

Горбунова О. В.¹, Зарічанська Х. В.¹, Шекера І. О.^{1,2}¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна² Міжнародна громадська організація «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», м. Київ, Україна

Оптимізація прегравідарної підготовки жінок із вагінальним кандидозом на тлі папіломавірусної інфекції

For cite: Zdorov'a suspil'stva. 2018;7(3):134-138. doi: 10.22141/2306-2436.7.3.2018.148350

Резюме. Актуальність. За даними літератури вагінальний кандидоз розвивається на тлі папіломавірусної інфекції (ПВІ) у 36-41 %. При цьому відомо, що порушення біоценозу піхви знижують імунологічний потенціал епітелію і створюють реальні умови для канцерогенного ефекту вірусу папіломи людини. **Метою** роботи стала оцінка ефективності та безпечності препарату «Флузамед» (діюча речовина: Flusopazole) у схемах лікування кандидозного вульвовагініту в поєднанні з дисплазією шийки матки, викликаною папіломавірусною інфекцією, у жінок на етапах прегравідарної підготовки. **Матеріали та методи.** Під час даного дослідження було обстежено 125 пацієнок у віці 18-40 років. Контроль лікування проводився тричі: після першого курсу лікування, через 3 місяці і через 6 місяців. **Результати.** Найчастіше збудниками вагінального кандидозу в нашому дослідженні були умовно-патогенні гриби роду *Candida*: *C. albicans* – 90,0 %, *C. krusei* – 8,0 %; поєднання *C. albicans* з іншими видами – 2,0 %. Значення рівнів основних протизапальних цитокінів, а саме ІЛ (інтерлейкін)-6, ФНПІ (фактор некрозу пухлини α) достовірно вищі, а ІЛ-10 достовірно нижчий у жінок із вагінальним кандидозом на тлі ПВІ у порівнянні з показниками у здорових жінок репродуктивного віку. Середні значення сироваткового ІgА (імуноглобуліну А), ІА-4, ІА-5 майже не відрізнялись у порівнянні із контрольною групою. Через 6 місяців після лікування ІА-6, ФНПІ були на рівні показників у здорових жінок репродуктивного віку. **Висновки.** Дослідження показало, що клінічний ефект після проведеного лікування препаратом Flusopazole-150 мг полягав у наступному: рецидиви захворювання через 3 та 6 місяців виникали достовірно рідше, ніж після застосування Butosopazol 20 мг/л, повна елімінація ВПІ була підтверджена клінічно та лабораторно через 3 та 6 місяців. Безпечність застосування системного препарату «Флузамед» підтверджується відсутністю побічних реакцій після його застосування в нашому дослідженні.

Ключові слова: вагінальний кандидоз; папіломавірусна інфекція; прегравідарна підготовка; Флузамед

Вступ

Сьогодні вкрай актуальним стає проведення прегравідарної підготовки (*pre- do, gravida – вагітність*), тобто комплексу діагностичних, профілактичних і лікувальних заходів, результатом яких є підготовка організму жінки до повноцінного зачаття, виношування і народження здорової дитини [1].

На жаль, в теперішній час *біля чверті* вагітностей, які закінчилися пологами, не були заплановані, а половина із запланованих вагітностей – бажані, але рутинні [2].

Вагінальний кандидоз – одне із найбільш поширених захворювань у жінок. Широкомасштабні дослідження показали, що 3/4 жіночого населення

планети хоча б один раз в своєму житті зазнали такого захворювання як «молочниця», 1/4 жінок періодично скаржаться на виділення, причиною яких є грибок *Candida*, 5-10 % жінок страждають на хронічну форму кандидозу [1, 4]. На особливу увагу заслуговує той факт, що кожна п'ята жінка є безсимптомним носієм грибкової інфекції [5, 6].

На даний час відомо біля ста видів грибів роду *Candida* (С.). Патогенними для людини є *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parakrusei*, *C. parapsilosis*, *C. Guillermondi*. Вони мають виражену ферментативну активність та здатність до продукції протеолітичних та ліполітичних ферментів, що забезпечує їх високу адгезію та глибоку пенетрацію в епітеліоцити вагіни [4, 7].

