

А.А. Суханова, д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Здоров'я генітального тракту: від диференційної діагностики до правильного лікування

**На сьогодні симбіотична мікрофлора людини розглядається як додатковий орган, без якого життя неможливе. Її функції полягають у підтриманні й регулюванні оптимального рівня метаболічних процесів, що відбуваються в організмі, а також у створенні високої колонізаційної резистентності слизових оболонок до умовно-патогенних мікроорганізмів.**

Існують 4 типи біоценозу піхви, що відповідають основним нозологічним формам:

- нормоценоз — домінування лактобактерій та відсутність грамнегативної мікрофлори, спор, міцелію дріжджоподібних грибів, наявність поодиноких лейкоцитів та епітеліальних клітин;
- проміжний тип — помірна або зменшена кількість лактобактерій, наявність грамположитивних коків та грамнегативних паличок;
- дисбіоз піхви — незначна кількість або повна відсутність лактобактерій, рясна поліморфна грамнегативна й грамположитивна паличкова та кокова мікрофлора, що відповідає картині бактеріального вагінозу;
- вагініт (запальний тип мазка) — полімікробна картина мазка з великою кількістю лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин.

Протягом життя вагінальна мікробіота зазнає суттєвих змін, оскільки залежить від гормонального статусу жінки. У репродуктивному періоді життя основна частина мікробіоти піхви представлена

лактобактеріями. При віковому зниженні рівня естрогенів у постменопаузі кількість лактобактерій зменшується, внаслідок чого зростає ризик виникнення захворювань генітального тракту.

Згідно з останніми науковими даними, не всі лактобактерії є однаково корисними. Так, присутність у мікрофлорі піхви *Lactobacillus iners* розглядають як чинник та маркер вагінального дисбіозу, оскільки за її наявності виявляють бактерії, що пов'язані з розвитком бактеріального вагінозу, зокрема *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Eggerthella* тощо. Крім цього відомо, що конкуренція між різними бактеріальними штамми, які спільно розмножуються, може сприяти розвитку перекресної резистентності до антибіотиків. Це, у свою чергу, перешкоджає ефективному лікуванню бактеріальних інфекцій.

Порушення мікробіоти піхви асоціюються з наступними чинниками:

- гормональний дисбаланс;
- особливості статевого життя;
- хронічна соматична патологія;
- безконтрольне застосування імунomodляторів;

- вагітність, лактація;
- нерациональне використання гормональних контрацептивів, сперміцидів, вагінальних ковпачків та діафрагм;
- призначення кортикостероїдів, цитостатиків, імунодепресантів та променевої терапії;
- недотримання правил інтимної гігієни, носіння тісної синтетичної білизни;
- психоемоційне перенавантаження, стрес.

Незважаючи на відому етіологічну роль певного спектра інфекційних агентів у розвитку вагінітів, клінічні прояви їх є неспецифічними, у результаті чого виникають труднощі з визначенням лідируючого збудника. Тому застосування гінекологами у своїй практиці методу диференційної діагностики при веденні пацієнток із синдромом вагінальних виділень є запорукою встановлення правильного діагнозу й призначення ефективного лікування.

За Європейським керівництвом Міжнародної спілки для боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом, розроблена у співпраці із Всесвітньою організацією охорони здоров'я (IUSTI/WHO, 2018), до нозологій із синдромом вагінальних виділень відносяться: клінічні форми, що викликані умовно-патогенною мікрофлорою й не передаються статевим шляхом — бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт, кандидозний вульвовагініт (КВВ) і трихомоніаз, що передається статевим шляхом.

Серед методів обстеження з метою встановлення клінічного діагнозу достовірними є лабораторні дослідження. Для якісної лабораторної діагностики велике значення має вибір інструментів, реактивів, валідація методик, кваліфікація лікаря-лаборанта у відповідності до ДСТУ EN ISO 15189:2015. Не менш важливою є співпраця гінекологів, мікробіологів та гістологів задля встановлення коректного діагнозу й призначення ефективного лікування.

Поряд із цим надто мало уваги сьогодні гінекологи приділяють такому патологічному стану мікробіоти піхви, як цитолітичний вагіноз (ЦВ). Захворюваність на ЦВ набирає дедалі більших масштабів у зв'язку із широким і неконтрольованим використанням жінками гелів для інтимної гігієни та локальних медичних засобів, що містять лактобактерії. Однак дане захворювання обов'язково має розглядатися в контексті диференційної діагностики неспецифічних симптомів вагінозу. Це пояснюється тим, що КВВ і ЦВ без лабораторного підтвердження мають майже абсолютну клінічну схожість. Причому останній у більшості випадків розцінюється як КВВ із призначенням протигрибкових засобів, що у разі ЦВ призводить до неефективного лікування.

