016. № 10. С. 45–48.

98. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Побединская О. С., Зыков Е. В. Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой. *Здоровье женщины*. 2018. № 7. С. 107–110.

99. Радзинский В. Е. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М: StatusPraesens, 2016. 80 с.

100. Радзинский В. Е. Коррекция микробиоценоза урогенитального тракта. *Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2009. № 4. С. 44–46.

101. Рахматулин М. Р. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atorobium vaginae*: современные принципы диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2012. № 3. С. 88–92.

102. Рахматулина М. Р. Современные подходы к терапии вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, с учетом антибактериальной резистентности инфекционных агентов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 2. С. 44–52.

103. Романенко Т. Г. , Кротик О. М., Мітіна О. Л. Репродуктивне здоров'я подружньої пари з урогенітальними інфекціями в анамнезі (Огляд літератури). *Здоровье женщины*. 2019. № 4. С. 82–91.

104. Романенко Т. Г., Суліменко О. М. Ефективність прегравідарної підготовки у жінок групи високого інфекційного ризику. *Здоровье женщины*. 2018. № 5. С.31–35.

105. Ромащенко О. В., Лебедь Л. А., Яковенко Л. Ф. Переоценка подходов к диагностике и лечению воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных микст-инфекцией. *Здоровье женщины*. 2015. № 5. С. 161–168.

106. Ромащенко О. В., Григоренко В. Н., Билоголовская В. В., Лебедь Л. А., Волков С. С. Подходы к лечению инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин репродуктивного возраста. *Здоровье женщины*. 2017. № 6. С. 81–90.

107. Савичева А. М., Тапильская Н. И., Шипицына Е. В., Воробьева Н. Е. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2017. № 5. С. 24–31.

108. Сейтханова Б. Т., Шапамбаев Н. З., Олжаева Р. Р., Калменова П. Е. Микробиоценоз влагалища у беременных женщин. *Наука и здравоохранение*. 2014. № 1. С. 70–71.

109. Сергиенко М. Ю. Современные стандарты терапии вульвовагинального кандидоза. *Здоровье женщины*. 2015. № 6. С.55–58.

110. Серов В. Н. Рациональная терапия влагалищных инфекций. *Гинекология*. 2015. № 7. С. 115–118.

111. Сидорова И. С., Боровкова Е. И. Результаты сравнительного исследования эффективности применения препаратов местного действия в терапии неспецифических воспалительных заболеваний влагалища. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. № 3. С. 63–66.

112. Сіліна Н. К., Коваль Г. М., Титова Т. А. Актуальні питання збереження репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків з вульво-

вагінальними інфекціями. *Здоровье женщины*. 2019. № 3. С. 25–30.

113. Синчихин С. П., Черникина О. Г., Мамиев О. Б. Современные аспекты бактериального вагиноза: научное издание. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 8. С. 19–24.

114. Синякова А. А. Современные представления о микробиоценозе влагалища и его влияние на исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. № 6. С. 89–100.

115. Суханова А. А., Савченко С. Є., Коломійченко Т. В. Сучасні підходи до терапії рецидивуючого вульвовагінального кандидозу. *Здоровье женщины*. 2014. №7 (93). С 146–150.

116. Суханова А. А., Савченко С. Є., Коломійченко Т. В. Возможности коррекции местного иммунитета у женщин с рецидивующим вульвовагінальным кандидозом. *Здоровье женщины*. 2015. № 2. С.124–128.

117. Товстановская В. А., Алаторских А. Е., Фаранак Парсай. Оценка микрофлоры влагалища у женщин с бактериальным вагинозом после проведенного лечения с целью определения его эффективности. *Здоровье женщины*. 2016. № 1. С.154–159.

118. Тучкіна І. О., Вигівська Л. А., Демиденко О. Д. Лікування вульвовагінальних інфекцій жіночої статеві системи в різні вікові періоди : метод. вказ. для лікарів-інтернів, лікарів акушерівгінекологів, дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів. Харків : ХНМУ, 2014. 24 с.

119. Тютюнник В. Л., Михайлова О. И., Карапетян Т. Э., Меджидова М. К. Современные представления и основные принципы лечения неспецифического вагинита. *Здоровье женщины*. 2012. № 4. С. 97–100.