Папіломавірусна інфекція (ПВІ) генітального тракту знаходиться на одному з перших місць серед інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСПШ), і розглядається як провідний чинник первікального канцерогенезу [7]. **Більше 290 мільйонів жінок** на планеті заражені папіломавірусами [3].

За даними сучасної медичної літератури **50-70 %** сексуально активного дорослого населення в світі інфіковано ВПЛ, при цьому лише **1-2 %** мають клінічні прояви. Найбільший щорічний приріст частоти ВПЛ у віці з **14 до 24 років** [3].

Відомо, що порушення біоценозу піхви знижують імунологічний потенціал епітелію і створюють реальні умови для канцерогенного ефекту вірусу папіломи людини (ВПЛ) [7].

За даними літератури вагінальний кандидоз розвивається на тлі папіломавірусної інфекції у **36-41 %**, але проблему поєднання цих двох інфекцій ще до кінця не вивчено. Тому ми вирішили дослідити можливості сучасної медикаментозної терапії вагінального кандидозу на тлі папіломавірусної інфекції.

Мета дослідження — оцінити ефективність і безпечність препарату «Флузамед» (діюча речовина: Flucanazole) у схемах лікування кандидозного вульвовагініту в поєднанні з дисплазією шийки матки, викликаною папіломавірусною інфекцією, у жінок на етапах прегравідарної підготовки.

Нами було сформульовано наступні завдання:

1. Вивчити етіологію вагінального кандидозу у жінок з дисплазією шийки матки, викликаною папіломавірусною інфекцією.

2. Визначити рівні сироваткового імуноглобуліну А (IgA), цитокінів у вагінальних змивах методом імуноферментного аналізу до та після лікування.

3. Дослідити клінічну ефективність препарату «Флузамед» (діюча речовина: Flucanazole-150 мг) у порівнянні із застосуванням Vutocanazol-20 мг/г в динаміці через 3 та 6 місяців.

4. Оцінити безпечність застосування системного препарату «Флузамед» (діюча речовина: Flucanazole-150 мг) у порівнянні із застосуванням препарату місцевої дії Vutocanazol-20 мг/г.

Матеріали та методи

Для вирішення поставленої мети та завдань нами було обстежено **125 жінок** у віці **18-40 років** на етапі прегравідарної підготовки, з яких **100 пацієнток** із кольпітом грибової етіології у поєднанні з дисплазією шийки матки, викликаною папіломавірусною інфекцією, яким проводилось лікування із застосуванням препарату «Флузамед» (діюча речовина: Flucanazole-150 мг) у порівнянні із застосуванням препарату місцевої дії Vutocanazol-20 мг/г.

Всіх пацієнток було розподілено на три групи:

I (основна) — 50 жінок з кольпітом грибової етіології у поєднанні з дисплазією шийки матки, викликаною папіломавірусною інфекцією, яким проводилось лікування із застосуванням **Flucanazole-150 мг**.

II (порівняння) — 50 жінок з кольпітом грибової етіології у поєднанні з дисплазією шийки матки, викликаною папіломавірусною інфекцією, яким проводилось лікування із застосуванням **Vutocanazol-20 мг/г**.

III (контрольна) — 25 клінічно здорових жінок репродуктивного віку.

Критерії виключення:

Наявність тяжкої екстрагенітальної патології, а саме:

- цукровий діабет;
- некомпенсовані патологічні стани печінки;
- хронічна та гостра ниркова недостатність;
- гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Тривалість дослідження: 6 місяців.

Діагностичні заходи під час першого візиту включали наступне:

- Оцінка характеру виділень з піхви, тривалості симптоматики, наявності супутньої симптоматики, сексуальних контактів впродовж останніх 12 місяців, методів контрацепції, результатів останнього профілактичного огляду.

