

ВАГІНІТИ ТА ПРОБЛЕМИ ЇХ ЛІКУВАННЯ

Довга І. М., Частій Т. В.,
Іваннік В. Ю., Казмірчук В. В.

Інститут мікробіології та імунології
ім. І.І. Мечникова
Національної академії медичних наук України

Проблема зростання частоти вагінальних інфекцій, спричинених як патогенними, так і умовно-патогенними мікроорганізмами, залишається актуальною протягом останнього десятиріччя. За даними сучасних дослідників, не дивлячись на розвиток та впровадження в клінічну практику методів профілактики, діагностики та лікування вагінальної інфекції (ВІ), її частота не знижується і варіюється в межах 35–67 % [1 – 3].

Важливість і значимість проблеми обумовлена не тільки високою поширеністю інфекційно-запальних захворювань геніталій, а й доведеним їх негативним впливом на репродуктивну функцію жінок, атиповим перебігом інфекційного процесу, формуванням мікробних біоплівки, а також необґрунтованим призначенням антибактеріальної терапії, безконтрольним самостійним лікуванням жінок, які ведуть до частоті хронізації та рецидивам внаслідок відсутності другого етапу лікування, що полягає у відновленні нормального біоценозу піхви [4 – 5].

Інфекції піхви прийнято називати загальним терміном – вагініт, що має на увазі комплексний синдром, який включає усі інфекційні і неінфекційні запальні процеси, що розвиваються у генітальному тракті. До теперішнього часу вживається поділ вагінітів на специфічні і неспецифічні. До специфічних інфекцій спочатку відносили сифіліс, гонорею, трихомоніаз, туберкульоз. На сьогодні до специфічних інфекційних вагінітів відносять бактеріальний вагіноз, вульвовагінальний кандидоз та трихомонадний вагініт, при виявленні будь-яких інших умовно-патогенних мікроорганізмів вагініт є неспецифічним [6 – 8]. Бактеріальний вагіноз, на відміну від інших вагінітів, не має запального характеру.

За перебігом виділяють гострі вагініти, що протікають з яскраво вираженими клінічними симптомами, і хронічні (для них характерна стерта клінічна картина) [9].

Вагініти відносяться до захворювань, які самі по собі не становлять прямої загрози здоров'ю жінки, однак при цьому в нижніх відділах статевого тракту накопичуються і постійно зберігаються в надзвичайно високих концентраціях умовно-патогенні мікроорганізми, які є основними збудниками гнійно-запальних захворювань органів малого таза [10].

Факторами ризику, що сприяють розвитку вагінітів, слід розглядати ранній початок статевого життя підлітками, часту зміну статевих партнерів, нехтування засобами бар'єрної контрацепції, алкоголь, куріння, наркоманію, авітаміноз,

недостатнє харчування, стреси, зниження імунітету. Також необхідно відзначити підвищену вірулентність мікроорганізмів, яка є пусковим механізмом у виникненні запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ). Немаловажним фактором є анатомічне розташування зовнішніх статевих органів і піхви – безпосередня їх близькість до анусу і сечовидільних шляхів – забезпечує високу частоту обміну мікроорганізмами між кишечником і урогенітальним трактом, що також сприяє поширенню інфекції [11].

Мікрофлора вагіни здорових жінок представлена різноманітними мікроорганізмами: грам-позитивними та грам-негативними аеробами, факультативно-анаеробами та облигатно-анаеробами. Загальна кількість бактерій при нормоценозі піхви у виділеннях не перевищує 10^5 – 10^6 КУО/мл і основним представником вагінального біотопу є мікрофлора *Додерлейна*: лактобактерії (90 %), біфідумбактерії (до 10 %), пептострептококи (до 5 %) [12 – 13].

Стан мікробіоценозу слизової піхви має велике значення для репродуктивного здоров'я жінок. Зміна якісного і кількісного складу мікроорганізмів цього локусу, а також їх співвідношення з клітинами макроорганізму може призвести до розвитку дисбіозу піхви або вульвовагініту [14].

Інфекційні захворювання піхви, на частку яких припадає понад половину всієї гінекологічної патології, тісно пов'язані з дисбіотичними порушеннями в даному біотопі, що, перш за все, проявляється значним зниженням концентрації клітин бактерій групи *Doderlein* і різким збільшенням концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів [15]. Все це призводить до розвитку одного з типів інфекцій: бактеріального вагінозу (переважає анаеробна мікрофлора), аеробного-неспецифічного вагініту (переважає аеробна мікрофлора), вульвовагінального кандидозу. Який саме стан розвинеться, багато в чому залежить від вірулентності збудників або їх асоціації, особливостей мікробіому піхви та інтенсивності імунної відповіді [13].

Дисбіоз піхви створює сприятливі умови для інфікування піхви екзогенними патогенними мікроорганізмами: ризик зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом, на тлі дисбіозу піхви в 5–7 разів вище, ніж у жінок з нормальною мікрофлорою [16].

Інфекційно-запальні захворювання жіночих статевих органів спричинює велика кількість бактерій і вірусів. Найчастіше, поряд з гонококами, трихомонадами, хламідіями, виявляють умовно-патогенні суворо анаеробні мікроорганізми – бактероїди, пептококи, пептострептококи, фузобактерії, вейблонели, а також представників кишкової мікрофлори родини *Enterobacteriaceae*. Подібні полімікробні процеси (мікст-інфекції) характеризуються тим, що етіологічним фактором є не один окремо взятий збудник, а їх асоціація з характерними біологічними властивостями [4].

На теперішній час в етіології ряду інфекційних ускладнень у жінок превалюють мікробні асоціації, що володіють більш вираженими патогенними властивостями, ніж монокультури. Це пояснюється тим, що вірулентність мікроорганізмів може зростати в асоціаціях кількох видів при наявності синергидної дії [17].

Захворювання, викликані змішаною інфекцією, мають більш тривалий перебіг, на їх тлі нерідко виникають різні ускладнення. Крім того, при змішаній інфекції, особливо схильній до хронізації процесу, домогтися одужання без подальших рецидивів значно важче, ніж в разі терапії моноінфекції [18 – 19]. При цьому частота рецидивів запальних захворювань піхви досягає 30–40 % [20].

Звертає на себе увагу зменшення в останні роки частки мікст-інфекцій з двох захворювань на 14,1 % за рахунок збільшення частки мікст-інфекцій з трьох і чотирьох захворювань і навіть з п'яти. Аналіз, що проведено за варіантами змішаних вагінітів в залежності від кількості мікроорганізмів в міксті, показав відсутність будь-якої закономірності у частоті тих чи інших етіологічних факторів. Однак констатовано явне превалювання умовно-патогенних мікроорганізмів (грибів роду *Candida*, аеробів і анаеробів, уреоплазм) над безумовними патогенами (трихомонадами і вірусом простого герпесу). У цілому співвідношення цих груп мікроорганізмів склало 2,7: 1 [21].

За останні 50 років дослідниками відзначено зміну структури збудників ЗЗОМТ. Якщо у 40-70 роки ХХ століття провідне місце серед них займали неспорують грам-позитивні аероби (стрептокок – 31,4 %, стафілокок – 54,5 %), то вже з 80 років ХХ століття більшість дослідників сходяться на думці, що провідним ініціатором ЗЗОМТ після *Chlamidia trachomatis* і *Neisseria gonorrhoeae* є полімікробні асоціації неспорують грам-негативних (бактероїди, превотелла, фузобактерії) і грам-позитивних анаеробних (пептострептококки і кластридії) мікроорганізмів, аеробної грам-негативної (кишкова паличка, клебсієла, протей, ентеробактерії) і рідше грам-позитивної (стрептокок, ентерокок, стафілокок) мікробної флори [22].

Одним з найбільш поширених дисбіотичних станів піхви є бактеріальний вагіноз (БВ).

