

Эффективность живых лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола для восстановления вагинальной флоры после антиинфекционной терапии и предотвращения рецидивов и реинфекций

ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

E. Ozkinay, M.C. Terek, M. Yayci, R. Kaiser, P. Grob, G. Tuncay

Перепечатано из «Британского журнала акушерства и гинекологии»

© RCOG 2004 BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 112, pp. 234–240

Для оценки эффективности комбинации жизнеспособных лактобактерий и низкой дозы эстриола для восстановления вагинальной флоры после антиинфекционной терапии проведено одноцентровое рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное-слепое клиническое исследование. 360 женщин с различными вагинальными инфекциями (бактериальный вагиноз, кандидоз, трихомониаз или *Fluor vaginalis*) были в случайном порядке отобраны на 2–7-й дни после окончания антиинфекционной терапии для восстановительного лечения с помощью Гинофлора – комбинации живых лактобактерий и низкой дозы эстриола: группы исследования (n=240) и плацебо (n=120). Последующие осмотры происходили на 3–7-й день и через 4–6 нед после окончания восстановительной терапии. Индекс нормальной флоры (ИНФ), который состоит из количества лактобактерий, патогенных микроорганизмов, лейкоцитов и уровня вагинального pH, был использован как главный критерий в процессе исследования. Второстепенные критерии оценки результатов включали в себя общий симптомокомплекс, степень чистоты влагалища и оценку эффективности терапии как врачом, так и пациенткой. Во время восстановительной терапии ИНФ достоверно значительно увеличился в группе исследования, чем в группе плацебо, как в первом, так и во втором контрольном исследовании (p=0,002 и p=0,006 соответственно). Степень чистоты влагалища также значительно и достоверно улучшилась в группе исследования по сравнению с группой контроля (p<0,0001 и p=0,001 соответственно). Серьезные побочные эффекты на протяжении всего периода восстановительной терапии отсутствовали. Сделан вывод, что эффективность восстановления вагинальной флоры может быть значительно повышена благодаря использованию с этой целью комбинации жизнеспособных лактобактерий и низкой дозы эстриола.

Ключевые слова: вагинальные инфекции, терапия, лактобактерии, эстриол, Гинофлор.

Вагинальные инфекции – наиболее распространенная причина обращения женщин к гинекологам и дерматовенерологам. Бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз и трихомониаз относятся к трем наиболее часто встречающимся вагинальным инфекциям во всем мире. Хотя антиинфекционная терапия доступна и обычно высокоэффективна в отношении эрадикации патогенных микроорганизмов, добиться пролонгированного эффекта зачастую невозможно в связи с частым рецидивированием. Более того, неудовлетворительные результаты могут быть получены и в так называемых осложненных случаях, включающих рецидивирующий БВ или рецидивирующий кандидоз [1–3], а также «промежуточный» БВ, который с недавнего времени был выделен некоторыми авторами

в самостоятельное заболевание, называемое аэробным вагинитом [4]. Все эти заболевания не в достаточной мере поддаются стандартной антиинфекционной терапии [1, 2, 5].

Для того чтобы правильно подобрать лечение в каждом конкретном случае вагинальной инфекции, необходимо четко знать, в каком состоянии находится вагинальная экосистема. В нормальной микрофлоре доминируют лактобактерии, а именно штаммы, продуцирующие и молочную кислоту для снижения вагинального pH, и бактериоцины. Перекись водорода как один из бактерицидных компонентов, продуцируемых лактобактериями, обязательно присутствует в здоровом влагалище и преимущественно отсутствует у женщин с БВ [6–10]. Более того, лактобактерии конкурируют с патогенными микроорганизмами за адгезию на эпителиальных клетках [11, 12].

Другой ключевой фактор, влияющий на вагинальную экосистему, – это местный уровень эстрогенов [13]. Хорошо сбалансированный гормональный статус обеспечивает достаточный уровень эстрогенов, что способствует пролиферации и созреванию вагинального эпителия и соответствующее накопление гликогена – питательного субстрата для лактобактерий [14, 15].