120. Тютюнник В. Л. Диагностика и патогенетические аспекты терапии бактериального вагиноза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012. Т. 11, № 4. С. 73–78.

121. Черняк О. Л. Сучасні підходи до корекції патогенної мікрофлори при бактеріальному вагінозі у сполученні з кандидозним кольпітом. *Здоровье женщины*. 2015. №7 (103). С. 136–138.

122. Щурук Н. В. Стан мікробіоти піхви у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом. *Здоровье женщины*. 2015. № 5. С. 134–136.

123. Янковский Д. С., Широбоков В. П., Антипкин Ю. Г. Микробиом и здоровье женщины. *Reproductive endocrinology*. 2015. № 24. P. 13–28.

124. Abdullahi Nasir I., Uchenna E., Onyia J., Ifunanya A. L. Prevalence of vulvovaginal candidiasis among nonpregnant women attending a tertiary health care facility in Abuja, Nigeria. *Res Rep Trop Med*. 2015. Vol. 6. P. 37–42.

125. Adjei C., Boateng R., Dompok A., Okyere B., Owiredu E. W. Prevalence and the evaluation of culture, wet mount, and ELISA methods for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection among Ghanaian women using urine and vaginal specimens. *Trop Med Health*. 2019. Vol. 47. P. 33.

126. Ahangari F., Farshbaf-Khalili A., Javadzadeh Y., Adibpour M., Sadeghzadeh Oskouei B. Comparing the effectiveness of *Salvia officinalis*, clotrimazole and their combination on vulvovaginal candidiasis: A randomized, controlled clinical trial. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2019. Vol. 45. № 4. P. 897–907.

127. AL-Haik W. M., Al-Haddad A. M. Bacterial vaginosis among pregnant women in Hadhramout – Yemen. *Alandalus J Appl Sci*. 2017. Vol. 7. № 16. P. 23–33.

128. Al-Mekhlafi A. M., El-Eryani S. M. Prevalence and risk factors for *Trichomonas vaginalis* infection among pregnant women seeking primary health care in Sana'a city, Yemen. *Yemeni J Med Sci*. 2017. Vol. 11. P. 8–14.

129. Amalakuhan B., Habib S. A., Mangat M. Endothelial adhesion molecules and multiple organ failure in patients with severe sepsis. *Cytokine*. 2016. Vol. 88. P. 267–273.

130. Amsel R., Totten P. A., Spiegel C. A., Chen K. C., Eschenbach D., Holmes K. K. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983. Vol. 74. № 1. P. 14–22.

131. Aguirre-Quiñonero A., Castillo-Sedano I. S., Calvo-Muro F., Canut-Blasco A. Accuracy of the BD MAX™ vaginal panel in the diagnosis of infectious vaginitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2019. Vol. 38. № 5. P. 877–882.

132. Baltadzhiev I. G., Murdjeva M. A. Levels of certain endothelial biomarkers during the acute phase and convalescence in patients with different severity of Mediterranean spotted fever. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2013. Vol. 55. №. 3–4. P. 17–25.

133. Barnes P., Vieira R., Harwood J., Chauhan M. Self-taken vaginal swabs versus clinician-taken for detection of candida and bacterial vaginosis: a case-control study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2017 Vol. 67. № 665. P. 824–829.

134. Bavunoglu I., Genc H. Konukoglu D. [et al.]. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2016. Vol. 10. № 10. P. 1045–1052.

135. Bitew A., Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Womens Health*. 2018. Vol. 18. № 1. P. 94.

136. Blostein F., Levin-Sparenberg E., Wagner J., Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Annals of Epidemiology*. 2017. Vol. 27, № 9. P. 575–582.

137. Boisnik S., Branchet M. C. Evaluation of the anti-inflammatory effect of the drug Polygynax. *Medical aspects of women's health*. 2012. № 4.56. P. 22–28.

138. Bohbot J. M. Bacterial vaginosis in 2011: a lot of questions remain. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2012. Vol. 40, No 1. P. 31–36.

139. 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. P. 445–454.

