

Застосування препарату «Гінофорт» для проведення деконтамінації піхви перед пологами

С.І. Жук, С.М. Косьяненко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Українська військово-медична академія

Центр матері і дитини, м. Вінниця



Резюме. У статті розглянута проблема кандидозу геніталіїв в структурі інфекційних захворювань статевих шляхів у вагітних. Викладені підходи до діагностики та етіотропного лікування. Дана оцінка клініко-лабораторної ефективності Гінофарту — сучасного антимікотичного препарату.

Ключові слова: кандидоз, етіотропне лікування, Гінофарт.

Вступ

В останнє десятиліття опортуністичні інфекції, викликані умовнопатогенними мікроорганізмами, займають особливе місце в практиці клініцистів різних спеціальностей. У багатьох країнах світу, в тому числі в Україні, відмічено зростання рівня вагінальних інфекцій серед жіночого населення, які впевнено займають провідне місце в структурі акушерсько-гінекологічної захворюваності.

Особливо важливе значення вагінальні інфекції набувають в акушерській практиці, тому що є частою причиною розвитку запальних ускладнень під час вагітності, пологів та післяпологового періоду. До ускладнень гестаційного періоду й пологів, що пов'язані з різними порушеннями мікроценозу піхви, відносять загрозу переривання

вагітності, самовільні викидні, передчасні пологи, хоріоамніоніт, несвоєчасне злиття навколоплідних вод, народження дітей з малою масою тіла, хронічною гіпоксією і/або ознаками внутрішньоутробної інфекції, а у післяпологовому періоді — виникнення інфекції внаслідок травмування пологових шляхів, ендометриту.

Найчастіший «винуватець» інфекційних захворювань під час вагітності — дріжджовий грибок з досить поетичною назвою «біла кандида». Цей грибок викликає інфекційну хворобу, що мають назву кандидамікоз або кандидоз, (у народі більше відому як «молочниця»). У вагітних жінок кандидамікоз виявляється в 2–3 рази

частіше, ніж у невагітних. Під час вагітності хімічне середовище в піхві стає більше кислим, а це дуже «подобається» кандиді. У той же час гормональні зміни в організмі ведуть до зниження клітинного імунітету й активності лейкоцитів, що також сприяють посиленому розмноженню грибка у статевих шляхах майбутньої матері.

Ураження плода інфекцією може відбуватися висхідним шляхом або під час пологів при проходженні дитини пологовими шляхами. Найбільшому ризику піддаються недоношені діти та немовлята з низькою масою тіла. Згідно наукових даних, за відсутності профілактики кандидозу у 4 % дітей з масою тіла до 1500 г та біля 10 % дітей з масою тіла до 1000 г страждають на кандидемію в результаті інтестинальної персорбції грибів. Збудник може вражати багато органів і системи плода, але частіше обмежується пуповиною, шкіряними покривами, слизовою рота, кишечника й бронхолегеневою системою. При значному поширенні гриба наслідки для плода можуть бути тяжкими, включаючи сепсис і загибель.

Згідно літературних даних, у нелікованих під час вагітності антимікотичними препаратами жінок на 40 й неділі вагітності в 30 % випадків спостерігається масивна вагінальна грибкова колонізація.

Метою дослідження було вивчення ефективності застосування препарату «Гінофорт» виробництва фірми «Ріхтер Гедеон» (Угорщина) для проведення деконтамінації піхви перед пологами у вагітних з геніальним кандидозом з метою профілактики внутрішньоутробного інфікування плода.

Матеріал та методи дослідження

Під час дослідження було проведене клініко-лабораторне обстеження 42 вагітних віком 17–37 років з вагінальним кандидозом та 20 здорових вагітних, які перебували у відділенні патології вагітних міської лікарні «Центр матері і дитини» м. Вінниці в терміні вагітності 36–37 тижнів. Діагноз базувався на оцінці даних анамнезу, суб'єктивних і об'єктивних клінічних ознаках, результатах лабораторного обстеження. Було проведене 100 % мікроскопічне та мікробіологічне обстеження, що

включало культуральне дослідження з вивченням якісного та кількісного складу

мікрофлори вагінального вмісту і товстого кишечника, виділень з носа та сечі вагітних, навколоплідних вод при проведенні амніотомії, а також шлункового вмісту, виділень з носа та меконію у новонароджених.

Мікроскопія виконувалася в нативних та пофарбованих за Грамом препаратах. Виділені штами грибів *Candida* визначали на підставі результатів посіву на різні живильні середовища (середовище Сабуро, кров'ячий агар, середовище Ендо).