Вагинальные инфекции, как правило, сопровождаются снижением количества лактобактерий, чрезмерным ростом патогенных микроорганизмов и повреждением вагинального эпителия в большей или меньшей степени. Антиинфекционная терапия в дальнейшем также ведет к еще большему снижению количества лактобактерий в зависимости от типа и длительности проводимого лечения [16]. Даже такое антигрибковое средство, как клотримазол, продемонстрировало негативное влияние на изменение состава вагинальной флоры и бактерицидную активность в отношении лактобактерий *in vitro* [17, 18].

Следовательно, параллельное восстановление защитной микрофлоры и пролиферирующего, зрелого вагинального эпителия являются абсолютно необходимыми с целью предотвращения рецидивирования и реинфицирования.

Цель исследования: изучение эффективности экзогенно введенной комбинации лактобактерий и низкой дозы эстриола для восстановления вагинальной экосистемы после антиинфекционной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На проведение данного исследования отделом акушерства и гинекологии Медицинского университета было получено одобрение Этического комитета. Клиническое исследование было представлено в соответствии с Хельсинской декларацией и согласовано с GCP-директивой. Женщины были проинформированы о целях и возможных рисках в ходе исследования и дали свое письменное согласие.

Всего в рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование были включены 360 женщин с вагинальными инфекциями. Из женщин, вовлеченных в исследование и получивших антиинфекционную терапию, 240 были включены в тестируемую (группу исследования) и 120 – в плацебо-группу (контрольную). Время проведения исследований – с февраля 1996 по октябрь 1998 года.

Женщины, которые дали свое письменное согласие, были в возрасте от 17 до 65 лет и страдали трихомониазом, кандидозом, БВ или *Fluor vaginalis*. В перечень критериев исключения входили беременность, гиперчувствительность к антиинфекционным или тестируемым препаратам, вагинальные кровотечения неизвестной этиологии, опухоли генитального тракта или молочных желез, иммуносупрессия или клинически манифестные формы сексуально-трансмиссивных заболеваний (*Neisseria gonorrhoe*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus*, *Human papilloma virus*).

Диагностика вагинальных расстройств основывалась на клинических и микроскопических критериях. Трихомониаз – типичные клинические симптомы и микроскопическое подтверждение *Trichomonas vaginalis* в вагинальном секрете. Кандидоз – белые неводянистые выделения, гиперемия вульвы, вагинит, зуд, лабораторное подтверждение присутствия штаммов *Candida* в мазке и роста бактериальной культуры. БВ диагностировали с помощью обнаружения бело-серых, гомогенных выделений с рыбным запахом и выявления *Gardnerella vaginalis*. Диагноз *Fluor vaginalis* устанавливали, когда симптомы вагинальных нарушений присутствовали, но трихомониаз, кандидоз и БВ могли быть исключены. Диагноз *Fluor vaginalis* был подтвержден присутствием большого количества аэробных бактерий в мазке. Высокий процент случаев трихомониаза объяснялся социальной подоплекой выборки пациенток.

Первично все женщины получали стандартизованную антиинфекционную терапию, основанную на диагнозе. Для трихомониаза терапией выбора был системный метронидазол. Кандидоз лечили с помощью флуконазола per os, а в серьезных случаях комбинировали местно с кетоконазолом. Все женщины с БВ были системно пролечены метронидазолом.

Партнеры женщин с трихомониазом прошли системную терапию метронидазолом, а партнеры женщин с кандидозом – преимущественно флуконазолом. Все партнеры женщин с БВ были пролечены системно, большинство из них получали метронидазол.

В течение 2–3 дней после антиинфекционной терапии женщины были в случайном порядке отнесены в тестируемую или плацебо-группу: 5 блоков по 72 женщины в каждом с использованием случайного генератора. Процедура рандомизации была осуществлена с помощью программного обеспечения «Random» (IDV, Германия).