З етіологічної позиції БВ – це полімікробна хвороба, що зумовлена зміною нормальної вагінальної екології з вираженою проліферацією анаеробів як у видовому, так і в кількісному відношенні. Піхвова мікрофлора у пацієток з БВ складається з комбінації аеробних, факультативно-анаеробних, оксигентолерантних анаеробних і суворих анаеробних мікроорганізмів, що існують в симбіозі один з одним. При БВ зникають одні різновиди мікроорганізмів і з'являються інші. І в цьому випадку етіологічним фактором виступає не який-небудь окремо взятий мікроб, а їх асоціація з притаманними їй специфічними біологічними особливостями, які вона отримує в симбіозі різних мікроорганізмів [4].

Характер порушень мікрофлори піхви при БВ зумовлений спектром мікроорганізмів, що беруть участь у розвитку даного захворювання, які й спричиняють комплекс якісних і кількісних змін у вагінальній мікрофлорі. Це відбувається за рахунок зниження кількості чи відсутності лактобактерій, що продукують H_2O_2 , збільшення кількості *G. vaginalis*, грам-негативних анаеробних бактерій – *Mobiluncus spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, а також *M. hominis* і *U. urealyticum*; невеликої кількості *Candida* та збільшення загальної кількості мікроорганізмів у вагінальній мікрофлорі [23 – 26].

Крім вищеперелічених мікроорганізмів, специфічними для БВ бактеріями є *Atopobium vaginae*, *Porphyromonas spp.*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Dialisterspp.*, *Mycoplasmahominis*, а також бактерії, що асоційовані з розвитком БВ (*bacterialvaginosis associated bacteria* – BAVB1, BAVB2, BAVB3), які відносяться до роду *Clostridiales* [27, 28].

У пацієток з БВ доволі часто ідентифікують такі мікроорганізми як *Corynebacterium spp.*, *Escherichia*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophiticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, гриби роду *Candida* [22, 29].

Відомо, що при БВ різко збільшується концентрація бактеріальних клітин у піхві (до 10^{10} – 10^{11} КУО/мл проти 10^7 – 10^9 КУО/мл у здорових жінок). При цьому на фоні значного зниження кількості лактобацил або їх повної елімінації різко змінюється співвідношення між анаеробними й аеробними видами в бік збільшення анаеробів. Якщо у здорових жінок це співвідношення становить 5:1–10:1, то при бактеріальному вагінозі – 100:1–1000:1 [30].

Слід також відзначити, що БВ може бути зумовлений як порушеннями піхвового мікробіоценозу, так і екзогенними факторами (зниження імунітету, безсистемна антибіотикотерапія, захворювання, що передаються статевим шляхом, використання маткових контрацептивів, інвазивні процедури, спринцювання, дисбактеріоз) [17].

Встановлено зв'язок між клінічно вираженою інфекцією, запаленням і зміненою репродуктивною функцією. Невеликі зсуви у мікробіомі, що виникають в результаті тонких змін у місцевому середовищі, зазвичай клінічно не очевидні, але можуть залишатися клінічно значущими, особливо в репродуктивній медицині [31].

БВ слугує джерелом висхідної інфекції статевих органів. Ризик розвитку запальних ускладнень після оперативних втручань та інвазивних діагностичних процедур у хворих з БВ у 3,2–4,2 разу вище, ніж у жінок з нормоценозом піхви. Постабортний ендометрит у хворих БВ розвивається у 3 рази частіше [32].

БВ також пов'язують з підвищеною поширеністю вірусу папіломи людини. E. Gillet і

співавт. вказують на зв'язок бактеріального вагініту з розвитком дисплазій шийки матки. Результати низки досліджень свідчать про часту асоціацію папіломавірусної інфекції з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN), особливо високого ступеня тяжкості, з БВ [16, 33].

В останні роки зросла частота рецидивів БВ, резистентність до терапії, його комбінація з кандидозним кольпітом (КК). За даними літератури, поширеність БВ у сполученні з КК спостерігається у 20–35 % хворих. Серед зареєстрованих випадків БВ (93,6 %) були виявлені характерні змішані клінічні форми з аеробною мікрофлорою і генітальним кандидозом [34].

J. Sobel і співавт. при БВ виділяють два різновиди змішаних інфекцій: мікст-інфекцію і коінфекцію. Мікст-інфекцію одночасно викликають декілька мікроорганізмів, які спільно беруть участь в патогенезі захворювання, і клінічно хвороба проявляється як змішана інфекція. Коінфекція – поєднання як мінімум двох незалежних збудників, причому кожен має власні патогенетичні механізми і здатний самостійно викликати клінічні прояви захворювання, але один із збудників, як правило, домінує. Синергізм клінічних проявів не характерний, це, з точки зору авторів, набагато більш рідкісний стан, ніж мікст-інфекція [19, 35, 36].

Змішані інфекції або інфекції, що розвиваються на тлі вагінального дисбактеріозу, спостерігаються у третини пацієнток із запальними захворюваннями піхви. З наявністю мікст-інфекції пов'язують також випадки неуспішності у лікуванні БВ, антимікробну резистентність та високі ризики виникнення рецидивів [17, 37].

У 60 % жінок з БВ виявляють порушення мікроекології кишківника (дисбактеріоз), що дозволяє припускати наявність дисбіотичного процесу в організмі з вираженим проявом або у репродуктивній, або у травній системі [38].

Багатьма дослідженнями встановлена висока частота міграції при дисбактеріозах кишківника фекальної флори в інші органи, насамперед у сечостатевою систему. Підтвердженням цього є виявлення при вагінальних дисбіозах у високих концентраціях кишкових мікроорганізмів, особливо їх анаеробних різновидів (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella* та ін.), кількість клітин яких у 100–1000 разів перевищує норму [11, 30].

Більше 90 % всіх інфекцій БВ пов'язують з уропатогенними мікроорганізмами сечостатевої системи, які відносяться у першу чергу до грамнегативних бактерій сім. *Enterobacteriaceae* [29].

A. Swidsinski і співавт. стверджують, що БВ – полімікробна біоплівка, що передається статевим шляхом [19, 39 - 42].

Найбільш поширеними мікроорганізмами, що входять до складу біоплівок при БВ, є *G. vaginalis* (від 60 % до 90 % маси біоплівки), *Sneathiasanguinegens*, *Porphyromonas assaccharolytica*, *Megasphaera spp.*, *A. vaginae* (від 1 % до 40 % маси біоплівки), а також вагіноз-асоційовані

бактерії, родинні *Clostridium phylum*, *Megasphaera* і / або *Leptotrichia* і ін. Біоплівка підвищує ступінь адгезії бактерій до поверхні епітелію, дозволяє їм досягати більш високих концентрацій і перешкоджати проникненню лікарських препаратів до бактерій, що знаходяться у плівці в неактивному стані. Підтверджено наявність постійної і адгезивної бактеріальної біоплівки *A. vaginae* спільно з *G. vaginalis* [32, 27, 43].

Крім БВ, одне з провідних місць за розповсюдженням серед захворюваності на вагініти займає вагінальний кандидоз (ВК). Зростання захворюваності за останні 10 років у 2 рази дозволяє віднести ВК до так званих хвороб цивілізації. За даними ряду авторів, близько 75 % жінок протягом життя перенесли мінімум один епізод ВК, у 40–50 % дорослих жінок спостерігається рецидивуючий ВК, в 5–8 % випадків процес переходить у хронічну форму. Практично у кожній другій вагітній мають місце ознаки ВК. Частота кандидозу серед доношених новонароджених за останні роки зросла з 1,9 % до 15,6 %, причиною загибелі плода у 10 % випадків є гриби. У 8–12 % здорових жінок виявляється кандидоносійство, яке за наявності факторів ризику може призвести до розвитку клінічно виражених ознак захворювання. [44, 45].

ВК – запальне захворювання, що спричинене дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Рід *Candida* включає 163 види, різні за патогенністю та вірулентністю для людини. Первинна контамінація та колонізація слизової оболонки людини цими мікроорганізмами відбувається ще в пологових шляхах матері під час народження дитини, свідченням чого є висока (до 60 %) частота ізоляції дріжджоподібних грибів роду *Candida* в немовлят і майже цілковита ідентичність таксономічного складу грибів роду *Candida* у відповідних біотопах дитини та матері [46 – 48].