За допомогою культурального методу визначали ступінь колонізації біоценозів з метою виключення можливого кандидоносійства й бессимптомної колонізації. Досліджуваний матеріал у різних розведеннях засівали на живильні середовища.

За числом культивованих колоній (колонійутворюючих одиниць — КУО) визначали концентрацію бактерій та грибів.

Залежно від стану мікроценозу піхви виділяли такі форми вагінального кандидозу:

— бессимптомне кандидоносійство, при якому були відсутні клінічні прояви захворювання, дрожжеподібні гриби виявлялися в низькому титрі (менше 10 КУО/мл), а в складі мікробних асоціацій вагінального мікроценозу абсолютно домінували лактобацили у відносно великій кількості (понад 10 КУО/мл);

— гострий кандидоз, при якому гриби виступали в ролі монозбудника, викликаючого клінічно виражену картину захворювання, у вагінальному мікроценозі у високих титрах були присутні гриби роду *Candida* (понад 10 КУО/мл) і знижені титри лактобацилл (менш 10 КУО/мл) при відсутності діагностично значимих титрів яких-небудь інших умовнопатогенних мікроорганізмів;

— хронічний (рецидивуючий) урогенітальний кандидоз — наявність 4-х і більше епізодів захворювання в рік.

Під час комплексного лікування внутрішньоутробного інфікування плода, а також для профілактики контамінації новонароджених грибами вагітних призначали

препарат «Гінофорт». Лікування складалося з одноразового застосування вмісту одного аплікатора (близько 5 г), що вводили в піхву в будь-який час, за 2–3 тижні до пологів. Жінок попереджали про необхідність утримання від статевого життя і обов'язкове лікування чоловіка.

Фармакодинаміка: Гінофорт володіє фунгіцидною активністю проти грибів роду *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermaphyton* і деяких грампозитивних

бактерій. Препарат ефективний при кандидозах, блокуючи в клітинній мембрані утворення ергостеролу з ланостеролу, збільшує проникливість мембрани, що призводить до лізису клітин гриба. Перевага застосування Гінофорту полягає в тому, що вагінальний крем є емульсією типу «вода в маслі», має біoadгезивну властивість, тому при одноразовому інтравагінальному застосуванні бутконазолу перебуває на слизовій піхви протягом 4–5_ти днів, що є дуже важливим для вагітних, які в більшості випадків уникають використовувати багаторазове інтравагінальне введення препаратів.

Ефективність лікування оцінювали за допомогою УЗД обстеження з визначенням біофізичного профілю плода, плацентометрії, фетометрії, доплерометрії маткових артерій, артерії пуповини, середньої мозкової артерії, кардіотокографії. Також визначалися рівні простагландинів у сироватці крові вагітних до і після проведеного лікування, вивчалися рівні малих цитокинів — хемокінів (моноцитарний хемотаксичний фактор-1, макрофагальний білок запалення-1).

Структура мікрофлори піхви у обстежених вагітних

Таблиця 1

Склад мікрофлори	Група					
	I (n = 42) до лікування		II (n = 42) після лікування		контрольна (n = 20)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Staph. epider.	4	9,5	3	7	1	5
E. coli	5	12	2	5	–	–
Staph. aureus	2	5	–	–	–	–
Str. viridans	2	5	–	–	1	5
Kleb. pneumon.	1	2,4	1	2,4	–	–
Proteus mirabilis	3	7	1	2,4	–	–
Гриби роду <i>Candida</i>	42	100	3	7	–	–
Enter. aerogin.	2	5	1	2,4	–	–

Критерії ефективності лікування Гінофортом у вагітних перед пологами, абс. число (%)

Таблиця 2

Показник	Через 1 тиждень	I період пологів	Через 3 дні після пологів
Повне клінічне одужання	39 (93)	39 (93)	38 (91)
Поліпшення	3 (7)	2 (5)	3 (7)
Рецидив	–	1 (2,4)	1 (2,4)
Всього	42 (100)	42 (100)	42 (100)

Результати дослідження і їх обговорення.

Під час аналізу перебігу вагітності у обстежених жінок було відмічено, що при рецидивуючому кандидозі збільшувався відсоток переривання

вагітності (до 90 %), плацентарної недостатності (80 %), внутрішньоутробної гіпоксії плода (60 %). Також спостерігалися ультразвукові ознаки внутрішньоутробного інфікування в різні терміни вагітності: маловоддя (25 % випадків), багатоводдя (10 %), гіперплазія плаценти (3,5 %), розширення міжворсинчатого простору (50 %), амніотичний натягнення (10 %), кістозні та гіперехогенні включення в плаценті (30 %), наявність у водах гіперехогенної суспензії (20 %), а також порушення стану плода: пілоектазії (45 %), гіперехогенні та розширені петлі кишечника (20 %).