На рандомизирующем визите женщины получили исследуемый препарат (Гинофлор, «Мединова», Цюрих, Швейцария). Каждая вагинальная таблетка тестируемого препарата содержала как минимум 10^7 колониеобразующих штаммов живых лактобактерий, 0,03 мг эстриола и 600 мг лактозы. Плацебо-препарат был идентичен тестируемому за исключением лактобактерий и эстриола. Женщины, находящиеся в периоде менструации, использовали по 1 таблетке ежедневно в течение 6 дней; постменопаузы – в течение 12 дней, что ретроспективно соответствовало схеме лечения [19–22]. Вагинальные таблетки вводили глубоко во влагалище перед сном.

Первый контроль (K1) осуществляли с 3-го по 7-й день после окончания восстановительной терапии. Второй контроль (K2) проводили через 4–6 нед после окончания терапии. Клинические критерии оценивали несколько исследователей, а микроскопическую оценку проводил коллектив биологического отделения Медицинского университета.

ИНФ использовали как критерий оценки статуса ваги-

нальной флоры в ходе исследования. Количество лактобактерий, лейкоцитов, патогенных микроорганизмов и уровень pH вагинального секрета определяли по мазку. Каждый параметр оценивали по четырехступенчатой шкале (от 0 до 3), формируя в заключение ИНФ от 0 до 12. Изменение параметра ИНФ (ИНФ в K1 или K2 минус ИНФ на рандомизирующем визите) был первичным оценочным критерием.

Клинические симптомы: вагинальные выделения, жжение, зуд вульвы/вагины, диспареунию оценивали с использованием четырехступенчатой шкалы, включающей следующие категории по степени проявления: ничего (0), средняя (1), умеренная (2), сильная (3). Общий симптомокомплекс оценивался от 0 до 15. Улучшение клинической картины суммарно проявлялось в снижении уровня проявления общего симптомокомплекса. Вагинальный уровень pH определяли с помощью pH-индикаторных полосок у стенки в верхней части влагалища.

Мазок окрашивался по Граму и исследовали посредством контактной микроскопии. Все мазки анализировали в одной и той же лаборатории в отделе микробиологии Медицинского университета. Количество лактобактерий оценивали по средним величинам: <6, 6–20, 21–50 или >50 в поле зрения. Количество лейкоцитов – микроскопия с 400-кратным увеличением. Патогенные микроорганизмы идентифицировались при 1000-кратном увеличении на основании их монотипа, грам-категории и с условием количественного присутствия (нет, незначительно, умеренно, много) [23, 24].

Степень чистоты вагинальной флоры, также называемая лактобациллярным индексом, оценивалась по шкале Шредера [25]: степень 1 – доминирование лактобактерий без другого бактериального обсеменения; степень 2 – лакто- и другие бактерии; степень 3 – доминирование других бактерий, лактобактерий в незначительном количестве или отсутствуют; степень 4 – ни лактобактерий, ни других бактерий.

Эффективность антиинфекционной и восстановительной терапии, а также эффективность их комбинации оценивалась как исследователем, так и пациенткой по четырехбалльной шкале (лучшее, значительное, среднее, плохое). Переносимость оценивалась в контрольной проверке с использованием четырехступенчатой шкалы (очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая) как исследователем, так и пациенткой. Кроме того, в течение всего исследования регистрировались тип, время появления, интенсивность, длительность проявления и причины побочных эффектов.