Найпотужніший вплив на формування кандидозу чинить масивне, часто неадекватне, застосування антибіотиків широкого спектра дії, а також неконтрольований діабет, пригнічення імунітету, застосування глюкокортикоїдів і генетична схильність. Сформований кандидоз на тлі дисбіозу викликає додаткову імуносупресію, що сприяє поглибленню кандидозу, який спричинений різними видами *Candida* [49 - 51].

Однією з характеристик перебігу ВК є здатність поєднання кандидозної інфекції з іншою умовно-патогенною бактеріальною флорою, що має високу ферментативну і лізуючу активність, що сприяє penetрації кандид до слизової оболонки геніталій. Особливостями ВК на сучасному етапі є схильність до поширення, хронічного і рецидивуючого перебігу, а також частого розвитку у грибів роду *Candida* резистентності до багатьох лікарських препаратів [44].

Тенденція ВК до хронізації з рецидивуванням проявляється у вигляді мікст-інфекції. Так, у переважній більшості пацієнток з рецидивуючим кандидозом показники нормальної мікрофлори істотно знижені (число лактобактерій не

перевищує 10^4 КУО / мл). Поряд з цим ВК супроводжує бактеріальна мікрофлора: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. piogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* [8].

Є дані про те, що при рецидивуючому ВК резервуаром грибів і джерелом реінфекції піхви служить шлунково-кишковий тракт, при цьому у більшості пацієнток вагінальні і кишкові штами ідентичні [52].

Розвиток симптоматичної інфекції пов'язують з порушенням захисних сил організму, ослабленням функції імунної системи, що призводить до зниження концентрації облигатної мікрофлори (біфідо- і лактобактерій) і масивного розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, у т. ч. і дріжджоподібних грибів роду *Candida* [7].

ВК розвивається на тлі вираженого дефіциту у вульвовагінальному вмісті бактерій роду *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, елімінації бактерій роду *Propionibacterium*, які становлять фізіологічну основу індигенної захисної мікробіоти цього біотопу [49].

Основним збудником ВК тривалий час вважали *C. albicans* (60–95 %), але в останній час збільшується значення інших представників цього роду (*C. tropicalis*, *C. glabrata* (*Torulopsis*), *C. krusei*) і грибів роду *Geobratum*. *C. zeylanoides* належить до видів, що рідко виявляються у вульвовагінальному вмісті, а інші виявлені види дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. glabrata*, *C. inconspicua*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* та *C. pseudotropicalis*) – до видів, що виявляються частіше [53].

На теперішній час відзначається зростання частоти неспецифічних запальних захворювань жіночих статевих органів, серед яких питома вага належить неспецифічному вагініту (НВ) [54].

За даними більшості дослідників, найбільш частою причиною НВ є кокова і паличкова мікрофлора (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Pneumococcus spp.*, *H. influenzae*, представники сімейства *Enterobacteriaceae* - *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* і / або роду коринєбактерій). Відомо також, що зростання колоній умовно-патогенної мікрофлори (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, коліформні бактерії) значно підвищує ризик виникнення гнійно-запальних захворювань органів малого таза, що призводить до розвитку хоріоамніоніта, інтраамніальної інфекції, післяпологового ендометриту, післяопераційних запальних ускладнень. У 3–19 % спостережень при НВ виділяють у культурі представників роду *Streptococcus* (стрептококи групи В, зеленуючі стрептококи), *Haemophilis influenzae* та ін. У значній кількості спостережень (10–46,2 %) НВ обумовлені колонізацією вульви і піхви представниками сімейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus mirabilis*) [6, 55, 56].

На відміну від БВ, це захворювання є дійсним запальним процесом [20].

До НВ схильні пацієнтки усіх вікових груп – від препубертате до постменопаузи, а пік захворюваності припадає на вік від 21 до 30 років. Так, у молодому віці основними причинами, що сприяють розвитку неспецифічного кольпіту, як правило, є інфекційні захворювання, ендокринна патологія, зниження функції яєчників, вплив імисцевих факторів. У свою чергу, у похилому і старечому віці розвитку НВ сприяє втрата одного з важливих факторів захисту слизової оболонки піхви, а саме – можливість утворення молочної кислоти з глікогену [57].

НВ серед вагінальних інфекцій зустрічаються набагато частіше, ніж інфекції, викликані абсолютними патогенами, досягаючи 76–80 %. Відзначено, що виникнення неспецифічних інфекційних захворювань піхви обумовлено станом макроорганізму (попередньою і супутньою генітальною та екстрагенітальною патологією) і сексуальною поведінкою, а особливості перебігу інфекційного процесу визначаються видом домінуючого мікроорганізму, компонентним складом мікробних асоціацій, що обумовлює ефекти синергізму-антагонізму, який формується у біоценозі. Рецидивуючий перебіг НВ формує ряд ускладнень захворювання, серед яких виділяють безпліддя, порушення менструального циклу, підвищений ризик реалізації онкогенного потенціалу вірусів, висхідне інфікування верхніх відділів генітального тракту, розвиток інфекційних ускладнень після хірургічного втручання на органах малого таза, ймовірність інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом, формування морфологічних змін шийки матки [58].

На сьогодні неухильне збільшення кількості вагітних, що входять до групи ризику за такої патології, призводить до передчасних пологів, невиношування вагітності, плацентарної недостатності та ін. Незважаючи на удосконалення методів діагностики та лікування, частота даної патології залишається на попередньому рівні і становить 7–10 % від усіх пологів [54].

Факторами ризику, що сприяють розвитку даної патології, слід розглядати порушення обміну речовин, хронічні стресові ситуації, травми, переохолодження, перегрівання, аліментарний фактор, токсична дія деяких лікарських речовин, різні екстрагенітальні захворювання, імуносупресію при ускладненому перебігу вагітності та пологів, несприятливу санітарно-епідеміологічну обстановку в стаціонарі, недотримання правил особистої гігієни [59].

Незважаючи на значні успіхи в організації лікувального процесу і медичного спостереження жінок репродуктивного віку, лікування вагінальної інфекції залишається актуальною проблемою, яка потребує періодичної корекції терапії, що призначається [56].

Традиційна етіотропна терапія вагінальних дисбіозів передбачає як ключове завдання ліквідацію надмірних популяцій патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. При цьому, залежно від

виявленого етіологічного фактора захворювання, використовують системне або місцеве застосування антибактеріальних, антимікозних або антивірусних препаратів [30, 60].

Для корекції порушеного мікробіоценозу традиційно найчастіше проводять двоетапну терапію. Перший етап полягає у санації піхви від патогенних і умовно-патогенних анаеробних мікроорганізмів (етіотропна терапія): орнідазол, метронідазол, кліндаміцин, тернідазол, ніфурател переважно місцево або системно у середньому від 3 до 10 днів. До антибактеріальної терапії при необхідності додаються імунокоректори, інгібітори синтезу простагландинів, антигістамінні та ін. препарати з урахуванням протипоказнь. Другий етап не менш значущий – він полягає у відновленні нормального біоценозу піхви. [61],

Провідною ланкою в терапії вагінітів, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, є призначення антибактеріальних препаратів [55].

Найчастіше для лікування БВ застосовують системну терапію метронідазолом. Альтернативні схеми лікування передбачають місцеве застосування препаратів метронідазолу і кліндаміцину, а також системне призначення кліндаміцину. Однак останнім часом доведено, що використання схем з метронідазолом для лікування БВ, рекомендованих CDC, виявилось неефективним, тому що частота рецидивів протягом року може досягати 58 %. Навіть терапія високими дозами метронідазолу (3 місяці двічі на тиждень 750 мг вагінально), може бути не спроможною і при її скасуванні може статися черговий рецидив бактеріального вагінозу. Кліндаміцин також має подібні результати – 32 % повторних атак БВ за 6 місяців [5].

Проникаючи всередину мікробної клітини, метронідазол перетворюється на активну форму, зв'язується з ДНК і блокує синтез нуклеїнових кислот. Однак використання препарату перорально нерідко спричинює такі побічні явища, як металевий присмак у роті, диспепсичні розлади, алергійні реакції. У разі тривалого його використання може розвинути так званий нейропатичний синдром. Є повідомлення про можливу мутагенну дію метронідазолу, що є особливо важливим при лікуванні БВ у вагітних [4].