- Збір анамнезу (анамнез життя, гінекологічний, репродуктивний, спадковий, алергологічний).

- Об'єктивне клініко-лабораторне обстеження.

Лабораторна діагностика включала комплексну оцінку вагінального мікробіоценозу: мікроскопію вагінальних мазків, забарвлених за Грамом, та культуральне дослідження з визначенням виду гриба та чутливості до антимікотичних препаратів; рідинну цитологію та кількісне визначення ВПЛ після зникнення клінічних та лабораторних ознак кандидозу, а також визначення рівня сироваткового імуноглобуліну А (IgA), цитокінів у вагінальних змивах методом імуноферментного аналізу.

Варто зауважити, що без лабораторної діагностики залишається проблематичним з'ясувати етіологію захворювання та виявити значну кількість інфікованих людей.

Діагностичні заходи під час наступних візитів включали наступне:

- Контроль динаміки клінічних симптомів.
- Контроль бактеріоскопічного обстеження.
- Кольпоскопія проста та розширена.
- Біопсія шийки матки за показаннями.
- Цитологічні дослідження.
- Кількісне визначення високоонкогенних генотипів ВПЛ.

Під час нашого дослідження ми використовували синдромний підхід, який є науково обґрунтованим та пропонує доступне, невідкладне та ефективне лікування.

Контроль лікування:

Проводився тричі: після першого курсу лікування, через 3 місяці і через 6 місяців.

Критерії ефективності лікування:

Позитивний клінічний ефект — відсутність симптомів і клінічних ознак захворювання.

Позитивний мікробіологічний ефект – відсутність збудника.

Клінічна ефективність включала поняття:

1. **Одужання** – відсутність скарг та клінічних проявів захворювання при негативних результатах лабораторних досліджень.

2. **Покращення** – зменшення чи зникнення скарг за наявності мікробіологічних змін.

3. **Без змін** – сталість клінічних та лабораторних проявів після курсу терапії.

4. **Рецидив захворювання** – відновлення клінічних та лабораторних ознак вагінального кандидозу в жінок після повного одужання в період 1-6 місяців від початку терапії.

Безпеку препаратів оцінювали за наявності побічних реакцій.

Результати та обговорення

Середній вік обстежених склав $24,6 \pm 1,2$ роки. У переважній більшості (85,0 %) жінок менструації почалися у віці 13-14 років і були регулярними, лише у 15,0 % пацієнток в анамнезі відзначались порушення менструального циклу.

Анамнестичні дані показали, що в структурі запальних захворювань жіночих статевих органів переважали: кольпіт (70,0 %), сальпінгоофорит (30,0 %), ендометрит (10,0 %). Безпліддя відмічали 14 % пацієнток.

В репродуктивному анамнезі пацієнтки відмічали:

– наявність вагітності – 65,0 %;

– одні полози – 28,0 %;

– серед тих, які народили, загрозу переривання вагітності відмічали 60,0% пацієнток, невиношування вагітності – 14 %.

– мертвонародження – 2,0 %.

Звертає на себе увагу дисонанс між мікробіологічними та клінічними проявами вагінального кандидозу. Так, на виділення зі статевих шляхів скаржалось 90,0 % пацієнток, а при об'єктивному обстеженні на імірний характер виділень підтвердилось лише у 75,0 %. Гіперемія та набряк слизової оболонки піхви відмічали 60,0 % жінок першої групи. Однак при мікроскопічному дослідженні більшення кількості лейкоцитів було діагностовано у 100,0 % обстежених жінок.

Отримані дані показали, що дисплазія шийки матки середнього ступеня легкою та середнього ступеня важкою (за класифікацією Beutels ASC-US Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, що є доквіттинна атипія невідомого генезу) частіше спостерігалась у жінок віком від 18 до 25 років (61,0 %).

Дослідження на ВПЛ виявили переважання 16, 18, 31 і 52 типів. Згідно з результатами гістологічних досліджень CIN-I діагностовано у 86,0 % жінок; CIN-II – у 14,0 % обстежених пацієнток.