140. Borges S., Silva J., Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet.* 2014. Vol. 289. № 3. P. 479–489.

141. Borman M., Szekely A., Linton C. J., Palmer M. D. Epidemiology, antifungal susceptibility, and pathogenicity of *Candida africana* isolates from the United Kingdom. *Journal of Clinical Microbiology*, 2013. Vol.. 51, № 3. P. 967–972.

142. Boros E., Pfliegler W. P., Kovács R., Jakab Á. *Candida albicans* isolates from a single hospital show low phenotypical specialization. *J Basic Microbiol.* 2017. Vol. 57. № 11. P. 910–921.

143. Brooks-Smith-Lowe K, Rodrigo S. Prevalence of bacterial vaginosis in Grenadian women of reproductive age. *West Indian Med J.* 2013. Vol. 62. № 7. P. 599–603.

144. Brotman R. M., He X., Gajer P. et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2014. № 14. P. 471.

145. Brown J. M., Hess K. L., Brown S., Murphy C. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstetrics & Gynecology.* 2013. Vol. 121. № 4. P. 773–780.

146. Buchta V., Matula V., Kestranek J., Vejsova M., Krivcikova L., Spacek J. Is diabetes mellitus a risk factor in genital yeast infections? *Ceska Gynekol.* 2013. Vol. 78. № 6. P. 537–544.

147. Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Womens Health.* 2019. Vol. 19. № 1. P. 25.

148. Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG.* 2015. Vol. 122. № 6. P. 785–794.

149. Cho O., Shiokama T., Ando Y., Aoki N. Screening of compounds from an FDA-approved drug library for the ability to inhibit aspartic protease secretion from the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Pharm Reg Affairs.* 2014. Vol. 3. № 5. P. 126.

150. 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. Vol. 24. P. 303–307.

151. Cucchiara S. “Baby microbiome management.” I International Summit dedicated to the problems of microbiota. Paris. March 10, 2017.

152. Davydova Iu. V., Shevchuk E. V., Limanskaya A. J., Ogorodnyk A. A., Tuday V. N. Monotherapy of a bacterial vaginosis: optimal approach. *Здоровье женщины.* 2015. № 5. С.28–31.

153. Denning D. W., Kneale M., Sobel J. D., Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018. Vol. 18. № 11. P. 339–347.

154. Donders G., Bellen G., Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG.* 2016. № 118 (10). P. 1163–1170.

155. Donders G. G., Ruban K., Bellen G. Selecting anti-microbial treatment of aerobic vaginitis. *Curr Infect Dis. Rep.* 2015. № 17.5. P. 47.

156. Donders G. G. G., Sobel J. D. Candida vulvovaginitis: a store with a buttery and a show window. *Mycoses*. 2017. Vol. 60, № 2. P. 70–72.

157. Donders G. G. G., Ravel J., Vitali B., Netea M. G., Salumets A., Unemo M. Role of Molecular Biology in Diagnosis and Characterization of Vulvo-Vaginitis in Clinical Practice. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2017. Vol. 82. № 6. P. 607–616.

158. Dovnik A., Golle A., Novak D., Arko D., Takac I. Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta Dermatovenereologica Alpina, Pannonica et Adriatica*. 2015. Vol. 24. № 1. P. 5–7.

159. Drell T., Lillsaar T., Tummeleht L., Simm J., Aaspollu A., Vain E. Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 1. P. 543.

160. Esim B. E., Kars B., Karsidag A. Y. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017. № 282.5. P. 515–519.

161. Esteban-Tejeda L., Prado C., Cabal B., Sanz J. Antibacterial and antifungal activity of ZnO containing glasses. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 7. P. 127–129.

162. Farhan M. A., Moharram A. M., Salah T., Shaaban O. M. Types of yeasts that cause vulvovaginal candidiasis in chronic users of corticosteroids. *Med. Mycol.* 2019. Vol. 57. № 6. P. 681–687.

163. Foxman B., Muraglia R., Dietz J. P., Sobel J. D., Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis*. 2013. Vol. 17. № 3. P. 340–345.

164. Freitas A. C., Chaban B., Bockinf A. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women. *Scientific Reports*. 2017. № 7. P. 9212.

165. Gajer P., Brotman R. M., Bai G. et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Trans Med*. 2012. № 4 (132). P. 132–152.