При бактеріальному дослідженні виділень з піхви було виявлено: високі титри грибів роду *Candida* — 105 КУО/мл у 29 % вагітних, 106 КУО/мл — у 52 %, понад 107 КУО/мл — у 19 % обстежених при різкому зниженні рівня лактобацил — менше 106 КУО/мл у всіх пацієнток (100 %). У складі мікробних асоціацій у досліджуваній групі в невисоких титрах (102–103 КУО/мл) висівались: епідермальний стафілокок (9,5 %), кишкова паличка (11 %), *Staph. Aureus* (5 %), *Str. Viridans* (5 %), *Klebsiela pneumoniae* (2,4 %), *Pioteus mirabilis* (7 %), *Enterobacter aeroginoza* (5 %), при абсолютному домінуванні грибів роду *Candida* (100 %) (табл. 1).

Дані опитування пацієнток показали, що вже на 2-й день лікування вони відмічали поліпшення загального стану. Після 7-денного терміну у переважної більшості (93 %) вагітних спостерігалось повне клінічне одужання. Клінічно воно виражалось в зникненні виділень, гіперемії й набрякості слизової піхви, нівелювання почуття печіння й свербіння. У мазках і бактеріологічному посіві нитки міцелію й дріжджових клітин виявлені не були, відмічалось достовірне збільшення кількості лактобацил (понад 106 КУО/мл). У мазках з піхви лейкоцитоз становив до 8–10 у полі зору.

Таблиця 3

Рівень простагландинів і хемокінів у досліджуваних групах, $M \pm m$

Група	n	E2, пг/мл	F2a, пг/мл	E2/F2a	МІР-1a, пг/мл	МСР-1, пг/мл
Контрольна	20	60,55±1,2	24,2±1,6	2,5	24±1,1	70,88±5,3
I (до лікування)	42	108,4±3 *	94,2±2,3*	1,2	192,5±6,2 *	294,2±11,2*
II (після лікування)	42	63±2,3 *	26,2±3,2 *	2,4	25,5±3,1*	74,2±4,1*

Примітка: * – вірогідні відмінності показників у порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$.

При проведенні подальшого обстеження вагітних у I періоді пологів (пологи розпочинались через 2–3 тижні після проведеного лікування) повне клінічне одужання відмічалось у 93 % пацієнток, неповне одужання — у 5 %.

Також обстеження проводилось на 3_тю добу після пологів: повне одужання відмічалось у 91 % породіль, неповне одужання — у 7 %, рецидив — у 2,4 %, що говорить про високу ефективність застосування препарату при одноразовому використанні (табл. 2).

Слід відзначити високу ефективність Гінофурту при рецидивуючому перебігу захворювання. При проведенні мікроскопічного та мікробіологічного обстеження виділень з носа та меконію у новонароджених одразу після пологів встановлено, що у 93 % новонароджених не було виявлено порушень мікробіоценозів, відмічалась достатня кількість рівнів біфідо- та лактобактерій, допустимі концентрації умовнопатогенної мікрофлори, у 100 % новонароджених у висівах не виявлялися гриби роду *Candida*.

Також визначалися рівні простагландинів E2 і F2tt у сироватці крові вагітних до і після проведеного лікування, вивчилися рівні хемокінів (моноцитарний хемотаксичний фактор-1, макрофагальний білок запалення-1).

Як показали дослідження, визначення рівнів хемокінів, простагландинового профілю та співвідношення антагоністичних пулів простагландинів є достатньо інформативною та ранньою (доклшичною) ознакою наявності хронічної або гострої інфекції у вагітних. Також ці показники можна використовувати для прогнозування розвитку внутрішньоутробних інфекцій та оцінки ефективності проведеного лікування.

Так середня концентрація ПГ E2 в терміні вагітності 36–37 тижнів в контрольній групі становила $60,55 \pm 1,2$ пг/мл, ПГ2а — $24,2 \pm 1,6$ пг/мл, хемокінів (MCP-1 і MGP_1a) — $24 \pm 1,1$ і $70,88 \pm 5,3$ пг/мл відповідно. При обстеженні вагітних основної групи з кандидозом було виявлено підвищення рівня ПГ E2 в 1,5 рази та підвищення рівня ПГ F2a в 3 рази. При цьому слід відзначити наявне порушення співвідношення між двома групами простагландинів, яке при кандидозі становило 1,2, тоді як у здорових вагітних воно було на рівні 2,5. Порушення динамічної рівноваги у співвідношенні простагландинів зі сторони матері та плодовоплацентарної системи призводить до дезадаптації організмів матері та плода, що проявляється вадами кровообігу за рахунок вазоконстрикторної та гіперкоагуляційної дії простагландинів F2a. У разі порушення капілярного кровотоку та підвищення проникливості судинної стінки стан мікроциркуляції ще більше погіршується.