Види грибів роду *Candida spp.* в нашому дослідженні розподілилися наступним чином:

– *C. albicans* – 90,0 %;

– *C. krusei* – 8,0 %;

– поєднання *C. albicans* з іншими видами – 2,0 %.

Оцінку чутливості до антимікотичних препаратів показано в таблиці 1.

До початку лікування в нашому дослідженні жінки відмічали наступні симптоми:

– виділення зі статевих шляхів – 75,0 %;

– гіперемія та набряк слизової оболонки піхви – 60,0 %;

– дизурія – 15,0 %.

Швидкість зникнення клінічних симптомів ми оцінювали впродовж перших 72 годин (див. рис. 1).

У жінок досліджували рівні цитокінів методом ІФА. Результати вмісту цитокінів у вагінальних змивках в динаміці подані в таблиці 2.

Як видно з отриманих даних, середні значення показників основних протизапальних цитокінів ІЛ-6, ФНІа вищі, а ІЛ-10 нижчий у жінок із вагінальним кандидозом на тлі ПВІ у порівнянні із контрольною групою. Середні значення сироваткового ІgА, ІЛ-4, ІЛ-5 майже не відрізнялись у порівнянні із контрольною групою.

Через 6 місяців після лікування рівні ІЛ-6, ФНІа майже не відрізнялися від контрольної групи. Відсутність симптомів кандидозу в динаміці через 6 місяців відмічається за умови нормалізації рівнів цитокінів.

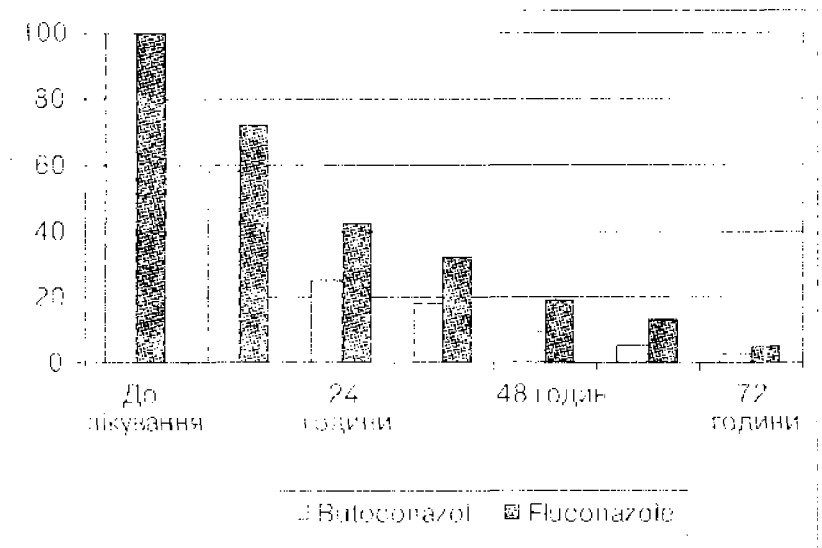


Рис. 1. Динаміка зникнення клінічних симптомів

Таблиця 1. Чутливість грибів роду *Candida spp.* до антимікотичних препаратів

Вид грибів роду <i>Candida spp.</i>	Чутливі до Fluconazole, %	Чутливі до Butoconazol, %
<i>C. albicans</i>	99,8	95,5
<i>C. krusei</i>	75,0	50,0
Поєднання <i>C. albicans</i> з іншими видами	100,0	100,0

Таблиця 2. Вміст цитокінів у вагінальних змивах до та після лікування

Група	ІЛ-4 пг/мл	ІЛ-5 пг/мл	ІЛ-6 пг/мл	ІЛ-10 пг/мл	ФНП α пг/мл
Контрольна	25 \pm 8	17 \pm 1	94 \pm 12	11 \pm 2	5 \pm 1
До лікування	24 \pm 6	23 \pm 2	135 \pm 15*	6 \pm 1*	10 \pm 2*
Після лікування	21 \pm 5	24 \pm 3	86 \pm 12**	8 \pm 1	6 \pm 1**