166. Gallo M. F., Macaluso M., Warner L. Bacterial vaginosis, gonorrhoea, and chlamydial infection among women attending a sexually transmitted disease clinic: a longitudinal analysis of possible causal links. *Ann. Epidemiol.* 2012. Vol. 22, No 3. P. 213–220.

167. GBD 2017 Diseases and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018. Vol. 392. № 10159. P. 1789–1858.

168. Gonc-alves B., Ferreira C., Alves C. T. , Henriques M. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology*. 2016. Vol. 42. № 6. P. 905–927.

169. Gonçalves B., Ferreira C., Alves C. T., Henriques M., Azeredo J., Silva S. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors external icon. *Criti Rev Microbiol*. 2016. Vol. 42. P. 905–927.

170. Crouss T., Sobel J. D., Smith K., Nyirjesy P. Long-Term Outcomes of Women With Recurrent Vulvovaginal Candidiasis After a Course of Maintenance Antifungal Therapy. *J Low Genit Tract Dis*. 2018 Vol. 22. № 4. P. 382–386.

171. Gu W., Guo D., Zhang L., Xu D. The synergistic effect of azoles and fluoxetine against resistant *Candida albicans* strains is attributed to attenuating fungal virulence. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016. Vol. 60. № 10. P. 6179–6188.

172. Haltas H., Bayrak R., Yenidunya S. To determine of the prevalence of bacterial vaginosis, *Candida* sp, mixed infections (bacterial vaginosis + *Candida* sp), *Trichomonas vaginalis*, *Actinomyces* sp in Turkish women from Ankara, Turkey. *Ginekol Pol*. 2012. Vol. 83. № 10. P. 744–748.

173. Hamad M., Kazandji N., Awadallah S., Allam H. Prevalence and epidemiological characteristics of vaginal candidiasis in the UAE. *Mycoses*. 2014. Vol. 57, № 3. P. 184–190.

174. Hay P., Donders G., Giraldo P., Lepargneur J. P. Key Opinions in Medicine. New Perspectives in the Diagnosis and Treatment of Vaginal Infections. *Obstet Gynaecol*. 2017. № 2.1. P. 58–61.

175. Huang B., Fettweis J.M., Brooks J.P. et al. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med*. 2014. № 34. P. 747–761.

176. Hosseini S. S., Yadegari M. H., Rajabibazl M., Ghaemi E. A. Inhibitory effects of carvacrol on the expression of secreted aspartyl proteinases 1-3 in fluconazole-resistant *Candida albicans* isolates. *Iran J Microbiol*. 2016. Vol. 8. № 6. P. 401–409.

177. Hosseini S. S., Ghaemi E., Noroozi A., Niknejad F. Zinc oxide nanoparticles inhibition of initial adhesion and ALS1 and ALS3 gene expression in *Candida albicans* strains from urinary tract infections. *Mycopathologia*. 2019. Vol. 184. № 2. P. 261–271.

178. Hosseini S. S., Ghaemi E., Koohsar F. Influence of ZnO nanoparticles on *Candida albicans* isolates biofilm formed on the urinary catheter. *Iran J Microbiol*. 2018. Vol. 10. № 6. P. 424–432.

179. Ikonomova S. P., Moghaddam-Taaheri P., Jabra-Rizk M. A., Karlsson A. J. Engineering improved variants of the antifungal peptide histatin 5 with reduced susceptibility to *Candida albicans* secreted aspartic proteases and enhanced antimicrobial potency. *FEBS J*. 2018. Vol. 285. P. 146–159.

180. Isik G., Demirezen S., Donmez H. G., Beksac M. S. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses. *J Cytol*. 2016. Vol. 33. № 3. P. 135–140.

181. Jasarevic E., Howerton C. L., Howard C. D., Bale T. L. Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain. *Endocrinology*. 2015. № 156. P. 3265–3276.

182. Kadry A. A., El-Ganiny A. M., El-Baz A. M. Relationship between Sap prevalence and biofilm formation among resistant clinical isolates of *Candida albicans*. *Afr Health Sci*. 2018. Vol. 18. № 4. P. 1166–1174.

183. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013. № 209.6. P. 505–523.