## Що таке цитолітичний вагіноз?

ЦВ уперше був описаний у 1991 році Leonard J. Cibley з Бостонського



А.А. Суханова

університету (США). Це захворювання незапального генезу, яке характеризується надмірним ростом лактобактерій, що призводить до хімічного пошкодження вагінальних епітеліальних клітин, викликаючи їх лізис і дефрагментацію слизової оболонки. Інші назви ЦВ, що зустрічаються в літературі, — синдром надмірного росту лактобактерій, цитоліз Додерлейна.

ЦВ — не рідкісне захворювання, яке часто неправильно діагностується, оскільки його плутають із кандидозним вагінітом. Багато практикуючих лікарів покладаються виключно на своє клінічне судження, а не на результати мікроскопії вагінальних вологих мазків із використанням високоякісних мікроскопів. Проблема помилкової діагностики полягає в тому, що пацієнтки припускають, що їхні симптоми викликані дріжджовою (кандидозною) інфекцією. Як наслідок, гінекологи призначають терапію лише на основі телефонного запиту хворої, без її безпосереднього консультування у клініці.

За результатами низки зарубіжних досліджень (Demirezen S., 2003; Cerikcioglu N., Beksac M.S., 2004; Batashki I. et al., 2009), частота ЦВ у популяції жіночого населення репродуктивного віку варіюється від 1,83 до 10%. В Україні натомість, згідно з даними статистики, у 2018 році встановлено 635 тис. діагнозів КВВ і жодного ЦВ. Отже, якщо навіть взяти мінімальну поширеність ЦВ — 1,83%, то можна припустити, що 12 тис. пацієнток були проліковані не за показаннями.

ЦВ спостерігається в осіб репродуктивного віку, оскільки розмноження пулу лактобактерій залежить від гормонального стану жінки. Остаточо не встановлено, які саме види лактобактерій домінують при ЦВ. Нещодавно вчені встановили, що спричиняти виникнення ЦВ можуть *L. iners*.

## Як розрізнити кандидозний вульвовагініт та цитолітичний вагіноз?

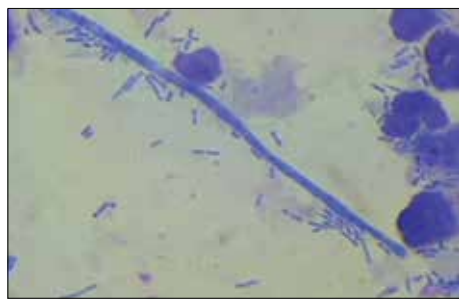
Клінічні прояви цих нозологій схожі й представлені свербіжем, відчуттям дискомфорту та печіння у вульві, наявністю вагінальних виділень, диспареунії. Захворювання характеризуються циклічним посиленням симптомів, більш вираженим під час лютеїнової