Примітка: * – різниця показників до лікування ($p < 0,05$); ** – різниця показників після лікування ($p > 0,05$)

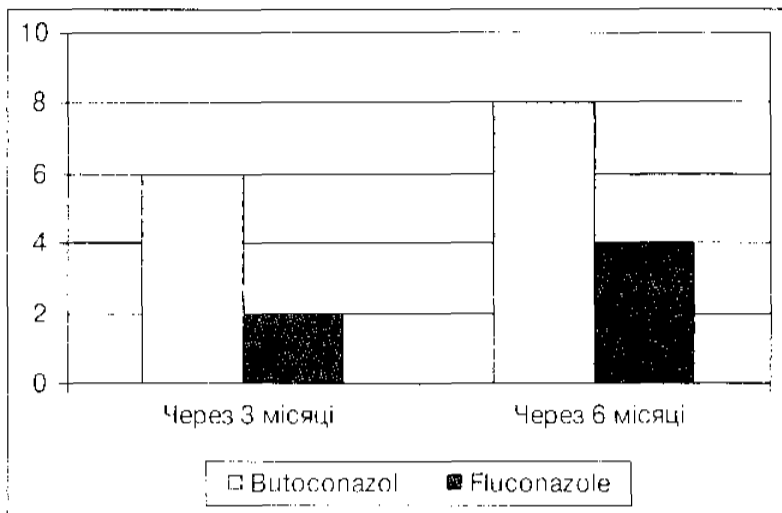


Рис. 2. Рецидиви вагінального кандидозу, %

Примітка: * – різниця показників із групою порівняння ($p < 0,05$)

Не зважаючи на те, що клінічний ефект від застосування противірного препарату місцевої дії настане дещо швидше, ніж при лікуванні препаратом системної дії, в нашому дослідженні ми відмітили що, виникнення рецидивів захворювання через 3 та 6 місяців після проведеного лікування препаратом Fluconazole-150 мг достовірно нижче, чим при застосуванні Butoconazol-20 мг/г.

Після проведеного лікування вагінального кандидозу нами було відмічено повну елімінацію ВПЛ, яка була підтверджена клінічно та лабораторно через 3 місяці у 27,0 % пацієнток I-ої групи та 17,0 % пацієнток II-ої групи; через 6 місяців у 58,0 % пацієнток I-ої групи та 49,0 % пацієнток II-ої групи.

Побічних дій після застосування Fluconazole-150 мг не було, а при застосуванні Butoconazol-20 мг/г була відмічена побічна дія у вигляді місцевої алергічної реакції у однієї пацієнтки, що склало 2,0 %.

Висновки

Найчастіше збудниками вагінального кандидозу в нашому дослідженні були умовно-патогенні гриби роду Candida:

C. albicans – 90,0 %; *C. krusei* – 8,0 %; носіння *C. albicans* з іншими видами – 2,0 %.

Зниження рівнів основних проінфламаторних цитокінів ІЛ-6, ФНП α достовірно вищі, а ІЛ-10 достовірно нижчий у жінок із вагінальним кандидозом на ді ІВЛ у порівнянні з показниками у здорових жінок репродуктивного віку. Середні значення еритроцитів, гемоглобіну, гематокритів, ІЛ-5 майже не відрізнялися у