Дослідження *in vitro* показали, що метронідазол та інші нітроїмідазоли в значній мірі неефективні проти деяких асоційованих з БВ бактерій, таких як *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mobiluncus spp.* [28].

Відзначають, що на фоні застосування метронідазолу число лактобактерій у піхвовому вмісті збільшується. Проте при монотерапії препаратами групи 5-нітроїмідазолу, крім збільшення частоти рецидивів, у 20 % жінок розвивається кандидозний вульвовагініт. Системне застосування кліндаміцину ускладнюється діареєю, а місцево – часто призводить до повної елімінації лактобактерій [30].

Також відомий розвиток резистентності до метронідазолу у представників полімікробної

асоціації бактеріального вагінозу – *Mobiluncus spp.*, *A. vaginae*, *M. hominis*, *M. fermentans*, до метронідазолу та кліндаміцину – *M. genitalium*, *Leptotrichia spp.* [62].

Крім лікування БВ, різні лікарські препарати, що містять метронідазол використовують і при терапії неспецифічних вульвовагінітів, якщо у піхви домінує анаеробна мікрофлора [63].

Для лікування НВ найчастіше використовують кліндаміцин. У жінок у постменопаузальному періоді лікування кліндаміцином доповнюють замісною гормональною терапією. Для терапії НВ також успішно використовують канаміцин інтравагінально і моксифлоксацин перорально. На думку G. Tempere (2010), антибактеріальні препарати для лікування НВ повинні бути активні щодо бактерій кишкової групи і мінімально активні проти нормальної мікрофлори піхви - вимоги, яким відповідають канаміцин і фторхінолони. G.S. Tansarli і співавт. (2013) показали, що для терапії НВ найбільш ефективними і безпечними є супозиторії з аміноглікозидами. С. Нан та співавт. (2015) довели, що вагінальні супозиторії, що містять канаміцин або кліндаміцин, ефективні для лікування даної патології у невагітних жінок, тоді як місцевий кліндаміцин може застосовуватися у вагітних [28].

Важкий вульвовагініт з глибоким ураженням шкіри вульви, викликаний стрептококами групи В або метицилінрезистентними штамами *S. aureus*, а також *utamamu Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* і *Bacteroides species* може потребувати системної терапії амоксициліном з клавулановою кислотою або моксифлоксацином [57].

При виявленні *Streptococcus agalactiae*: *Haemophilus parainfluenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* показано застосування препарату Панцеф, що містить цефіксим - цефалоспориновий антибіотик III покоління [63].

Основні схеми лікування запальних захворювань жіночих статевих органів також включають застосування антибіотиків – амоксицилін / клавуланат у поєднанні з доксицикліном або макролідами (азитроміцин, еритроміцин, кларитроміцин або спіраміцин), а альтернативні – офлоксацин в поєднанні з метронідазолом або лінкозамідами (лінкоміцин або кліндаміцин), ципрофлоксацин в поєднанні з доксицикліном або макролідами (азитроміцин одноразово, еритроміцин, кларитроміцин або спіраміцин) і метронідазолом або лінкозамідами (лінкоміцин або кліндаміцин) [7].

Однак в останні роки відзначається неухильне зростання резистентності патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів до традиційно застосовуваних антибактеріальних препаратів [55].

Антибіотикотерапія, ліквідуючи патогенні і умовно-патогенні мікроорганізми, одночасно перешкоджає зростанню і швидкому відновленню нормальної мікрофлори піхви. Ці фактори ризику з негативним впливом на біоценоз піхви призводять до значного зменшення рівня лактобацил і розмноження у піхві умовно-патогенних мікроорганізмів. Існуючі традиційні методи терапії інфекцій статевої сфери із застосуванням етіотропних антибактеріальних препаратів можуть бути неефективними або надавати короточасну дію, особливо при хронічних рецидивуючих формах захворювань. Це, в свою чергу, може бути обумовлено відсутністю терапевтичного впливу на змінену тканинну реактивність [20, 64].

Поява антибіотикорезистентності призводить до того, що застосування антибіотиків першого ряду стає проблематичним в рамках офіційних програм лікування, навіть якщо резистентність спостерігається лише у невеликого числа патогенних бактерій. Також існує проблема виділення *Staphylococcus spp.* з наявністю резистентності до ряду антимікробних засобів – оксациліну, гентаміцину, ципрофлоксацину, тетрацикліну. Останнім часом відзначається наявність резистентності до метициліну, але зі збереженням чутливості до ванкоміцину. Мікроорганізми сімейства *Enterobacteriaceae* володіють резистентністю до тетрацикліну, ампіциліну, інгібіторозахищених пеніцилінів, цефалоспоринів I-III поколінь внаслідок продукції β -лактаму розширеного спектру при збереженні чутливості до карбапенемів [20].

За даними ряду авторів, відзначається висока стійкість мікроорганізмів сімейства *Enterobacteriaceae* до препаратів групи фторхінолонів, які як і раніше продовжують широко використовуватися в терапії запальних захворювань. Згідно з дослідженням L. Johnson і співавт. (2008) спостерігається підвищення рівня резистентності *Escherichia coli* до левофлоксацину. У багатьох країнах світу в останні роки спостерігається тенденція до значного зростання стійкості представників аеробного мікрофлори до ампіциліну і котримоксазолу [55, 65, 66].

Для терапії ВК застосовують антимікотичні засоби, серед яких препаратами першої лінії є азоли (клотримазол, міконазол, бутконазол, тіоконазол, терконазол, сертаконазол) для інтравагінального застосування у формі крему і супозиторіїв, а триазоли (флуконазол, ітраконазол) для системного застосування [67].

Також в якості протигрибкових засобів для лікування ВК використовують препарати полієнового ряду (натаміцин, ністатин, леворин, амфотерицин і ін.) та інші (гризофульвін, флуцитозин, нитрофунгин, декамін, препарати йоду та ін.) [53].

Стійкість до азолових антимікотиків росте досить повільно, тому їм належить звання засобів першого вибору при вульвовагінальному кандидозі, обумовленому *C. albicans*, у невагітних (штами *C.*

krusei завжди резистентні до азолів, а *C. glabrata* відрізняє дозозалежна чутливість або повна резистентність). Тим часом біоплівки, що містять *C. non-albicans*, часто створюють умови для збереження грибової інфекції, її рецидивів і практично не піддаються терапії. З огляду на те, що за деякими даними за останні 20 років етіологічна значимість *C. non-albicans* зросла в 2–4,5 рази (з 8 % до 35 %), має сенс комбінувати лікування азолами з місцевим призначенням полієнових антимікотиків [57].

При лікуванні кандидозу, у т.ч. у вагітних, також підтверджено високу ефективність і надійність натаміцину у формі супозиторіїв. При змішаних інфекціях часто призначаються комплексні препарати, що містять неоміцин, поліміксин, ністатин, преднізолон, орнідазол та ін. [63].

Останнім часом для місцевого лікування ВК широко застосовують препарат Залаїн на основі сертаконазолу у різних формах (супозиторії, крем) – перший в світі подвійний протигрибковий препарат, який надає фунгістатичну і фунгіцидну дію, має високу активність відносно штамів *C. albicans* серотипів А та В, а також щодо помірно чутливих і резистентних до похідних імідазолу штамів [63].

За наявності особливостей перебігу кандидозу, насамперед, його здатності до асоціації з бактеріальною умовно-патогенною флорою, найбільш ефективним для лікування даної патології у жінок фертильного віку є препарат Хінофудин у формі вагінальних супозиторіїв. Використання даного препарату для терапії кольпіту і вульвовагініту грибової і неспецифічної бактеріальної етіології зумовлено протимікробними властивостями діючої речовини – хлорхінальдолу, що має антифунгальну активність щодо аскоміцетів роду *Aspergillus* і роду *Penicillium*, дріжджових і дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* тощо), а також дерматофітів та антибактеріальну активність щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій [53].

