

©В.Ф. Нагорна, Н.В. Байло

## ПОКАЗНИКИ ІМУНІТЕТУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПЕРСИСТУЮЧИМ КАНДИДОЗНИМ ВУЛЬВОВАГІНІТОМ

*Одеський національний медичний університет*

ПОКАЗНИКИ ІМУНІТЕТУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПЕРСИСТУЮЧИМ КАНДИДОЗНИМ ВУЛЬВОВАГІНІТОМ. Представлені результати порівняльної терапії персистуючого кандидозного вульвовагініту у вагітних із застосуванням традиційної антимікотичної терапії препаратом сертаконазолу нітрат інтравагінально та комплексної інтравагінальної терапії захворювання антимікотичним препаратом сертаконазолу нітрат у поєднанні з інтерфероном  $\alpha 2\beta$ . Встановлено, що додаткове застосування інтерферону  $\alpha 2\beta$  у комплексній терапії персистуючого кандидозного вульвовагініту вагітних сприяє усуненню вторинного імунодефіциту, що забезпечує високу ефективність лікування, дозволяє запобігти рецидивам інфекції протягом тривалого часу, поліпшує перебіг вагітності та пологів у таких пацієнток.

ПОКАЗТЕЛИ ИММУНИТЕТА У БЕРЕМЕННЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩИМ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА. Представлены результаты сравнительной терапии персистирующего кандидозного вульвовагинита у беременных с применением традиционной антимикотической терапии препаратом сертаконазола нитрат интравагинально и комплексной интравагинальной терапии заболевания антимикотическим препаратом сертаконазола нитрат в сочетании с интерфероном  $\alpha 2\beta$ . Установлено, что дополнительное применение интерферона  $\alpha 2\beta$  в комплексной терапии персистирующего кандидозного вульвовагинита беременных способствует устранению вторичного иммунодефицита, что обеспечивает высокую эффективность лечения, позволяет предотвратить рецидивы инфекции в течение длительного времени, улучшает течение беременности и родов у таких пациенток.

INDICATORS IMMUNITY IN PREGNANT WOMEN WITH PERSISTENT KANDIDOVULVOVAGINITIS. Presented results of comparative therapy of constant candida vulvovaginitis for pregnant with application of traditional antimycosis therapy by using of sertacanasol nitrat intravaginal and complex intravaginal therapy of disease by antimycosis drug of sertacanasol nitrat in combination with an interferon  $\alpha 2\beta$ . It was established that additional application of interferon  $\alpha 2\beta$  in complex therapy of constant candida vulvovaginitis of pregnant resulted to the removal of the second immunodeficit, which provides high efficiency of treatment, prevents the relapses of infection for a long while, improves motion of pregnancy and births for such patients.

**Ключові слова:** кандидозний вульвовагініт, вагітність, інтерферон  $\alpha 2\beta$ , сертаконазолу нітрат.

**Ключевые слова:** кандидозный вульвовагинит, беременность, интерферон  $\alpha 2\beta$ , сертаконазола нитрат.

**Key words:** candida vulvovaginitis, pregnancy, interferon  $\alpha 2\beta$ , sertacanasol nitrat.

**ВСТУП.** Незважаючи на численні досягнення медицини та постійне впровадження нових медичних технологій в клінічну практику з метою здійснення контролю над інфекційними процесами, мікотичні захворювання залишаються однією з актуальних проблем сучасного акушерства і гінекології [1, 5].

Кандидозний вульвовагініт (КВВ) займає близько 75 % серед інших локалізацій кандидозу. Етіологія КВВ пов'язана з грибами роду *Candida albicans* (90-95 %) та non-*albicans* (*Candida glabrata* 3,5-4 %, *C. Parapsilosis* 2 %, *C. tropicalis* 1 % та *C.krusei* 0,3 %) [1]. Гриби роду *Candida* виявляються в піхві в 30-40 % вагітних жінок а перед пологами – у 45–50 %. Їх концентрація при КВВ під час вагітності сягає 105-1011 КУО/мл [2].

До ускладнень гестаційного періоду та пологів, пов'язаних із порушеннями мікроценозу піхви, відносять загрозу переривання вагітності, мимовільні викидні, передчасні пологи, хоріоамніоніт, передчасне вилиття навколоплідної рідини, народження дітей з малою масою тіла, ознаками внутріутробної інфекції; в післяпологовому періоді – виникнення септичної інфекції пологових шляхів [2, 6].