Результаты рассчитывали с использованием программы «N», версия 1.2, «IDV» («Data Analysis and Study Planning», Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди включенных в исследование женщин (n=360) трихомониаз был диагностирован в 274 случаях (76,1%), кандидоз – в 61 (16,9%), БВ – в 19 (5,3%), *Fluor vaginalis* – в 1 (0,3%) и ассоциация возбудителей была выявлена в 5 случаях (1,4%). Как показано в табл. 1, группа исследования и контрольная группа не отличались ни по структуре диагнозов, ни по демографическим характеристикам. Все внесенные в список женщины получили адекватную антиинфекционную терапию, что было продемонстрировано значительным увеличением ИНФ после окончания лечения. Перед лечением ИНФ был 3,4 и увеличился до 6,4 на контрольном обследовании. Последующая восстановительная терапия привела к еще более значительному повышению ИНФ. Изменение ИНФ от начальных уровней (рандомизирующее посещение) было значительно выше в группе исследования по сравнению с плацебо. Это было достоверно для обоих контролей K1 и K2 (табл. 2).

Клинические критерии включали общий симптомокомплекс (выделения, жжение, зуд, гиперемия, диспареуния) и

Демографические характеристики выборки.
Значения выражены средними (стандартные отклонения) или медианой (диапазон), или n (%)

Характеристика выборки	Группа исследования (n=240)	Группа контроля (n=120)
Возраст (лет)	42 [10]	42 [10]
<i>Диагнозы</i>		
Трихомониаз	182 (75)	92 (76)
Кандидоз	44 (18)	17 (14)
Бактериальный вагиноз	11 (4)	8 (6)
<i>Fluor vaginalis</i>	0 (0)	КО
Трихомониаз и кандидоз	2 (1)	0 (0)
Трихомониаз и бактериальный вагиноз	1 (0)	2(2)
Женщины в период пременопаузы	160 (57)	80 (67)
День цикла на входе в исследование	10 (0-547)	10 (2-480)
Количество родов	2 (0-9)	2 (0-10)
<i>Контрацепция</i>		
Гормональная	5 (2)	3 (2)
Презерватив	74 (30)	41 (34)
ВМС	49 (20)	21 (17)
Стерилизация	11 (4)	3 (2)
<i>Вагинальные инфекции на протяжении последних 12 мес</i>		
ИНФ при рандомизации	6,4	6,4
Сопутствующие заболевания	[1,61]	[11,6]
Сопутствующая терапия	2 (1)	1 (1)

уровень вагинального pH. Проявления общего симптомокомплекса отчетливо уменьшились во время антиинфекционной терапии с 8,5 до 3,2. Уровень вагинального pH был 5,0 и 4,8 на входе и в рандомизирующем исследовании соответственно. Восстановительная терапия в итоге привела к еще более значительному улучшению в обеих переменных.

Степень чистоты влагалища была подобна в обеих группах при рандомизирующем посещении. Однако в конце восстановительной терапии при K1 степень чистоты влагалища значительно отличалась между группой исследования и контрольной группой (см. табл. 2).

При K2 разница между пролеченными группами оставалась существенной в пользу группы исследования. Также после восстановительной терапии были обнаружены значительные отличия и по другим микроскопическим критериям (например, количество лейкоцитов и лактобактерий) в пользу группы исследования, как показано в табл. 2.

Терапевтическая эффективность оценивалась как исследователем, так и пациенткой. В обоих контрольных исследованиях отчетные показатели полного и значительного улучшения были намного выше в группе исследования по сравнению с группой плацебо.

Переносимость в обеих группах была определена как хорошая и очень хорошая и исследователем, и пациенткой более чем в 90% случаев. Среди 240 женщин, пролеченных Гинофлором, был один случай проявления побочной реакции (диарея), о которой сообщалось в процессе восстановительной терапии, тогда как в группе плацебо среди 120 женщин было 2 случая побочных реакций (тошнота, диарея).

Настоящее исследование показало, что восстановление вагинальной экосистемы после антиинфекционной терапии может быть достоверно улучшено благодаря экзогенному введению жизнеспособных лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола. Преимущество исследуемого препарата было продемонстрировано в значительном увеличении ИНФ под влиянием восстановительной терапии, что отразилось в нормализации состояния вагинальной среды. ИНФ состоит из четырех показателей состояния вагинальной экосистемы: количества лактобактерий, патогенных микроорганизмов, количества

лейкоцитов и уровня pH вагинального секрета. Поэтому изменение ИНФ великолепно подходит в качестве первичной оценки эффективности восстановления вагинальной экосистемы.