**Verification of Antigenic Causes**

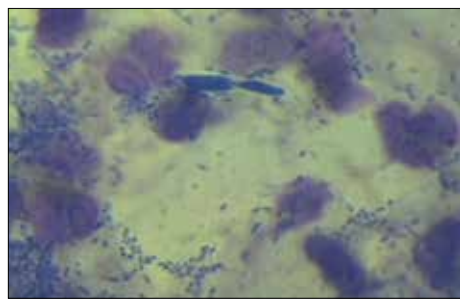
**VAC® - ЗАСОБИ ВЕРИФІКАЦІЯ ЗБУДНИКА**

AKNEBAK  
KANDIVAK  
URIVAK

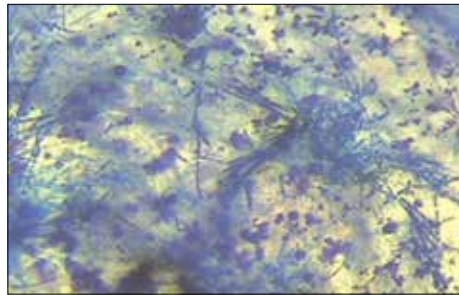
VAC® - засоби: Акнебак /Acnevac/, Кандівак /Candivac/, Уривак /Urivac/, детально інструкція на [compendium.com.ua](http://compendium.com.ua) Містять лактозу! Властивості. VAC® - засоби виробляються з використанням сучасних біотехнологій та методів очищення. Містять комбінацію очищених лізатів (високоочищені інактивовані мікроорганізми) з оригінальними запатентованими виробниками бактеріальних штамів типових збудників, що викликають акне, фурункульоз, мікробну екзему, кандидози шкіри та слизових, урологічні запалення відповідно до продуктів. Тим самим VAC® - засоби активують специфічну й неспецифічну клітинну та умовну імунну відповідь до захворювань, збудниками яких є вищевказані мікроорганізми. Після рекомендованої дози імунна відповідь організму до відповідних збудників зберігається тривалий час. У доклінічних і клінічних дослідженнях VAC® - засоби продемонстрували наступну дію: стимулюють захисну активність макрофагів; збільшують кількість популяції Т-лімфоцитів (CD4); підвищують концентрацію секреторного ІgА на поверхні слизових та шкіри; стимулюють утворення захисних адгезивних молекул. **Рекомендації до споживання.** Вживати як додаткове джерело інактивованих мікроорганізмів, які викликають гострі та хронічні запальні захворювання такі як акне, фурункульоз, мікробну екзему, кандидози шкіри та слизових, урологічні запалення відповідно до продуктів, що сприяє підвищенню резистентності (опірності) організму до цих збудників. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим та дітям з 7 років по 1 капсулі в день, натщесерце. Повний курс складає 3 курси по 10 днів, з перервами між ними по 20 днів. **Термін вживання:** подальше споживання та можливість повторного курсу узгоджується з лікарем. Продукт не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування! **Застереження при використанні:** гіперчутливість до активної речовини або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. У разі розвитку алергічних реакцій або ознак непереносимості продукту вживання слід негайно припинити. Щодо можливого використання вагітним та жінкам в період лактації необхідно попередньо проконсультуватися з лікарем. Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Не перевищувати рекомендовану дозу. **Форма випуску:** капсули масою 250 (255) мг, по 10 капсул в блистері, 3 блистери в картонній коробці. **Номер партії (серії) виробництва, дата виготовлення:** зазначені на упаковці. **Строк придатності:** 60 місяців. **Умови зберігання:** зберігати в сухому, темному та недоступному для дітей місці при температурі до 25°C. **Виробник:** Біовет/Віовета, а. с., Medical Department, Komenského 212, 683 23, Ivanovice na Hané, Czech Republic. **Імпортер:** ТОВ «ЗДРАВ», 04071 Київ, вул. Хорива 39-41, Україна, Тел. +38(044)5037868. **Претензії від споживачів приймаються за адресою імпортера:** 04071 Київ, вул. Хорива 39-41, Україна, Тел. +38(044)5037868 Без ГМО, Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Звіт МОЗ № 3/8 - А - 4790 - 63183Е від 09.11.2016 р.



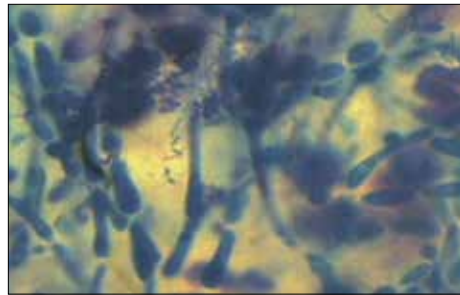
а – помірний кандидоз, наявні псевдоміцелії, спори, ростові трубки відсутні, кількість лактобактерій помірна (забарвлення за Папенгеймом X 600)



б – активний кандидоз, наявна спора, що проростає, лактобактерії відсутні, коки, велика кількість бактерій, дистрофічні зміни лейкоцитів (забарвлення за Папенгеймом X 900)

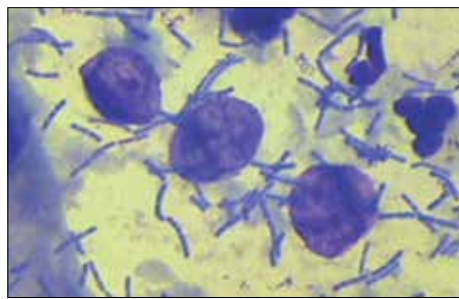


в – виражений кандидоз, наявна велика кількість псевдоміцелію, *Candida*, запальний процес, лактобактерії відсутні, коки, бактерії, велика кількість лейкоцитів (забарвлення за Папенгеймом X 600)