При гострому і хронічному рецидивуючому кандидозі для системного лікування використовують флуконазол. Слід зазначити, що за даними досліджень, що проводилися в останнє десятиліття, деякі гриби роду *Candida* часто виявляються резистентними до стандартної схеми терапії флуконазолом. І хоча, згідно з результатами мета-аналізів великої кількості рандомізованих досліджень (PubMed, Scopus, WebofScience, CochraneLibrary), флуконазол та ітраконазол мають однакову ефективність і безпеку, все частіше зустрічаються повідомлення про те, що найбільш часті збудники вагінальних кандидозів (*C. albicans*, *C. Glabrata* і *C. parapsilosis*) демонструють більшу чутливість до ітраконазолу, ніж до флуконазолу. Останнім часом з'явилися дослідження, які вказують на необхідність додаткової фенотипічної диференціації ізолятів *C. dubliniensis*, які нерідко спочатку ідентифікуються як *C. albicans* (на підставі їх подібних морфологічних і фізіологічних характеристик). Ця проблема набуває важливе клінічне значення для вибору оптимальної схеми

терапії в контексті питання резистентності *C. dubliniensis* до флуконазолу. Всі вищенаведені дані переконливо свідчать на користь ретельного підбору схеми антимікотичної терапії при вульвовагінальному кандидозі з обов'язковим урахуванням даних культуральних досліджень і чутливості окремо взятих представників роду *Candida* до препаратів, що використовуються [7].

Не дивлячись на те, що розроблено великий арсенал різноманітних антимікотичних препаратів, чітка тенденція росту захворюваності на кандидоз служить причиною для пошуку нових ефективних фармакологічних препаратів. На сьогодні потрібні ліки, які відрізняються від інших механізмом дії, що матимуть не лише фунгістатичний, але й фунгіцидний ефект одночасно [4].

У даний час отримано безліч доказів ефективності терапії вагінітів, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, різними антисептичними засобами, такими як деквалінію хлорид, хлоргексидину гідрохлорид, повідон-йод, мірамістин. Всі антисептичні засоби мають широкий неспецифічний спектр дії і пригнічують ріст аеробних і анаеробних мікроорганізмів, а також грибів роду *Candida*, при цьому не впливаючи на життєдіяльність колонії лактобактерій [5, 9, 10, 56, 67].

Проте лікування дисбіотичних розладів піхви потребує комплексного підходу, спрямованого не тільки на усунення патогенів, але і на відновлення нормального біоценозу вагінального біотопу, що дасть змогу уникнути суперінфекції і попередити рецидиви захворювань [30].

Для отримання терапевтичної дії і / або зниження побічних ефектів терапії використовують препарати різних груп з антибактеріальним і протигрибковим ефектом, а також їх комбінації. Для емпіричної терапії вагінітів найбільш ефективними і комплаєнтними є локальні комбіновані лікарські форми (вагінальні таблетки, капсули, супозиторії, гелі) [45].

Серед них найчастіше застосовують препарати Гайнекс, Гайнекс форте, Ліменда, Нео-Пенотран у формі супозиторіїв, Кліон Д таблетки вагінальні, які містять метронідазол і міконазол в різних дозах, Гайномакс супозиторії (тинідазол і тіконазол), Клевазол крем (кліндаміцин і міконазол), Неопрізол таблетки (орнідазол, неоміцин, міконазол, преднізолон), Мератин комбіновані таблетки (орнідазол, неоміцин, ністатин, преднізолон), Полижинакс капсули (неоміцин, поліміксин, преднізолон), Тержинан вагінальні таблетки (тернідазол, неоміцин, ністатин, преднізолон) [26, 57, [68 - 70].

Бактеріальні, грибкові та змішані вагінози і вагініти успішно піддаються лікуванню комбінованими препаратами антибактеріальної і протигрибкової дії (бутоконазол і кліндаміцин, ністатин і ніфурател, метронідазол і міконазол та ін.) [56].

Препарат Ципролет А, який є комбінацією ципрофлоксацину і тинідазолу, може

використовуватись в якості комбінованої терапії при лікуванні інфекційно-запальних станів, забезпечуючи комплексне вживання двох активних речовин в одній таблетці [30].

При лікуванні гострих вагінітів змішаної етіології широке застосування знайшов препарат Ельжіна, що містить орнідазол, неоміцин, еконазол і преднізолон. Діючі речовини комбінованого препарату останнього покоління, що володіє протимікробною, протигрибковою і протизапальною дією, мають мінімальний ризик резистентності бактерій, забезпечують максимально широкий спектр дії і високу ефективність при вагінітах будь-якої етіології [19, 21, 16, 27].

Ефективність двоетапного лікування пацієнток, які страждають ВІ, що виникають на тлі дисбіозу піхви і викликаними БВ- і КВ-асоційованими мікроорганізмами, дозволяє рекомендувати застосування вагінального крему, що містить 2 % булоконазолу нітрату і 2 % кліндаміцину, по 5 г / добу протягом 3 днів з наступним використанням лактобактерій штаму LCR 35 протягом 21 дня. При цьому включення рослинного екстракту барбадоського алое мультігін актігель і Вобензиму в комплекс терапевтичних заходів у пацієнток даної групи дозволяє підвищити ефективність елімінації збудника, забезпечити нормальний титр лактобацил зі збереженням їх функціональної активності, що в кінцевому підсумку стійко відновлює порушений мікроценоз піхви [1].

Для лікування пацієнток з рецидивуючим неспецифічним вагінітом і цервіцитом застосовують Вагіферон – комбінований препарат, діючими речовинами якого є інтерферон альфа-2b людський рекомбінантний, метронідазол і флуконазол [58].

Як препарат локальної терапії привертає увагу сучасний препарат в формі вагінального гелю Gynodek, який в останні роки з успіхом застосовується для місцевого лікування та профілактики вагінальних інфекцій. Препарат Gynodek - це інноваційна унікальна трьохкомпонентна система (декаметоксин, гіалуронова кислота, лактатний буфер), максимально наближена до нормальної екосистеми піхви [20].

Після завершення етіотропної терапії вагінітів, крім застосування антибактеріальних препаратів, важливе значення мають препарати, що містять живі біфідо- та лактобактерії та нормалізують біоценоз піхви (Біфідумбактерін, Біфікол, Лактобактерін, Вагілак та ін.) [67].

Додатковим фактором, який поліпшує стан вагінального мікробіоценозу після антибактеріальної терапії, є застосування вагінальних таблеток аскорбінової кислоти. Використання ретардної форми L-аскорбінової кислоти (Вагіном-С, вагінальні таблетки) є сучасним перспективним напрямком у комплексному лікуванні дисбіозу піхви. Основним ефектом препарату є безпосереднє зниження рН середовища піхви, внаслідок чого пригнічується ріст анаеробних бактерій та відновлюється нормальна мікрофлора піхви

(*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*, для яких кисле середовище є оптимальним) [67].

Підходячи до вибору засобів терапії з позицій лікування дисбактеріозу, лікарі сьогодні практично відмовилися від системної антибактеріальної терапії та сконцентрували увагу на місцевих засобах. На теперішній час існує достатня кількість препаратів для місцевої терапії вагінітів. Однак зазначено, що після антибактеріальної терапії, яка знищує умовно-патогенні мікроорганізми, не створюються умови для достатньо швидкого відновлення нормальної мікрофлори піхви [20].

Крім цього, величезне значення має поява полірезистентних штамів мікроорганізмів, що в значній мірі обмежує терапевтичні можливості. Підвищення частоти розвитку інфекцій, викликаних полірезистентними штамми, відбувається внаслідок утворення нових механізмів резистентності, клонального поширення резистентних штамів і обміну генів резистентності між мікроорганізмами, навіть такими, які відрізняються філогенетично [71].

Антибактеріальні препарати пошкоджують мікробну екологію організму господаря, впливаючи не лише на збудник у місці локалізації інфекції, але й на нормальну мікрофлору кишківника. Значна кількість спостережень свідчить про здатність різних антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів навіть при використанні в терапевтичних дозах викликати істотні зміни в мікроекології людини [64].

З огляду на це останнім часом у терапії вагінітів важлива роль належить препаратам на основі рослинної сировини, перевагою яких є комплексна дія, низька токсичність, довготривале застосування без ризику виникнення побічних явищ тощо [72].