184. Kiasat N., Rezaei-Matehkolaei A., Zarei Mahmoudabadi A., Hamidavi Mohamadpour K., Molavi S., Khoshayand N. Prevalence of Vulvovaginal candidiasis in Ahvaz, southwest Iran: a semi-large scale study. *Jundishapur J Microbiol*. 2019. Vol. 12. № 3. P. 1–6.

185. Kovachev S. Deference factors of vaginal lactobacilli. *Critical Reviews in Microbiology* . 2018. № 44.1. P. 31–39. Kumar N., Behera B., Sagiri S. S. Bacterial vaginosis: Etiology and modalities of treatment – A brief note. *J. Pharm. Bioallied Sci*. 2011. Vol. 3, No 4. P. 496–503.

186. Liang Q., Li N., Song S. et al. High-dose nifuratel for simple and mixed aerobic vaginitis: A single-center prospective open-label cohort study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016. № 42.10. 1354–1360.

187. Madden T., Grentzer J. M., Secura G. M., Allsworth J. E., Peipert J. F. Risk of bacterial vaginosis in users of the intrauterine device: a longitudinal study. *Sex Transm Dis*. 2012. Vol. 39. № 3. 217–222.

188. Mahmoud A., Sherif N. A., Abdella R., El-Genedy A. R., El Kateb A. Y., Askalani A. N. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among Egyptian women using culture and latex agglutination: cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2015. Vol. 15. P. 7.

189. Marrs C. N. Evidence for *Gardnerella vaginalis* uptake and internalization by squamous vaginal epithelial cells: implications for the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Microbes Infect.* 2012. Vol. 14, No 6. P. 500–508.

190. Masand D. L., Patel J., Gupta S. Utility of microbiological profile of symptomatic vaginal discharge in rural women of reproductive age group. *J Clin Diagn Res.* 2015. Vol. 9. № 3. P. 4–7.

191. Mendling W., Brasch J., Cornely O. A., Effendy I., Friese K. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses.* 2015. Vol. 58. № 1. P. 1–15.

192. Mintz J. D., Martens M. G. Prevalence of non-albicans *Candida* infections in women with recurrent vulvovaginal symptomatology. *Adv Infect Dis.* 2013. Vol. 3. № 4. P. 5.

193. Monroy-Perez E., Paniagua-Contreras G., Vaca-Paniagua F., NegreteAbascal E. SAP expression in *Candida albicans* strains isolated from Mexican patients with vaginal candidiasis. *IJCM.* 2013. Vol. 4. № 1. P. 25–33.

194. Morse D. J., Wilson M. J., Wei X., Bradshaw D. J. Modulation of *Candida albicans* virulence in in vitro biofilms by oral bacteria. *Lett Appl Microbiol.* 2019. Vol. 68. № 4. P. 337–343.

195. Mulu W., Yimer M., Zenebe Y., Abera B. Common causes of vaginal infections and antibiotic susceptibility of aerobic bacterial isolates in women of reproductive age attending at Felegehiwot referral hospital, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Womens Health.* 2015. Vol. 15. P. 42.

196. Na D., Weiping L., Enfeng Z., Chan W. Risk factors for *Candida* infection of the genital tract in the tropics. *African Health Sciences.* 2014. Vol. 14. № 4. P. 835–839.

197. Nolewajka-Lasak I., Rajca M., Kamiński K. Antibiotic sensitivity of Enterobacteriaceae isolated from women vagina and uterine cervix. *Med Dosw Mikrobiol.* 2003. Vol. 55. № 4. P. 351–356.

198. Nyirjesy P., Zhao Y., Way K., Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canaglifozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Current Medical Research and Opinion*, 2012. Vol. 28. № 7. P. 1173–1178.

199. Ogouyemi-Hounto A., Adisso S., Djamal J. Place of vulvovaginal candidiasis in the lower genital tract infections and associated risk factors among women in Benin. *Journal de Mycologie Medicale.* 2014. Vol. 24, № 2. P. 100–105.

200. Oh H. Y., Seo S. S., Kong J. S. et al. Association between obesity and cervical microflora dominated by *Lactobacillus iners* in Korean women. *J Clin Microbiol.* 2015. № 53. P. 3304–3309.