При КВВ, як і при будь якій іншій інфекційній патології, провідне значення відіграють взаємовідносини мікро- та макроорганізму, що відбуваються,

перш за все, через імунну відповідь. Імунна система в процесі відповіді на інфекційний агент здебільшого сама стає об'єктом ураження. Той факт, що дуже часто *Candida* поєднується з інфекціями вірусного походження або умовно- та патогенними збудниками, додатково ускладнює адекватну імунну відповідь макроорганізму на інфекційні пошкодження. Зазначене призводить до відсутності стійкого клініко-лабораторного ефекту, сприяє довготривалому та рецидивуючому перебігу захворювання [3, 4].

Так, значний несприятливий вплив кандидозної інфекції на перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, з одного боку, та складність її терапії на тлі фізіологічної імуносупресії, обумовленої гестаційними гормональними зсувами, з іншого боку, обумовлюють необхідність розробки нових обґрунтованих та ефективних методик лікування КВВ під час гестації.

Метою дослідження було оцінити ефективність комплексного інтравагінального застосування антимікотичного препарату сертаконазола нітрата та інтерферону  $\alpha 2\beta$  у лікуванні персистуючого (ПКВВ) вагітних як одного з напрямків зменшення гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** На базі Одеського обласного перинатального центру проведено обсте-

ження і лікування 64 вагітних жінок із персистуючим КВВ. Пацієнтки з КВВ були розділені на 2 групи: I група (n=35) – вагітні жінки, яким проводилася антимікотична терапія (сертаканазола нітрат-залаін) в комбінації з імунотропною (інтерферон  $\alpha 2\beta$ -генферон); II група (n=29) – вагітні жінки, які у терапевтичних схемах ПКВВ застосовували виключно антимікотик (сертаканазола нітрат-залаін). Зазначені препарати рекомендовані для використання жінками в період гестації.

В якості контрольної групи (КГ) для мікологічних і імунологічних досліджень було обстежено 20 здорових вагітних жінок із фізіологічним перебігом вагітності та нормальним біоценозом вагіни.

У пацієнток I групи після одноразового інтравагінального введення суппозиторія антимікотика сертаканазола нітрат на 2-й день приєднувалося щоденне інтравагінальне введення імунотропного препарату (по 1 суппозиторію на добу впродовж 10 днів). Жінки II групи отримували виключно антимікотик сертаканазола нітрат інтравагінально одноразово.

Клінічний моніторинг пацієнток у групах дослідження здійснювався: до початку лікування та через 28 днів після завершення терапії. Ефективність терапії КВВ оцінювали шляхом проведення мікробіологічного дослідження вагінальних виділень також до початку лікування та через 28 днів після завершення терапії.

Мікологічне дослідження вагінальних виділень здійснювалось висіванням матеріалу на живильне середовище Сабуро. Комплексне імунологічне обстеження включало: визначення числа Т-лімфоцитів за допомогою тесту моноклональних антитіл CD3+; субпопуляційного складу Т-лімфоцитів – за CD4+ та CD8+, кількості натуральних кілерів CD16; кількості В-лімфоцитів – за допомогою CD19; рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – за M. Digeon et al. (1977). Встановлення діагнозу кандидозу базувалося на підставі наявності типових клінічних проявів захворювання та виділення Candida у вагінальному секреті в концентрації > 104 КУО/мл.

Всі досліджувані були у терміні гестації після 22 тижнів та знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу різних ускладнень перебігу вагітності (загроза передчасних пологів, плацентарна дисфункція, преєклампсія). Жінки основної групи вказували на початок проявів у них КВВ з ранніх термінів гестації та тимчасовий короточасний ефект від попереднього проведеного їм лікування. При лабораторному дослідженні у вагінальних виділеннях всіх пацієнток I та II груп Candida виявлялася в концентрації 107–1011 КУО/мл. При цьому у 78 % пацієнток основної групи захворювання асоціювалося із інфекцією вірусного походження, а у 82 % жінок – з умовно-патогенними та патогенними агентами.

Критеріями включення в дослідження також були відсутність алергічної реакції на складові використовуваних препаратів та добровільно підписана жінкою інформована згода на дотримання розпоряджень лікаря, що передбачала вихід пацієнтки з дослідження на будь-якому етапі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методів параметричної та непараметричної статистики в програмах Excel і Statistica. Для оцінки достовірності відмінностей до та після лікування застосовували t-критерій Стьюдента. Відмінності вважалися достовірними при  $p < 0,05$  [7].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Дані про динаміку імунологічних показників у вагітних із КВВ наведено в таблицях 1 та 2. Аналіз змін клітинного імунітету показав, що до лікування кількість Т-лімфоцитів у обстежених пацієнток обох груп була достовірно меншою, ніж у здорових вагітних жінок. Так, під впливом лікування із застосуванням інтерферону  $\alpha 2\beta$  у I групі достовірно збільшилась кількість Т-лімфоцитів, після лікування ці показники вже не відрізнялись від зазначених у здорових вагітних. У жінок II групи вміст Т-лімфоцитів також підвищувався, але до кінця лікування достовірно відрізнявся від КГ (табл. 1).