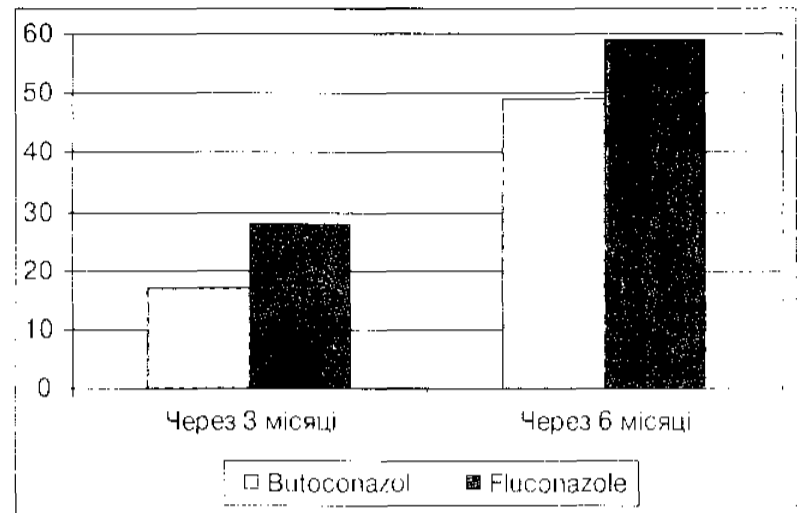


Рис. 3. Елімінація ВПЛ в динаміці, %

порівнянні із контрольною групою. Через 6 місяців після лікування ІЛ-6, ФНП α були на рівні показників у здорових жінок репродуктивного віку.

Клінічний ефект після проведеного лікування препаратом Fluconazole-150 мг полягав у наступному: рецидиви захворювання через 3 та 6 місяців виникали достовірно рідше, ніж після застосування Butoconazol-20 мг/г, повна елімінація ВПЛ була підтверджена клінічно та лабораторно через 3 місяці у 27,0 % пацієнток I-ої групи та 17,0 % пацієнток II-ої групи; через 6 місяців у 58,0 % пацієнток I-ої групи та 49,0 % пацієнток II-ої групи.

Безпечність застосування системного препарату «Флузамед» (діюча речовина: Fluconazole-150 мг) підтверджується відсутністю побічних реакцій після його застосування в нашому дослідженні.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Актуальні питання акушерства у практиці сімейного лікаря: Навч. посібник для лікарів-інтернів і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / Вороненко Ю. В., Шекера О. Г., Вдовиченко Ю. П.; За ред. Вороненка Ю. В., Шекери О. Г., Вдовиченка Ю. П. — К.: Видавець Заславський О. Ю., 2016. — 346 с. (Серія «Сімейна медицина»).
2. Справочник сімейного лікаря по акушерству та гінекології. (Серія «Бібліотека «Здоров'я України» / Під ред. Бешок В. А. — К.: Доктор Медіка, 2012. — 622 с.
3. Normal Conjugant Mediators. http://on-med.com/mednet/gynecology/2006/02/01/2012_bakterialna

vaginoz i papillomavirusnaya_infektsiya/?t_fieldset=SOCSERV

4. Кира Е. Ф. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины (обзор литературы) / Е. Ф. Кира, С. З. Муслимова // Проблемы репродукции. – 2008. – № 5. – С. 8-13.

5. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: мари на месте или движение вперед? / В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, Л. А. Кайгородова и др. // Репро-

дуктивная эндокринология. – 2014. – № 4(18). – С. 92-100.

6. Donders G. G., Bellen G., Mendling W. Management of recurrent vulvovaginal candidosis as a chronic illness. *GynecObstetInv*. – 2010. – №4(70). – P. 306-321.

7. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 108.1 (2011):4680-7.

Отримано 26.09.2018

Горбунова О. В.¹, Заричанская Х. В.¹, Шекера И. О.²

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Международная общественная организация «Международная ассоциация «Здоровье общества», г. Киев, Украина

Оптимизация прегравидарной подготовки женщин с вагинальным кандидозом на фоне папилломавирусной инфекции