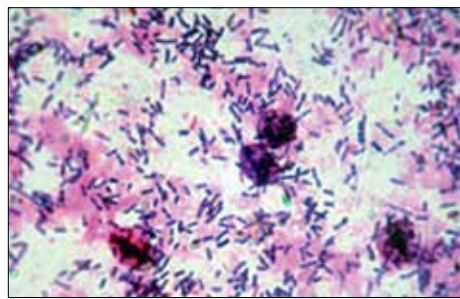


г – активний кандидоз, наявна велика кількість псевдоміцелію, спор, ростові трубок, лактобактерії відсутні, бактерії (забарвлення за Папенгеймом X 900)

Рис. 1. Цитограма гінекологічного мазка при хронічному КВВ



а – псевдоміцелій, спори, ростові трубки відсутні, велика кількість лактобактерій, «голі» ядра, одиничні лейкоцити (забарвлення за Папенгеймом X 900)



б – мікроскопія мазка (забарвлення за Грамом)

Рис. 2. Цитограма гінекологічного мазка при ЦВ

фази. ЦВ частіше має місце у жінок репродуктивного віку, які використовують засоби інтимної гігієни з високим вмістом молочної кислоти, у пацієнок із некомпенсованим цукровим діабетом та з ановуляторним циклом.

При гінекологічному огляді в обох випадках відзначається гіперемія слизових оболонок та нефізіологічні виділення з піхви.

Важливою диференційною ознакою КВВ та ЦВ є мікроскопічна картина вагінального мазка (рис. 1, 2).

Критерії ЦВ за мікроскопією мазка:

- відсутність відомих збудників;
- збільшена кількість *Lactobacillus*;
- незначна кількість лейкоцитів;
- підтверджений цитоліз;

- наявність помилкових «ключових» клітин – епітеліоцитів із великою кількістю на їх поверхні лактобактерій;
- рН в інтервалі  $\leq 3,5-4,5$ .

Слід зауважити, що збільшення кількості лактобактерій не завжди свідчить про наявність цитолізу. Діагноз ЦВ виставляється лише за наявності відповідної клінічної картини та цитологічного підтвердження цього стану. Диференційний діагноз із іншими клінічними формами синдрому вагінальних виділень представлено в таблиці.

Під час проведення розширеної кольпоскопії з використанням оцтової проби можна виявити наступні відмінності між КВВ і ЦВ. При КВВ судинний малюнок шийки матки «зникає» внаслідок

альтерації судин, що знаходяться на поверхні епітелію і контактують із оцтовою кислотою. Це свідчить на користь вираженого запального процесу. Натомість при ЦВ судини не реагують і чітко візуалізуються під базальною мембраною, куди не проникає оцтова кислота, що вказує на відсутність запального процесу та ЦВ.

#### Лікування ЦВ та КВВ: які методи наявні в арсеналі гінеколога?

Після встановлення діагнозу ЦВ, що є стратегічно найважливішим моментом, слід розпочати належне лікування. Воно полягає у зрошуванні стінок піхви розчином бікарбонату натрію (соди), розведеного у співвідношенні 1 чайна ложка на 0,5 л води, протягом двох тижнів. При цьому протигрибкові засоби не призначаються, оскільки нецільове їх використання збільшує резистентність кандид до етіотропної терапії, що призводить до зростання числа хронічних і рецидивуючих форм КВВ. Згідно з даними дослідження А.В. Руденко «Предиктори розвитку резистентних клінічних ізолятів грибів роду *Candida*» (2017), стійкість *Candida albicans* до флуконазолу становить 93,7%. Також відзначається ріст нетипових представників роду *Candida*, зокрема *Candida glabrata*, удвічі.

Серед нових підходів до лікування рецидивуючих КВВ виступає вакцино-терапія VAC®-засобом Кандівак (виробник Bioveta, Чехія). Цей метод забезпечує збереження резерву чутливості до протигрибкових засобів, запобігає рецидивам вагінального кандидозу та формує специфічний імунний захист.

Кандівак містить комбінацію очищених лізатів (інактивованих високоочищених мікроорганізми) із чотирьох оригінальних, запатентованих виробником штамів мікроорганізмів, що є найбільш частими збудниками вагінальних кандидозів. Тим самим він активує специфічну й неспецифічну, клітинну й гуморальну імунну відповідь на кандидозні захворювання різної локалізації.

Кандівак як засіб вакцино-терапії реалізує свої основні ефекти через механізми природного відновлення мукозального захисту слизової вульви/піхви й забезпечує наступні терапевтичні ефекти:

- непрямий (альтернативний) протигрибковий (створення несприятливих умов для виживання кандид за рахунок активації захисних механізмів слизової);
- протизапальний (активація імунологічної протизапальної відповіді);
- пребіотичний (збільшення сапрофітної мікрофлори за рахунок витіснення умовно-патогенної);
- протирецидивний;
- збереження резерву чутливості до протигрибкових препаратів.