Таблиця 1. Показники Т-ланки імунної системи у вагітних із персистуючим КВВ до та після лікування (M $\pm$ m)

Показники	КГ (n=20)	Строки обстеження	I група (n=35)	II група (n=29)
CD3+, %	61,3 $\pm$ 1,8	До лікування	39,5 $\pm$ 1,3*	38,3 $\pm$ 1,2*
		Після лікування	63,7 $\pm$ 1,4** <sup>o</sup>	47,8 $\pm$ 2,1** <sup>o</sup>
CD4+, %	38,2 $\pm$ 1,4	До лікування	19,7 $\pm$ 0,7*	20,2 $\pm$ 0,9*
		Після лікування	35,4 $\pm$ 0,6** <sup>o</sup>	24,1 $\pm$ 0,9** <sup>o</sup>
CD8+, %	27,1 $\pm$ 1,4	До лікування	12,6 $\pm$ 0,6*	13,0 $\pm$ 0,4*
		Після лікування	26,1 $\pm$ 0,4 <sup>o</sup>	25,5 $\pm$ 0,8 <sup>o</sup>
CD4+/CD8+	1,71 $\pm$ 0,15	До лікування	1,23 $\pm$ 0,09*	1,28 $\pm$ 0,08*
		Після лікування	1,77 $\pm$ 0,06 <sup>o</sup>	1,22 $\pm$ 0,09** <sup>o</sup>
CD16	13,2 $\pm$ 1,1	До лікування	8,7 $\pm$ 0,9*	9,1 $\pm$ 1,2*
		Після лікування	12,9 $\pm$ 1,3** <sup>o</sup>	10,3 $\pm$ 1,3** <sup>o</sup>

Примітка:

\* – різниця між КГ та вагітними із ПКВВ достовірна ( $p < 0,05$ );

\*\* – різниця між основною та контрольною групами достовірна ( $p < 0,05$ );

<sup>o</sup> – різниця результатів до та після лікування достовірна ( $p < 0,05$ ).

У пацієнток обох груп до лікування була встановлена достовірно знижена кількість CD4+ та CD8+ порівняно з жінками КГ. Також відмічались зміни і в

субпопуляційному складі Т-лімфоцитів. У вагітних I та II груп до лікування була достовірно зменшена кількість CD4+ та CD8+, причому пригнічення Т-

**Акушерство та гінекологія**

лімфоцитів, які виконують хелперну функцію, було значнішим, що позначилось на зменшенні імунорегуляторного індексу (співвідношення CD4+/CD8+). Після лікування у всіх жінок I групи, відновлювались кількісні значення субпопуляцій Т-лімфоцитів та було усунуто їх дисбаланс (нормалізувався імунорегуляторний індекс). Тоді як, в II групі, де пацієнтки одержували традиційну антимікотичну терапію, відновлювались лише значення CD8+, імунорегуляторний індекс за-

лишався зниженим. Аналогічна динаміка спостерігалась і в кількості натуральних кілерів.

Як видно з таблиці 2, кількість В-лімфоцитів (CD19) у вагітних із КВВ на початку та наприкінці лікування достовірно не відрізнялась від показника КГ. Кількість ЦІК у всіх пацієнток основної групи була значно вищою за КГ. Після лікування нормалізація зазначених показників спостерігалась лише у пацієнток I групи (табл. 2).

**Таблиця 2. Показники гуморального імунітету у вагітних із персистуючим КВВ до та після лікування (M±m)**

Показники	КГ (n=20)	Строки обстеження	I група (n=35)	II група (n=29)
CD19, %	27,0±1,2	До лікування Після лікування	26,9±1,6 25,1±1,2	27,4±1,9 26,5±1,4
ЦІК, од. опт. густини	96,4±8,2	До лікування Після лікування	173,6±10,3 * 102,1±3,9*** <sup>o</sup>	187,1±9,4 * 142,9±7,5*** <sup>o</sup>

Примітка:

\* - різниця між КГ та вагітними із КВВ достовірна (p<0,05);

\*\* - різниця між основною та контрольною групами достовірна (p<0,05);

<sup>o</sup> - різниця результатів до та після лікування достовірна (p<0,05).

Аналіз клінічного перебігу КВВ у жінок I та II груп спостереження на тлі запропонованих терапевтичних схем представлений у таблиці 3.

Слід зазначити, що у більшості жінок I та II груп терапевтичний ефект спостерігався вже на 2–3 добу. Суттєво зменшувалися такі симптоми захворювання як: дизуричні явища, відчуття печії та подразнення статевих органів. Кількість виділень зі статевих шляхів залишалася одним з найтриваліших симптомів ПКВВ у вагітних обох груп, що повільніше за інші піддавався регресії.