201. Olowe O. A., Makanjuola O. B., Olowe R., Adekanle D. A. Prevalence of vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis and bacterial vaginosis among pregnant women receiving antenatal care in Southwestern Nigeria. *Eur J Microbiol Immunol.* 2014. Vol. 4. № 4. P. 193–197.

202. Paladine H. L., Desai U. A. Vaginitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2018. Vol. 97. № 5. P. 321–329.

203. Pandei S., Ledin D., Lubkovska O. Vulvovaginal candidiasis in combination with bacterial vaginosis in women of reproductive age: features of pathogenesis and treatment. *EUREKA. Health Sciences.* 2021. No. 1. P. 12–18.

204. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D. R., Clancy C. J. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2016. Vol. 62. № 4. P. 1–50.

205. Peters B. M., Yano J., Noverr M. C., Fidel P.L. Jr. Candida vaginitis: when opportunism knocks, the host responds. *PLoS Pathog.* 2014. Vol. 10. № 4. P. 965.

206. Prince A. L. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers. *J Reprod Immunol.* 2014. № 104–105. C. 12–19.

207. Roberts C. L., Algert C. S., Rickard K. L., Morris J. M. Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2015. Vol. 4. P. 31.

208. Rodrigues F. S., Peixoto S., Adami F., Alves Bda C., Gehrke Fde S., Azzalis L. A. Proposal of a new cutoff for Nugent criteria in the diagnosis of bacterial vaginosis. *J Microbiol Methods.* 2015. Vol. 115. P. 144–146.

209. Sardella D., Gatt R., Valdramidis V. P. Assessing the efficacy of zinc oxide nanoparticles against *Penicillium expansum* by automated turbidimetric analysis. *Mycology.* 2017. Vol. 9. № 1. P. 43–48.

210. Salmanov A., Suslikova L., Pandei S., Rud V., Kokhanov I., Butska V., Tymchenko A. Healthcare associated deep pelvic tissue infection and other infections of the female reproductive tract in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie.* 2021. Vol. LXXIV, Issue 3 (Part 1). P. 406–412.

211. Shi X. Y., Yang Y. P., Zhang Y. Molecular identification and antifungal susceptibility of 186 *Candida* isolates from vulvovaginal candidiasis in southern China. *J Med Microbiol.* 2015. Vol. 64. № 4. P. 390–393.

212. Shimaoka M., Yo Y., Doh K., Kotani Y., Suzuki A., Tsuji I., Mandai M., Matsumura N. Association between preterm delivery and bacterial vaginosis with or without treatment. *Sci Rep.* 2019. Vol. 9. № 1. P. 509.

213. Sobel J. D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis—more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep.* 2013. № 15.2. P. 104–108.

214. Swidsinski A., Guschin A., Tang Q., Dörffel Y. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019 Vol. 220. № 1. P. 1–91.

215. Tomusiak A. Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* isolated from cases of bacterial vaginosis. *Ginekol. Pol.* 2011. Vol. 82, No 12. P. 900–904.

216. Ugwa E. A. Vulvovaginal candidiasis in Aminu Kano teaching hospital, northWest Nigeria: hospital-based epidemiological study. *Ann Med Health Sci Res.* 2015. Vol. 5. № 4. P. 274–278.

217. van der Meijden W. I., Boffa M. J., Ter Harmsel W. A., Kirtschig G. 2016 European guideline for the management of vulval conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017. Vol. 31. № 6. P. 925–941.

218. van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod.* 2013. Vol. 28. № 7. P. 1809–1815.

219. van Schalkwyk J., Yudin M. H. Infectious Disease Committee. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015. Vol. 37. № 3. P. 266–274.

220. Ventolini G. Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis. *Womens Health (Lond).* 2016. Vol 12. № 3. P. 283–291.

221. Wang Z., Fu L., Xiong Z. Diagnosis and microecological characteristics of aerobic vaginitis in outpatients based on preformed

enzymes. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. № 55.1. P. 40–44.

222. Watson C. J., Fairley C. K., Grando D., Garland S. M. Associations with asymptomatic colonization with candida in women reporting past vaginal candidiasis: an observational study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013. Vol. 169. № 2. P. 376–379.