У ході клінічних досліджень Кандівак продемонстрував на рівні імунної системи наступну дію:

- активація захисної функції макрофагів;
- збільшення чисельності популяції Т-лімфоцитів (CD4);
- підвищення концентрації секреторного імуноглобуліну А на поверхні слизових оболонок;
- активація синтезу захисних адгезивних молекул.

Кандівак слід приймати натще по 1 капсулі (255 мг) 1 раз на добу. Рекомендовано проводити три курси терапії тривалістю по 10 днів із перервами між ними по 20 днів. Після прийому рекомендованої дози імунна відповідь організму до відповідних збудників зберігається тривалий час, що захищає жінку від рецидивуючих вагінітів кандидозної етіології.

#### Висновки

У контексті жіночого здоров'я стан мікрофлори піхви є вкрай важливим. При цьому ефективність лікування вагінальних інфекцій залежить від коректності встановленого діагнозу (бактеріальний вагіноз, КВВ чи ЦВ). Використання протигрибкових засобів у хворих цієї категорії без встановлення етіології не лише призводить до безрезультатного лікування, а й збільшує резистентність кандид до етіотропної терапії в майбутньому, що веде до зростання числа хронічних і рецидивуючих форм КВВ.

Одним із нових підходів до терапії рецидивуючих вульвовагінітів є вакцино-терапія. Цей метод забезпечує збереження резерву чутливості до протигрибкових засобів, запобігає рецидивам вагінального кандидозу та формує специфічний імунний захист. Кандівак відновлює мукозальний захист слизової вульви/піхви й має протизапальний, пребіотичний та протирецидивний ефекти, а також зберігає резерв чутливості до протигрибкових засобів.

Слід зазначити, що, незважаючи на розробку діагностичних методів і фармацевтичних засобів для підвищення ефективності терапії, досі в нашій країні залишається актуальним ряд питань. Зокрема, це стосується професійного розвитку спеціалістів та їх інтеграції у роботу з цитологами й мікробіологами, а також труднощів у диференційній діагностиці нозологій із синдромом вагінальних виділень.

#### Література

1. Cent Eur J Public Health. 2003 Mar;11(1):234. Cytolytic vaginosis: examination of 2947 vaginal smears.
2. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Vol. 165, Issue 4, P. 2, October 1991. – P. 1245-1249.
3. Гопчук О.М., Морозова О.В. Стратегії впливу на вагінальний біоценоз у жінок груп ризику, 2015.
4. Егоров М.Ю., Суханова А.А. Клініко-анамнестичний аналіз перебігу та лікування доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників // Здоров'я жінчини. – 2016. – № 6 (115). – С. 86-93.
5. Суханова А.А., Егоров М.Ю. Консервативне хірургічне лікування доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників і подальша лікувально-профілактична тактика в жінок репродуктивного віку // Акушерство, гінекологія, генетика. – Т. 2, № 2 (4). – 2016. – С. 48-52.
6. Суханова А.А., Неспрядько С.В., Мельник М.М., Егоров М.Ю. Проліферативна активність та рецепторний статус доброякісних та пограничних епітеліальних пухлин яєчників // Здоров'я жінчини. – 2016 – № 6 (112). – С. 158-164.
7. Суханова А.А., Егоров М.Ю. Профілактика рецидивів доброякісних і пограничних опухолей яєчників // Научно-медицинский журнал, 2015; 10:2. – Ереван. – С. 49-56.
8. Суханова А.А., Егоров М.Ю., Манжура Е.П., Печура Н.С. Эпидемиологические особенности опухолей яєчників на современном этапе // Здоров'я жінчини. – № 9 (105). – 2015. – С. 141- 144.

Таблиця. Диференційна діагностика ЦВ

Ознака	ЦВ	Аеробний вагініт	Бактеріальний вагіноз
Рясні виділення	Так	Так	Так
Почервоніння слизової піхви	Так	Так	Ні
Специфічний запах	Ні	Ні	Так
рН піхви	$\leq 3,5-4,5$	Переважаю $>6,5$	$4,5-6,5$
Кількість лейкоцитів у виділеннях	$<10$ у полі зору	$>10$ у полі зору	$<10$ у полі зору
«Ключові» клітини	Помилкові «ключові» клітини	Ні	Так
Токсичні лейкоцити	Ні	Так	Ні