Повышение ИНФ ожидалось уже во время антиинфекционной терапии и было подтверждено нашими результатами в процессе рандомизации. Последующая терапия тестируемым препаратом (с целью восстановления вагинального эпителия и вагинальной микрофлоры) благодаря его активным субстанциям (низкой дозе эстриола и *L. acidophilus*) привела к выраженному улучшению показателей вагинального благополучия. Следовательно, терапия Гинофлором достоверно повышает ИНФ по сравнению с плацебо. Различные авторы предположили, что питательная поддержка эндогенных лактобактерий – уже позитивный эффект восстановления вагинальной экосистемы [26, 27], поэтому, принимая во внимание лактозу, включенную в плацебо-препарат, эффективность Гинофлора скорее гораздо выше, чем продемонстрировано в наших результатах.

Клинические симптомы, такие, как вагинальные выделения, жжение, зуд, гиперемия вульвы/влагалища и диспареуния, были объединены в общий симптомокомплекс, который также регистрировался как вторичный параметр в каждом контрольном исследовании. Общий симптомокомплекс не был выделен как первичный параметр оценки, поскольку адекватная антиинфекционная терапия обязательно приводит к уменьшению вышеперечисленных клинических симптомов. Однако отсутствие симптомов не является основанием для отказа от восстановления вагинальной экосистемы.

Степень чистоты (так называемый лактобациллярный индекс) по Шредеру – это известный параметр для оценки статуса вагинальной флоры и в итоге – состояния вагинальной экосистемы.

Значительное улучшение степени чистоты в группе исследуемого препарата по сравнению с плацебо означало четкое смещение равновесия к здоровому состоянию вагинальной флоры и было подтверждено результатами измерения ИНФ.

Настоящие результаты показывают, что вагинальная флора и в конечном счете, вагинальная экосистема не восстанавливались до здорового состояния немедленно после курса антиинфекционной терапии. А восстановление здоровой флоры

Результаты первого и второго контроля

Контроль		Группа исследования (n=240)	Группа контроля (n=120)
Первый контроль (К 1)	Первичный параметр эффективности – изменение ИНФ	1,7	1,2
	Вторичный параметр эффективности – ИНФ	8,1	7,6
	Общий симптомокомплекс	1,9	2,0
	Вагинальный pH	4,6	4,6
	Степень чистоты влагиалища 1/2	169 (70)	58 (48)
	Другие параметры микроскопии Количество лактобактерий > 20 Количество лейкоцитов < 20	114 (80) 208 (87)	39 (33) 103 (86)
Второй контроль (К 2)	Другие клинические критерии Терапевтическая эффективность: врач – полное или значительное улучшение пациентка – полное или значительное улучшение Переносимость: врач – хорошая/очень хорошая пациентка – хорошая/очень хорошая Побочные реакции	172 (72) 178 (74) 227 (94) 222 (93) 1 (0)	69 (58) 71 (59) 108 (90) 108 (90) 2 (2)
	Первичный параметр эффективности – изменение ИНФ	1,6	0,9
	Вторичный параметр эффективности – ИНФ	8,0	7,4
	Общий симптомокомплекс	1,8	2,1
	Вагинальный pH	4,6	4,6
	Степень чистоты влагиалища 1/2	155 (65)	56 (47)
Второй контроль (К 2)	Другие параметры микроскопии Количество лактобактерий > 20 Количество лейкоцитов < 20	108 (45) 209 (87)	33 (28) 92 (77)
	Терапевтическая эффективность: врач – полное или значительное улучшение пациентка – полное или значительное улучшение	178 (74) 177 (74)	72 (60) 71 (61)
	Рецидивы	5	13

крайне важно для предотвращения рецидивов и реинфекций. Несмотря на то что БВ и трихомониаз успешно поддаются терапии метронидазолом, это лечение приводит к элиминации не только патогенных микроорганизмов, но и к значительному уменьшению количества лактобактерий, оставляя пациентку уязвимой для рецидивов и реинфекций.