У пацієнток I групи вже після першого курсу лікування відмічалась санація мазків у 85,7 % випадків, тоді як у II групі серед 44,1 % пацієнток виявлення Candida у мазках становила 104–106 КУО/мл, що потре-

бували призначення повторного курсу антимікотичного лікування. Встановлено, що виявлення Candida у мазках пацієнток I групи перебувало у кількості 103–104 КУО/мл, що відповідає показникам припустимої норми, та не потребувало призначення повторних курсів антимікотичної терапії.

Одним з вагомих критеріїв оцінки ефективності терапії персистуючого КВВ можна вважати наявність та кількість рецидивів захворювання у різні строки спостереження.

Так, через 4 та 8 тижнів після проведеного лікування у жодної пацієнтки I групи не було рецидивів захворювання, в тих же термінах спостереження рецидиви мали місце у 17,3 % та 31,0 % жінок II групи.

**Таблиця 3. Клінічний перебіг персистуючого КВВ при застосуванні різних схем лікування**

Симптоми	Строки обстеження	I група (n=35)		II група (n=29)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
Печія в піхві	До лікування	35	100,0	29	100,0
	Після лікування	2	5,7	6	20,69
Свербіння	До лікування	33	94,3	28	96,6
	Після лікування	2	5,7	7	24,11
Наявність виділень	До лікування	35	100,0	29	100,0
	Після лікування	1	2,8	13	44,8
Дизуричні явища	До лікування	21	60,0	19	65,5
	Після лікування	–	–	1	3,45
Санація мазків	До лікування	–	–	–	–
	Після лікування	30	85,7	17	58,6

Усі вагітні I групи народили у терміні 37–40 тижнів здорових малюків з масою більше 3000 г без ознак інфекції. У пацієнток II групи перебіг вагітності ускладнився передчасними пологамі 1 (3,4%) та передчасним розривом навколоплодових оболонок у 3 (10,3 %) випадках. Післяпологовий період у всіх пацієнток I та II груп протікав без ускладнень.

**ВИСНОВКИ.** 1. Запропоновані схеми лікування персистуючого КВВ у вагітних є ефективними, але

схема лікування із застосуванням імуτροпного препарату в комплексній терапії захворювання є раціональнішою, сприяє усуненню вторинного імунодефіциту, що дозволяє значно поліпшити клінічний перебіг захворювання та запобігти рецидивам мікотичної інфекції.

2. Встановлена достовірна ефективність комплексної терапії персистуючого КВВ у вагітних, порівняно із традиційною антимікотичною терапією захворювання. Використання антимікотика та інтерферону

$\alpha 2\beta$  дозволяє зменшити в 5,4 рази кількість рецидивів КВВ, поліпшити перебіг вагітності та пологів у таких пацієнток.

Можна припустити, що висока ефективність лікування персистоючого КВВ у вагітних забезпечується саме завдяки нормалізації імунної ланки за запропонованою схемою під час гестації.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Синчихин, С.П. Современные аспекты вульвовагинального кандидоза (Обзор литературы и результаты собственных исследований) / С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев, А.А. Сувернева. *Consilium medicum* 2009г. т. 11 № 6. – С. 42–46.
2. Xu J. Candida Vulvovaginitis in Pregnancy / J. Xu, J.D. Sobel // *Current infectious disease reports*. – 2004. – Vol. 6, № 6. – P. 445–449.
3. Хаитов Р. М., Иммуномодуляторы и некоторые аспекты и клинического применения. / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // *Клиническая медицина* 2009. 9 (1) : 34–47.
4. Михайлов А. В., Решетько О. В., Луцевич К. А. Рациональная фармакотерапия вульвовагинального кандидоза

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальше вивчення впливу кандидозної інфекції на перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, та складність її терапії на тлі фізіологічної імуносупресії, обумовленої гестаційними гормональними зсувами, дозволить розробку нових обґрунтованих та ефективних методик лікування під час вагітності.

за с позиции фармакоэпидемиологии и медицины доказательств. // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* – 2007. 9 (1) : 34–47.

5. Palacin C. Sertaconazole: pharmacology of a gynaecological antifungal agent. / C. Palacin, C. Tarrago, J. A. Ortiz // *Int J Gynec Obstet*. – 2000. – 71: Suppl.1.: 37–46.

6. Modified classification of microscopic evaluation of vulvovaginal infections / J. Masata, M. Poislova, A. Jedlickova [et al.] // *Ceska gynekologie*. – 2010. – Vol. 75, № 3. – P. 199-208.

7. Андронов А. М. Теория вероятности и математическая статистика. / А. М. Андронов, Е. А. Копытов, Л. Я. Гринглаз. – СПб. : Питер, 2004. – 460 с.

Отримано 12.01.12 р.