Роль рослинних засобів в лікуванні інфекційних захворювань вельми велика. У ряду лікарських рослин досить виражені протимікробні властивості. До того ж, крім протимікробної дії, рослинні засоби мають протизапальні, імуностимулюючі, антигіпоксичні, репаративні, в'язучі, антиоксидантні властивості [73].

Більшість лікарських рослин, які мають антимікробну дію, відносяться до ефірноолійних (шавлія лікарська, евкالیпт прутовидний, ромашка аптечна, ромашка пахуча, чайне дерево, лаванда, лимон, лаванда, коріандр, сосна, евкالیпт, чебрець, м'ята, розмарин та ін.). Ефірні олії і природні антибіотики, що містяться, наприклад, у звіробії (іманин), безсмертнику (аренанін), шавлії лікарській (сальвін), чистотілі та інших, діють тільки проти мікробів, не впливаючи негативно на вищі організми. Агресивність ефірних олій по відношенню до патогенної мікрофлори поєднується з їх практично повною нешкідливістю для організму людини. Важливо, що антисептична здатність ефірних олій не зменшується з часом, а у мікроорганізмів до них практично не розвивається стійкість. Це пов'язано з тим, що антимікробна дія ефірних олій обумовлена руйнуванням цитоплазматичної мембрани і зменшенням активності аеробного дихання, що призводить до зменшення виділення енергії,

необхідної для синтезу різних органічних сполук. Таким чином, ефірні олії не дають можливості мікроорганізмам створити власні механізми захисту і адаптуватися до агресивного агенту; важливо, що при цьому не відбувається ніяких змін генетичного апарату мікроорганізмів, тобто ефірні олії не мають мутагенної властивості. Це надає можливість їх широкого використання при інфекціях різної етіології [74].

Для лікування гінекологічних захворювань рослини використовували здавна, а в даний час їх застосування в цій області отримало наукове обґрунтування. У практиці народної та офіційної медицини для терапії запальних захворювань жіночих статевих органів серед лікарських рослин широке застосування знаходять такі, як календула лікарська, айр звичайний, ромашка аптечна, звіробій звичайний, деревій звичайний, грицики тощо [75].

Рослинні засоби також здатні підвищувати імунореактивність стану організму з одночасним пригніченням сенсibiliзації, що розвивається у результаті впливу тканинних і бактеріальних антигенів. Протизапальна активність лікарських рослин може бути обумовлена наявністю в них флавоноїдів, алкалоїдів, глікозидів, ефірних олій, кумаринів, дубильних речовин. Крім різноманітного хімічного складу, рослини мають ще й різні фармакотерапевтичні ефекти і застосовуються при різних запальних захворюваннях жіночих статевих органів. При лікуванні запальних захворювань нижнього відділу статевих органів (вульвітів, кольпітів, цервіцитів, ерозії шийки матки) перевага віддається місцевому застосуванню лікарських рослин, які мають виражені антисептичні і протизапальні властивості: ромашці аптечній, бадану товстолистому, ялівцю звичайному, мати-й-мачусі, евкالیпту кулястому, брунькам сосни звичайної тощо [76].

Серед лікарських рослин найбільш перспективною для використання у гінекології є чорнушка посівна або кмін чорний, з насіння якого методом холодного віджиму одержують олію, що понад 2000 років застосовують у народній медицині.

Фітохімічний склад кмину чорного досить різноманітний і містить такі групи біологічно активних сполук, як стероїди (кампестерин, ситостерин, стигмастерин, холестерин, α -спінастерин, β -ситостерол), алкалоїди (нігелін, N-окис нігеліміна, нігеліцин), фермент ліпазу, ефірну олію, жирну олію, тритерпенові сапоніни, кумарини, флавоноїди, фенолкарбонові кислоти, амінокислоти, вуглеводи, білки, мінеральні речовини, глікозид мелантін, гіркі і дубильні речовини, вітаміни. Основним компонентом олії кмину чорного є нігелон (nigellone), що представляє собою за одними даними суміш дітимохінона і тимохінона, а за іншими – дітимохінон. Тимохінон – це протипухлинний, протизапальний антиоксидантний, антибактеріальний, знеболюючий компонент олії кмину чорного [77].

З 1959 року багатьма вченими проводилося понад 200 досліджень щодо кмину чорного, а у 1992

році у медичному департаменті університету в Даці проводилося вивчення антибактеріальних властивостей олії чорного кмину в порівнянні з п'ятьма сильними антибіотиками. Так, дослідження антибактеріальних властивостей ефірної олії чорного кмину у порівнянні з ампіциліном, тетрацикліном, ко-трімоксазолом, гентаміцином і налідиксовою кислотою показали, що олія кмину чорного виявилася найбільш ефективною, ніж перераховані вище препарати, з пригнічення росту холерного вібриона, кишкової палички. Також була встановлено, що діетиловий витяг з кмину чорного пригнічував дію грамнегативних збудників захворювань та грибів роду *Candida albicans* і посилював дію ряду антибіотиків: гентаміцину, стрептоміцину, доксицикліну, лінкоміцину, ампіциліну і тобраміцину. Вивчення дослідниками активного компонента з антибактеріальними властивостями дозволило встановити, що це тимогідрохінон. У досліді з тимогідрохіноном було встановлено його високу протимікробну активність у відношенні і грампозитивних мікроорганізмів [78 - 82]. На даний час багато відомих фармацевтичних компаній Франції, Німеччини, Великобританії, Італії та інших країн застосовують насіння і олію чорного кмину у складі лікарських препаратів. На сьогодні відомі і вивчені наступні властивості фармакологічної дії чорного кмину: безпечна, антибактеріальна, протизапальна, противиразкова, антихолінергічна, протигрибкова, гіпотонічна, антиоксидантна, спазмолітична, протівірусна, бронхолітична, антидіабетична, гепатопротекторна, протипухлинна та інше, що дозволяє його застосування в різних областях медицини, зокрема і в гінекології [83].

З огляду на дані літератури олія кмину чорного, що містять у своєму складі широкий спектр біологічно активних речовин, може бути застосована в якості активної речовини нового лікарського засобу місцевої дії у формі супозиторіїв для лікування вагінітів. В той же час розробка і подальше впровадження лікарського засобу на основі олії кмину чорного у гінекологічну практику надасть можливість підвищити ефективність лікування інфекційних захворювань жіночих статевих органів та уникнути багатьох вищенаведених негативних явищ, що виникають при традиційній терапії.

Vaginitis and the problems of their treatment

Dovha I. M., Chastii T. V., Ivannik V. Yu., Kazmirchuk V. V.

A review of the literature on the causes of vaginitis, vaginal microflora in women with various pathological conditions - bacterial vaginosis, vaginal candidiasis and nonspecific vaginitis, treatment with systemic and local drugs and the prospects for vaginitis therapy with local agents based on vegetable oil - is presented. Vaginitis is a disease that in itself does not pose a direct threat to women's health, but in the lower parts of the genital tract accumulate and constantly stored in extremely high concentrations of opportunistic pathogens, which are the main causative agents of purulent-inflammatory diseases

of the pelvic organs The state of the microbiocenosis of the vaginal mucosa is of great importance for women's reproductive health. Changes in the qualitative and quantitative composition of microorganisms in this locus, as well as their relationship with the cells of the macroorganism can lead to the development of vaginal dysbiosis or vulvovaginitis. The nature of disorders of the vaginal microflora in BV is due to the range of microorganisms involved in the development of this disease, which cause a complex of qualitative and quantitative changes in the vaginal microflora. This is due to a decrease in the number or absence of H₂O₂-producing lactobacilli, an increase in the number of *G. vaginalis*, gram-negative anaerobic bacteria - *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *M. hominis* U. urealyticum; a small amount of *Candida* and an increase in the total number of microorganisms in the vaginal microflora. Recently, an important role in the treatment of vaginitis belongs to drugs based on plant raw materials, the advantage of which is a complex action, low toxicity, long-term use without the risk of side effects. According to the literature, black cummin oil, which contains a wide range of biologically active substances, can be used as the active substance of a new drug of local action in the form of suppositories for the treatment of vaginitis. At the same time, the development and further implementation of a drug based on black cummin oil in gynecological practice will increase the effectiveness of treatment of infectious diseases of the female genital organs and avoid many of the above negative effects of traditional therapy

Key words: bacterial vaginosis, vaginal candidiasis, nonspecific vaginitis, aerobic and anaerobic microorganisms, drug therapy, herbal remedies.