223. Workowski K. A., Bolan G.A. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. Vol. 64. P. 1–137.

224. Wypij M., Czarnecka J., Dahm H., Rai M. Silver nanoparticles from *Pilimelia columellifera* subsp. *Pallida* SL19 strain demonstrated antifungal activity against fungi causing superficial mycoses. *J Basic Microbiol*. 2017. Vol. 57. № 9. P. 793–800.

225. Zeng. X ., Zhang Y, Taohong Z., Xue Y. ,Xu H. Risk Factors of Vulvovaginal Candidiasis among Women of Reproductive Age in Xi'an: A Cross-Sectional Study. *BioMed Research International Volume*. 2018, № 8, P. 1–8.

226. Yano J., Noverr M. C., Fidel P. L. Jr. Cytokines in the host response to *Candida* vaginitis: identifying a role for non-classical immune mediators, S100 alarmins. *Cytokine*. 2012. Vol. 58. № 1. P. 118–128.

227. Yano J., Noverr M. C., Fidel P. L. Jr. Vaginal heparan sulfate linked to neutrophil dysfunction in the acute inflammatory response associated with experimental vulvovaginal candidiasis. *mBio*. 2017. Vol. 8. № 2. P. 211–217.

228. Yano J., Sobel J. D., Nyirjesy P. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Womens Health*. 2019. Vol. 19. № 1. P. 48.

229. Yano J., Sobel J. D., Nyirjesy P. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and posttreatment outcomes. *BMC Women's Health*. 2019. Vol. 19, № 48. P. 10.

230. Yao D., Chen J., Chen W., Li Z. Mechanisms of azole resistance in clinical isolates of *Candida glabrata* from two hospitals in China. *Infect Drug Resist*. 2019. Vol. 12. P. 771–781.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пандей С. А. Роль місцевого імунітету цервікального каналу в розвитку порушень мікробіоценоза статевих шляхів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2018. Вип. 31, ч. 3. С. 102–105.
2. Пандей С. А. Діагностичне значення оцінки цитокінового статусу при порушеннях мікробіоценозу статевих шляхів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2019. Вип. 35. С. 111–115.
3. Пандей С. А. Особливості контрацепції у жінок із бактеріальним вагінозом. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2020. Вип. 36. С. 47–51.
4. Пандей С. А. Сучасні аспекти діагностики та лікування дисбактеріоза піхви різного генезу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2020. Вип. 37. С. 87–94.
5. Пандей С. А. Поєднання кандидозного вульвовагініту та бактеріального вагінозу: оптимізація діагностики та лікування у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020. № 3. С. 32–35.
6. Pandei S., Ledin D., Lubkovska O. Vulvovaginal candidiasis in combination with bacterial vaginosis in women of reproductive age: features of pathogenesis and treatment. *EUREKA. Health Sciences*. 2021. No. 1. P. 12–18. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)

7. Salmanov A., Suslikova L., Pandei S., Rud V., Kokhanov I., Butska V., Tymchenko A. Healthcare associated deep pelvic tissue infection and other infections of the female reproductive tract in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021. Vol. LXXIV, Issue 3 (Part 1). P. 406–412. *(Здобувачем проведено аналіз клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)*

8. Пандей С. А. Вплив змін місцевого імунітету цервікального каналу на розвиток порушень мікробіоценозу статевих шляхів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг)*. 2018. Вип. 31, ч. 3. С. 152.

9. Пандей С. А. Сучасні аспекти діагностики порушень мікробіоценозу статевих шляхів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів)*. 2019. Вип. 35. С. 167.

10. Пандей С. А. Профілактика непланованої вагітності у жінок із бактеріальним вагінозом. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон)*. 2019. Вип. 36. С. 115.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг, 30 жовтня 2018 року), тема «Вплив змін місцевого імунітету цервікального каналу на розвиток порушень мікробіоценозу статевих шляхів» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів, 21 травня 2019 року), тема «Сучасні аспекти діагностики порушень мікробіоценозу статевих шляхів» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон, 12 вересня 2019 року), тема «Профілактика непланованої вагітності у жінок із бактеріальним вагінозом» (доповідь; тези).