А. Redondo-Lones и соавторы [14] заметили, что постметронидазольная вагинальная флора очень бедна лактобактериями. Более того, у 50% женщин, пролеченных метронидазолом, развивается вульвовагинальный кандидоз.

Данные других клинических исследований показывают, что уровень рецидивов в течение 1-го месяца после окончания терапии метронидазолом по поводу БВ колеблется от 14% до 39% [1, 2, 28], а в 30% случаев рецидивы наблюдались в течение 3 мес после окончания терапии [29]. В другом исследовании уровень рецидивов достигал 20% в ходе оценки по истечении 1 нед после терапии [1]. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, определяемый как 4 и более эпизодов обострения в год, является обычно результатом рецидива, а не реинфекции. 50% женщин с кандидозом страдают рецидивирующим вагинитом и около 5% взрослых женщин имеют рецидивирующие, резистентные, трудноизлечимые инфекции [30, 31].

Попытки гарантировать снижение уровня рецидивов (лечение партнера, пролонгированная поддерживающая терапия) так же, как показали исследования, не являются окончательно адекватным и результативным решением [30, 32]. Прекращение режима поддерживающей терапии сопровождается симптоматическим рецидивом у половины женщин в течение короткого времени после окончания лечения [30].

В этом исследовании специально не ставилась цель оценить эффективность терапии Гинофлором для снижения уровня рецидивов. Но отмечено, что количество рецидивов в груп-

пе с применением Гинофлора и в плацебо-группе составляло соответственно 5% и 13%, что с очевидностью свидетельствует: восстановительная терапия Гинофлором может достоверно снизить риск рецидивов и реинфекций.

Недавно некоторыми авторами было освещено использование препаратов, содержащих жизнеспособные лактобактерии, для лечения урогенитальных инфекций [10, 14, 33–35].

Для профилактики БВ в нескольких исследованиях была изучена и опубликована важность доминирования H₂O₂-продуцирующих штаммов лактобактерий [6, 8, 24]. Несколько клинических исследований подтвердили, что экзогенное введение лактобактерий может существенно снизить уровень реинфекций кандидозом и рецидивирующим вагинитом [26, 36, 37].

Эффективность лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола была продемонстрирована в клинических исследованиях для лечения БВ, неспецифических и атрофических вагинитов [19–21, 28]. В открытом неконтролируемом исследовании С. Lauritzen и соавторы [22] установили, что восстановительная терапия Гинофлором приводит к значительному и достоверному улучшению как чистоты влагиалища, так и уровня пролиферации вагинального эпителия.

ВЫВОДЫ

Настоящее рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование было первым исследованием, достаточным для статистического анализа восстановительной эффективности препаратов лактобактерий. Мы доказали, что терапия Гинофлором, содержащим *L. acidophilus* и низкую дозу эстриола, позволяет восстановить вагинальную экосистему (вагинальную микрофлору и вагинальный эпителий) и таким образом оправдана после каждого курса локальной или системной антиинфекционной терапии.

Ефективність живих лактобактерій у комбінації з низькою дозою естріолу для відновлення вагінальної флори після антиінфекційної терапії та запобігання рецидивів і реінфекціям
E. Ozkinay, M.C. Terek, M. Yauci, R. Kaiser, P. Grob, G. Tuncaу

Для оцінювання ефективності комбінації життєздатних лактобактерій і низької дози естріолу для відновлення вагінальної флори після антиінфекційної терапії проведено одноцентрове рандомізоване, плацебо-контрольоване подвійне-сліпе клінічне дослідження. 360 жінок з різними вагінальними інфекціями (бактеріальний вагіноз, кандидоз, трихомоніаз або *Fluor vaginalis*) були у випадковому порядку відібрано на 2–7-й дні після закінчення антиінфекційної терапії для відновного лікування з допомогою Гінофлору – комбінації живих лактобактерій і низької дози естріолу: групи дослідження (n=240) і плацебо (n=120). Наступні огляди відбувалися на 3–7-й день і через 4–6 тиж після закінчення віднов-