References

1. Gorshkova O. V., Chizhova G. V., Molodtsova L. Yu., Morozova O. N. Ways to optimize the treatment of vaginal infections on an outpatient basis. Medical advice. 2018. No. 13. P. 130–134.
2. Kira E. F., Muslimova S. Z. Nonspecific vaginitis and its impact on women's reproductive health. Probl. reprod. 2008. No. 5. P. 8–14.
3. Ventolini G. Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis. Womens Health (Lond.), 2016. Vol.12, № 3. P. 283–291.
4. Treatment of bacterial vaginosis and mixed infections in women with background processes in the epithelium of the cervix / O. M. Boris et al. Women's health. 2011. No. 1 (57). P. 82–90.
5. Mamedalieva N. M. Modern approaches to the treatment of bacterial vaginosis. Medicine (Almaty). 2016. No. 6 (168). P. 57–60.
6. Shireva Yu. V., Sandakova E. A., Karpunina T. I. Nonspecific aerobic vaginitis – “new” or “old” disease? (review). Medical almanac. 2010. No. 4 (13). P.164–168.
7. Kosey N. V. Modern principles of treatment of inflammatory diseases of female genital organs. Reproductive endocrinology. 2013. No. 1 (9). P. 78–85.

8. Tkachenko L. V., Uglova N. D., Sviridova N. I., Skladanovskaya T. V. Modern approach to the treatment of vulvovaginal infections. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2018. Vol. 6, No. 4. P. 52–58.
9. Nikitina I. M. Peculiarities of biocenosis and functional activity of the vaginal epithelium in case of malignant nonspecific vaginitis. *Current nutrition of pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2017. No. 2. P. 61–66.
10. Lysakova N. V. Nonspecific vaginitis: modern principles of treatment. *Bulletin of surgery of Kazakhstan*. 2012. No. 4. P. 67–69.
11. Sokolova T. M., Marinkin I. O., Kuleshov V. M., Makarov K. Yu. Experience in the use of a new combination drug for the treatment of urogenital infections. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2019. Vol. 7, No. 2. P. 69–72.
12. Malanchuk L. M., Malanchuk S. L., Nessio T. A. Vaginal microbiota as a way to restore balance in dysbiosis. *Women's health*. 2016. No. 2 (108). P. 107–111.
13. Pirogova V.I., Malachinska M.Y., Shurpyak S.O., Shchuruk N.V. Microecology of the pharynx - what an obstetrician-gynecologist needs to know (clinical lecture). *Women's health*. 2015. No. 7 (103). P. 8–13.
14. Rybina E. V. Modern methods for assessing the microbiocenosis of the vagina. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015. Vol. LXIV, Issue. 1. P. 53–66.
15. Voida Yu. V., Solonina NL Human microecology and the role of probiotic preparations in the treatment of pyoinflammatory diseases. *Annals of Mechnikov Institute*. 2012. No. 2. P. 27–37.
16. Selikhova M.S., Smolyaninov A.A. New possibilities in the treatment of vaginal infections. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2019. Vol. 7, No. 1. P. 75–78.
17. Chernyal O. L. Successful approach to correction of pathogenic microflora in bacterial vaginosis in patients with candidal colpitis. *Women's health*. 2015. No. 7 (103). P. 136–138.
18. Peculiarities of the transition and complex treatment of mixed infections of the uterine tract and cervix / V. O. Benyuk et al. *Healthy Ukraine*. 2013 No. 22 (323). P. 47–48.
19. Potapov V. A. Local therapy is a modern trend in the treatment of vaginal infections. *Reproductive endocrinology*. 2016. No. 5 (31). P. 68–72.
20. Malova I. O., Afanasyeva I. G., Gusevskaya K. A. Acute vaginitis of mixed etiology: a modern approach to treatment. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2019. Vol. 7, No. 4. P. 79–86.
21. Bardova K. O. Possible ways to correct damage in case of nonspecific vaginitis. *Clinical Immunology. Allergology. Infectology*. 2016. No. 7 (96). P. 23–26.
22. Nosenko E. N., Kaminsky A. V., Seilova A. I., Gritsenko A. S. Therapy of vaginal dysbiosis with a combination drug Limenda with high doses of intravaginal metronidazole and miconazole in women with infertility who applied for cycles of assisted reproductive technologies. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2018. Vol. 8, No. 1. P. 437–54.
23. Anahita Bhesania, Hodiwala Anuradha Koli. Bacterial Vaginosis. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci*. 2015. Vol. 4, No. 6. P. 530–538.
24. Ananyeva M. M. Etiological and pathogenetic aspects of nonspecific bacterial vaginosis. *Zaporozhye Medical Journal*. 2018. Vol. 20, No. 3 (108). P. 432–436.
25. Podolsky VV, Lisyana TO, Ponomareva IG The state of microbiocenosis of urogenital organs in women with reproductive health disorders and changes in autonomic homeostasis. *Women's health*. 2015. № 2 (98). P. 142–145.
26. Lisovskaya E. V., Khilkevich E. G. Current trends in the treatment of bacterial vaginosis. *Medical advice*. 2018. No. 7. P. 106–111.
27. Savicheva A. M., Tapilskaya N. I., Shipitsyna E. V., Vorobieva N. E. Bacterial vaginosis and aerobic vaginitis as the main imbalances of the vaginal microflora. Features of diagnosis and therapy. *Obstetrics and gynecology*. 2017. No. 5. P. 24–31.
28. Starishko OM Features of the composition of the microflora of the urogenital tract of women. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2017. Issue. 1 (135). P. 59–63.
29. Vdovichenko Yu. P., Gopchuk OM Bacterial vaginosis - monotherapy with combined drugs. *Women's health*. 2016. №1 (107). P. 132–136.
30. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2011. Vol. 108, No. 1. P. 4680–4687. doi: 10.1073 / pnas.1002611107.
31. Benyuk VO, Shcherba OA, Lastovetskaya LD Functional state of the vaginal mucosa in bacterial vaginosis and its correction. *Women's health*. 2017. No. 9 (125). P. 77–80.
32. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis / E. Gillet et al. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 10. P. 45201.
33. Bebnava T.N., Dobretsova T.A. Mixed vaginal infections: a new ideology. *Nonspecific vaginal infections in the practice of an obstetrician-gynecologist: a newsletter* / ed.V. E. Radzinsky, A. M. Savicheva. M., 2016. 24 p.
34. Mixed vaginitis – more than coinfection and with therapeutic implications / J.D. Sobel et al. *Curr. Infect. Dis. Rep*. 2013. Vol. 15, No. 2. P. 104–108.
35. Sobel J.D., Reichman O., Misra D., Yoo W. Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstet. Gynecol*. 2011. Vol. 117, No. 4. P. 850–855.
36. Golyanovsky OV, Mehedko VV, Budchenko MA Modern approaches to the treatment of bacterial vaginosis and mixed nonspecific vaginitis. *Women's health*. 2017. № 8 (124). P. 89–95.
37. Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with inflammatory diseases of the lower floor of the genital tract and adolescent girls with ovarian dysfunction / S. M. Popkova et al. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013. Vol. 33, No. 4. P. 77–84.
38. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in