Резюме. Актуальность. По данным литературы, вагинальный кандидоз развивается на фоне папилломавирусной инфекции (ПВИ) в 36-41 %. При этом известно, что нарушения биоценоза влагалища снижают иммунологический потенциал эпителия и создают реальные условия для канцерогенного эффекта вируса папилломы человека. **Целью** работы стала оценка эффективности и безопасности препарата «Флузамед» (действующее вещество: Fluconazole) в схемах лечения кандидозного вульвовагинита в сочетании с дисплазией шейки матки, вызванной папилломавирусной инфекцией, у женщин на этапах прегравидарной подготовки. **Материалы и методы.** Во время данного исследования было обследовано 125 пациенток в возрасте 18-40 лет. Контроль лечения проводился трижды: после первого курса лечения, через 3 месяца и через 6 месяцев. **Результаты.** Чаще всего возбудителями вагинального кандидоза в нашем исследовании были условно-патогенные грибы рода *Candida* *S. albicans* – 90,0 %; *S. krusei* – 8,0 %; сочетание *S. albicans* с другими видами – 2,0 %. Значение уровней основных противовоспалительных цитокинов, а именно

ИЛ (интерлейкин)-6, ФНО α (фактор некроза опухоли α) достоверно выше, а ИЛ-10 достоверно ниже у женщин с вагинальным кандидозом на фоне ПВИ по сравнению с показателями у здоровых женщин репродуктивного возраста. Средние значения сывороточного IgA (иммуноглобулина А), ИЛ-4, ИЛ-5 почти не отличались по сравнению с контрольной группой. Через 6 месяцев после лечения ИЛ-6, ФНО α были на уровне показателей у здоровых женщин репродуктивного возраста. **Выводы.** Исследование показало, что клинический эффект после проведенного лечения Fluconazole-150 мг заключается в следующем: рецидивы заболевания через 3 и 6 месяцев возникали достоверно реже, чем после применения Butoconazol-20 мг/г, полная элиминация ВПЧ была подтверждена клинически и лабораторно через 3 и 6 месяцев. Безопасность применения системного препарата «Флузамед» (действующее вещество: Fluconazole-150 мг) подтверждается отсутствием побочных реакций после применения в нашем исследовании.

Ключевые слова: вагинальный кандидоз; папилломавирусная инфекция; прегравидарная подготовка; Флузамед

O. V. Gorbunova¹, Kh. V. Zarichanska¹, I. O. Shekera^{1,2}

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²International Public Organization "International Association "Health of Society", Kyiv, Ukraine

Optimization of pregravid preparation of women with vaginal candidiasis and a papillomavirus infection background

Abstract. Background. According to the sources, vaginal candidosis develops on a papillomavirus infection background in 36-41 % of cases. The violation of the biocenosis of the vagina decreases the immunological potential of the epithelium and creates real conditions for the carcinogenic effect of the human papillomavirus. **Materials and methods.** We have examined 125 patients (18-40 years) at the pregravidary preparation stage in order to evaluate the efficiency and safeness of using Fluzamed (active ingredient: Fluconazole-150 mg) in treatment of vulvovaginal candidosis with dysplasia of the cervix caused by papillomavirus infection. The treatment control was performed three times: after the first course of treatment, after 3 months and 6 months. **Results.** The most commonly used pathogens of vaginal candidiasis in our study were opportunistic mushrooms of the *Candida* genus: *S. albicans* – 90.0 %; *C. krusei* – 8.0 %; the combination of *S. albicans* with other species – 2.0 %. The significance of the levels of major anti-inflammatory cytokines,

namely, IL (interleukin) -6, TNF α (tumor necrosis factor α), is significantly higher, and IL-10 is significantly lower in women with vaginal candidiasis and PVI compared to healthy women of reproductive age. Mean values of serum IgA (immunoglobulin A), IL-4, IL-5 did not differ significantly in comparison with the control group. Six months after treatment with IL-6, TNF α was at the level of healthy women of reproductive age. **Conclusions.** The study has shown that, due to Fluconazole-150 mg treatment, relapses of the disease after 3 and 6 months were significantly lower compared to the cases of using Butoconazole-20 mg / g. The complete HPV elimination was clinically and laboratory confirmed after 3 and 6 months. In our study, we have confirmed the safety of a systemic Fluzamed usage (active ingredient: Fluconazole-150 mg) by the fact of absence of adverse reactions after its application.

Keywords: vaginal candidosis; papillomavirus infection; pregravidary preparation; Fluzamed