ної терапії. Індекс нормальної флори (ІНФ), який складається з кількості лактобактерій, патогенних мікроорганізмів, лейкоцитів та рівня вагінального рН, був використаний як головний критерій у процесі дослідження. Другорядні критерії оцінювання результатів включали в себе загальний симптомокомплекс, ступінь чистоти піхви та оцінку ефективності терапії як лікарем, так і пацієнткою. Під час відновної терапії ІНФ достовірно значніше збільшився в групі дослідження, ніж в групі плацебо, як у першому, так і в другому контрольному дослідженні (p=0,002 і p=0,006 відповідно). Ступінь чистоти піхви також значно і достовірно покращилася в групі дослідження порівняно з групою контролю (p<0,0001 і p=0,001 відповідно). Серйозні побічні ефекти протягом усього періоду відновної терапії були відсутні. Зроблено висновок, що ефективність відновлення вагінальної флори може бути значно підвищена завдяки використанню з цією метою комбінації життєздатних лактобактерій і низької дози естріолу.

Ключові слова: вагінальні інфекції, терапія, лактобактерії, естріол, Гінофлор.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Blackwell A.L., Phillips I., Fox A.R., Barlow D. Anaerobic vaginosis (nonspecific vaginitis): clinical, microbiological and therapeutic findings // *Lancet*. – 1983. – V. 17. – P. 1379–1382.
- Nonspecific vaginitis. Role of *Haemophilus vaginalis* and treatment with metronidazole / Pheifer T.A., Forsyth P.S., Durfee MA, Pollock H.M., Holmes K.K. // *N/ Engl. J. Med.* – 1978. – V. 298. – P. 1429–1434.
- Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations / Sobel J.D., Faro S., Force R.W. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – V. 178. – P. 203–211.
- Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis / Bonders G.G., Vereecken A., Bosnians E., Dekeersmaecker A., Salembier G., Spitz B. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2002. – V. 109. – P. 34–43.
- Hay P.E., Ugwumadu A., Chowns J. Sex, thrust and bacterial vaginosis // *Int. J. STD AIDS.* – 1997. – V. 8. – P. 603–608.
- Prevalence of hydrogen peroxide producing Lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis / Eschenbach D.A., Davick P.R., Williams B.L. et al. // *Clin. Microbiol.* – 1989. – V. 27. – P. 251–256.
- Hydrogen peroxide producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections / Hawes S.E., Hillier S.L., Benedetti J. et al. // *J. Infect. Dis.* – 1996. – V. 174. – P. 1058–1063.
- The normal vaginal flora, H2O2 producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women / Hillier S.L., Krohn M.A., Rabe L.K., Klebanoff S.J., Eschenbach D.A. // *Clin. Infect. Dis.* – 1993. – V. 16. – P. S273–S281.
- Kebanoff S.J., Hillier S.L., Eschenbach D.A., Waltersdorff A.M. Control of the microbial flora of the vagina by H2O2 generating lactobacilli // *J. Infect. Dis.* – 1991. – V. 164. – P. 94–100.
- Sobel J.D. Is there a protective role for vaginal flora? // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 1999. – V. 1. – P. 379–383.
- Boris S., Suarez J.E., Vazquez F., Barbes C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens // *Infect. Immun.* – 1998. – V. 66. – P. 1985–1989.
- Ossert J., Bartolome R.M., Garcia E., Andreu A. Assessment of the capacity of Lactobacillus to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells // *J. Infect. Dis.* – 2001. – V. 183. – P. 485–491.
- Brown W.J. Microbial ecology of the normal vagina / Hafez E.S.E., Evans T.N. (eds.). *The Human Vagina*. – New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1978. – P. 407–422.