- patients with bacterial vaginosis. *PloS One*. 2013. Vol. 8, No. 1. P. 53–59.
39. Robertson S. R., McLean R. J. C. Beneficial biofilms. *AIMS Bioengin.* 2015. Vol. 2, No. 4. P. 437–448.
40. Sobel J. D., Reichman O., Misra D., Yoo W. Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 117, No. 4. P. 850–855.
41. Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB) / A. Swidsinski et al. *Histol. Histopathol.* 2014. Vol. 29, No. 5. P. 567–587.
42. Barinov S.V., Okhlopov V.A., Babaeva T.S., Sinelnikova L.B. Conditionally pathogenic microflora in patients with bacterial. Mother and child in Kuzbasse. 2019. No 1 (76). P. 42–48.
43. Vaginal biocenosis and genital infections: features of local treatment / Mayorov M. V. at all Medical aspects of women's health. 2018. No 7–8 (120–121). P.25–32.
44. Olina A. A., Meteleva T. A. Modern possibilities of therapy of patients with nonspecific infectious diseases of the vagina. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist.* 2016. No 6. P. 89–94.
45. Gamaletsou M. N., Drogari-Apiranthitou M., Denning D. W., Sipsas N. V. An estimate of the burden of serious fungal diseases in Greece. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016. Vol. 35, № 7. P. 1115–1120.
46. Prevalence and antifungal susceptibility of *Candida albicans* and its related species *Candida dubliniensis* and *Candida africana* isolated from vulvovaginal samples in a hospital of Argentina / L. Theill et al. *Rev. Argent. Microbiol.* 2016. Vol. 48, № 1. P. 43–49.
47. Species Distribution and In Vitro Antifungal Susceptibility of Vulvovaginal *Candida* Isolates in China / F.J. Wang et al. *Chin. Med. J.* 2016. Vol. 129, N. 10. P. 1161–1165.
48. Microbiological substantiation of the formation and development of vulvovaginal candidiasis / N. D. Yakovichuk et al. *Zaporozhye Medical Journal.* 2017. Vol 19, N 4(103). P. 467–471.
49. Susceptibility and molecular characterization of *Candida* species from patients with vulvovaginitis / G. Fornari et al. *Braz. J. Microbiol.* 2016. Vol. 47, № 2. P. 373–380.
50. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors / B. Gonçalves et al. *Crit. Rev. Microbiol.* 2016. Vol. 42, № 6. P. 905–927.
51. Treatment of vulvovaginitis and vaginosis: clinical and laboratory effectiveness / V. N. Prilepskaya et al. *Gynecology.* 2013. Vol. 15 (4). P. 4–9.
52. Podolsky V.V., Podolsky V. C. Treatment of inflammatory diseases of the genital organs of fungal etiology in women of childbearing age on an outpatient basis. *Women's health.* 2012. N. 4 (70). P. 80–82.
53. Kaminsky V. V., Boris O. M., Sumenko V. V., Gak I. O. Treatment of nonspecific vaginitis in the II-III semester of pregnancy. *Women's health.* 2014. N. 7 (93). P. 87–94.
54. Actual approaches to the treatment of vulvovaginitis, taking into account the antibiotic resistance of infectious agents / G. M. Bondarenko et al. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science».* 2016. N. 9 (5). P. 19–25.
55. Dicke G. B. Pathological vaginal discharge: diagnosis and treatment. Doctor ru. *Gynecology Endocrinology.* 2018. N. 6 (150). P. 26–29.
56. Kuznetsova I. V., Shikh E. V. Aerobic vaginitis: terminological news and choice of empiric therapy. *Women's health.* 2018. N. 5 (131). P. 23–25.
57. Rogozhina I. E., Neyfeld I. V., Stolyarova U. V., Skupova I. N. Optimization of treatment for women with recurrent nonspecific vaginitis and cervicitis. *Infectious Diseases: News, Opinion, Education.* 2017. N.1. P.70–75.
58. Vdovichenko Yu. P., Gopchuk G. N. Bacterial vaginosis and nonspecific vaginitis - differential diagnosis and choice of local therapy. *Women's health.* 2013. N. 5 (81). P. 100–104.
59. Tyutyunnik V. L., Mikhailova O. I., Karapetyan T. E., Mejidova M. K. Modern concepts and basic principles of treatment of nonspecific vaginitis. *Women's health.* 2012. N.4 (70). P. 97–100.
60. Benyuk V. O., Shcherba O. A. The microecosystem of penis in women of reproductive age and methods of correction. *Women's health* 2017. N. 8 (124). P. 44–50.
61. Klimnyuk S. I., Mikhailishin G. I., Malanchuk L. M. Microbiological features of bacterial vaginosis in women of different age categories and ways of microbiological correction. Health benefits of clinical and experimental medicine. 2019. N. 3. P. 21–31.
62. Khamaganova IV Nonspecific vulvovaginitis. *Medical advice.* 2011. N. 3–4. P. 63–68.
63. Limanska A. Yu., Voloshina T. V., Baider A. K., Davidova Yu., Revision of the Riving of the Pitch and Intestinal Biotope in the Preconception Period After Antibiotic Therapy. *Perinatology and Pediatrics.* 2017. N 1 (69). P. 33–38.
64. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates / L. Johnson et al. *The American Journal of Medicine.* 2008. Vol. 121, Issue 10. P. 876–884. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.04.039
65. Kahlmeter, G. An International Survey of the Antimicrobial Susceptibility of pathogens from Uncomplicated Urinary Tract Infections: the ECO-SENS. Project. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2003. Vol. 51, Issue 1. P. 69–76. doi: 10.1093/jac/dkg028
66. Pustotina OA Vaginitis caused by opportunistic microflora: analysis of international and domestic protocols. *Gynecology.* 2015. Vol.16, N. 5. C. 27–30.
67. Hamster N. V. Vaginitis: possibilities and advantages of combined local therapy. *Pathology of pregnancy.* 2019. N. 4–5 (125–126), P. 46–54.
68. Gorbunova O. V. Bacterial vaginosis: modern approach to healing. *News of medicine and pharmacy “Reproductology. Obstetrics. Gynecology. Urology”.* 2018. P. 671.
69. Fransiak J. M., Scott R. T. Jr. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 104, № 6, P. 4364–71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.012.

70. Kuzmenko A. N. Features of the biota of the urogenital tract of women of reproductive age with nonspecific vulvovaginitis. *Dermatology and venereology*. 2015. N.3 (69). P. 36–43.
71. Semkina OA Ointments, gels, liniments and creams containing herbal remedies (review). *Chemical-farm. Journal* 2005. Vol.39, N. 7. P. 30–36.
72. Modern phytotherapy: textbook. way. / SV Garna and others. Kharkiv: Madrid Printing House, 2016. - 580 p.
73. Galchynska OK, Sorokina NG, Galka VI Antimicrobial and antifungal activity of essential oils. *Scientific Bulletin of the National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine. Series: Veterinary medicine, quality and safety of livestock products*. 2016. Vol. 237. P.184-191.
74. Mikheev AO Prospects for the use of vegetable oils as antifungal agents. *Zaporozhye medical journal*. 2017. TVol. 19, N. 2(101). P. 221-226.
75. Chistyakov AG, Voronina IS The use of the drug Gynecophyte in the complex treatment of inflammatory diseases of the female reproductive system: an information manual for physicians. Kharkiv, 2008. 24 pp.
76. Botoeva EA Phytotherapy of inflammatory diseases of female genital organs. *Bulletin VSNC SO RAMS*. 2011. N. 1 (77), part 2. P. 31–34.
77. Safiullin A.A. Thymoquinone - use in dentistry. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2016. N. 129. P. 1660–1662.
78. Arici By Muhammet, Osman Sagdic, Umit Gecgel. Antibacterial effect of Turkish black cumin (*Nigella sativa* L.) oils. *Grasas y Aceites*. 2005. Vol. 56, Fasc. 4. P. 259–262
79. In vitro antioxidant and antibacterial activities of essentials oils obtained from Egyptian aromatic plants / M. Viuda-Martos et al. *Food Control*. 2011. Vol. 22, № 11. P. 1715–1722.
80. Antibacterial activity of *Nigella sativa* against clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* / A. Hannan et al. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad*. 2008. Vol. 20, № 3. P. 72–74.
81. Antibacterial activity of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa* and its potency to prevent bacterial biofilm formation / K. Chaieb et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2011. Vol. 13, № 11. P. 29–34.
82. Effect of *Hibiscus sabdariffa* extract and *Nigella sativa* oil on the growth and aflatoxin B1 production of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus* strains / S.A.F. El-Nagerabi et al. *Food Control*. 2012. Vol. 25. Is. 1. P. 59–63.
83. Rud N. K., Sampiev A. M., Davitavyan N. A. The main results of phytochemical and pharmacological studies of *Nigella sativa*. *Scientific statements of BelSU*. 2013. N. 25 (168), rel. 24. P. 207–212.