- Redondo Lopez V., Cook R.L., Sobel J.D. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora // *Rev. Infect. Dis.* – 1990. – V. 12. – P. 856–872.
- Sjoberg I., Cajander S., Rylander E. Morphometric characteristics of the vaginal epithelium during the menstrual cycle // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1988. – V. 26. – P. 136–144.
- Hillier S.L. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – V. 169. – P. 455–459.
- Liss R.H., Letourneau R.J. Fungispecificity of fluconazole against *Candida albicans*. *Mycopathologia*. – 1989. – V. 108. – P. 173–178.
- Ross R.A., Lee M.L., Onderdonk A.B. Effect of *Candida albicans* infection and clotrimazole treatment on vaginal microflora in vitro // *Obstet. Gynecol.* – 1995. – V. 86. – P. 925–930.
- Feiks A., Grunberger W. Treatment of atrophic vaginitis: does topical application allow a reduction in the oestrogen dose? // *Gynakol. Rundsch.* – 1991. – V. 31. – P. 268–271.
- Kanne B., Jenny J. Local administration of low dosed estril and viable Lactobacillus acidophilus in the post-menopausal period // *Gynakol. Rundsch.* – 1991. – V. 31. – P. 1–8.
- Therapy of bacterial vaginosis using exogenously applied Lactobacilli acidophilii and a low dose of estril / Parent D., Bossens M., Bayot D. et al. // *Arzneimittelforschung*. – 1996. – V. 46. – P. 68–73.
- Lauritzen C., Graf F., Mucha M. Restoration of the physiological vaginal environment with doederlein bacteria and estril // *Frauenarzt*. – 1984. – V. 4. – P. 5–8.
- Petersen E.E. Bedeutung der Laktobazillen als Normalflora // *Gynakologie*. – 1985. – V. 18. – P. 128–130.
- Hillier S.L., Kohn M.A., Nugent R.P., Gibbs R.S. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – V. 166. – P. 938–944.
- Schroeder K. Zur Pathogenese und Klinik des vaginalen Fluors // *Zentralbl. Gynakol.* – 1921. – V. 38. – P. 1350.
- Collins E.B., Hardt P. Inhibition of *Candida albicans* by Lactobacillus acidophilus // *J. Dairy. Sci.* – 1980. – V. 63. – P. 830–832.
- Reid G., Bruce A.W., Taylor M. Instillation of Lactobacillus and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections // *Microecol. Ther.* – 1995. – V. 23. – P. 32–45.
- Larsson P.G. Treatment of bacterial vaginosis // *Int. J. STD AIDS*. – 1992. – V. 3. – P. 239–247.
- Hillier S.L., Holmes K.K., Mardh P.A., Sparling P.F. et al. (eds.). *Sexually Transmitted Diseases*. – New York: McGraw-Hill, 1999. – P. 563–587.
- Sobel J.D. Treatment of vaginal Candida infections // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2002. – V. 3. – P. 1059–1065.
- Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2000. – V. 71. – P. 21–27.
- Esner P., Hartmann A.A. Gardnerella vaginalis in the male upper genital tract: a possible source of reinfection of the female partner // *Sex. Transm. Dis.* – 1987. – V. 14. – P. 122–123.
- Barbes C., Boris S. Potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens // *AIDS Patient. Care. STDS* – 1999. – V. 13. – P. 747–751.
- Boris S., Barbes C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens // *Microbes. Infect.* – 2000. – V. 2. – P. 543–546.
- Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – V. 73. – P. 437S–443S.
- Hilton E., Rindos P., Isenberg H.D. Lactobacillus GG vaginal suppositories and vaginitis // *Clin. Microbiol.* – 1995. – V. 33. – P. 1433.
- Ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candidal vaginitis and bacterial vaginosis / Shalev E., Battino S., Weiner E., Colodner R., Keness Y. // *Arch. Fam. Med.* – 1996. – V. 5. – P. 593–596.