При дослідженні рівнів хемокінів у вагітних було виявлено зростання макрофагального білку, запалення із збільшенням MIP-1 в 6 разів, а MCP-1 — в 4 рази. Після проведеного лікування рівень простагландинів та хемокінів знижувався і відповідав показникам у здорових вагітних.

Слід також зазначити, що після проведеного курсу лікування у вагітних поліпшувалося загальне самопочуття, внутрішньоутробний стан плода. У всіх жінок вагітність завершилась терміновими пологами із допологовим відходженням вод. Ускладнень в перебігу пологів та погіршення стану плода не було зареєстровано, всі новонароджені були оцінені за шкалою Апгар у 8–9 балів.

Висновки

На підставі отриманих результатів можна обґрунтовано стверджувати факт високої ефективності застосування препарату «Гінофорт» в лікуванні кандидозу геніталіїв вагітних жінок та профілактики внутрішньоутробного інфікування плода. Адекватна доза діючої речовини, відсутність токсичності, зручність у застосуванні дозволяє вважати Гінофорт препаратом вибору для проведення деконтамінації піхви перед пологами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белянин В.Л., Аравийский Р.А. Значение специфического и неспецифического звена иммунитета в развитии оппортунистических микозов // Проблемы мед. микологии. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 33–38.
2. Антигенные и аллергические свойства маннопротеидного аллергена *Candida albicans* / Глушко Н.И., Смирнова Р.Л., Агафонова Е.В и др.: Материалы I съезда микологов «Современная микология в России». – М.: Издво «Национальная академия микологии», 2002. – С. 354–355.
3. Аутоиммунная реакция организма при хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек / Лебедева Т.Н., Шевяков М.А., Бобков А.Г. и др. // Проблемы мед. микологии. – 2001. – Vol. 3, № 2. – Р. 19–22.
4. Возбудители хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита и сочетанных форм генитальных инфекций у женщин / Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В., Савельева О.Г. и др. // Вестник Рос. ассоциации акушеров_гинекологов. – 2001. – № 1. – С. 79–82.
5. Прилепская В.Н. Генитальный кандидоз. Современные подходы к лечению // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 6 (приложение).
6. Роджерс К.А., Бердалл А.Дж. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и причины его возникновения // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2000. – № 3. – С. 22–27.
7. Романюк Ф.П. Микозы у детей, вызываемые условнопатогенными грибами: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. – М., 1998. – 44 с.
8. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты: лабораторная диагностика, клиника и лечение. – М., 2001.– 472 с.

9. Кандидоз у больных с эндокринными заболеваниями / Соколова Г.А., Антонов В.Б., Романюк Ф.П. и др. – СПб.: МАЛО, 1998. – 46 с.
10. Шабашова Н.В. Новый взгляд на иммуногенез хронического кандидоза // Проблемы мед. микологии. – 1999. – Vol. 1, № 1. – P. 18–23.
11. Ashman R.B., Fulurija A., Papadimitrion M. Both CD4+ and CD8+ lymphocytes reduce the severity of tissue lesions in murine systemic candidiasis, and CD4+ cells also demonstrate strain-specific immunopathological effects // Microbiology. – 1999. – Vol. 145 (Pt. 7). – P. 1631–1640.
12. KobProduction of T-helper cell subsets and cytokines by lymphocytes from patients with chronic mucocutaneous candidiasis / rynski L.J., Tanimune L., Kilpatric L. et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1996. – № 3. – P. 740–745.
13. Kretschmar M., Hem A., Geginat G., et al. Inefficient T cell memory in the brain of mice infected with *Candida albicans*//J.Neuroimmunol. – 2000. – Vol. 105, № 2. – P. 161–168.
14. Romani L. Immunity to *Candida albicans*: Th1, Th2 cells and beyond // Curr. Opin. Microbiol. – 1999. – Vol. 2, № 4. – P. 363–367.
15. Talluri G., Marella V.K., Shirazian D., Wise G.}. Immune response in patients with persistent candiduria and occult candidemia // J. Urol. – 1999. – Vol. 62, № 4. – P. 1361–1364.

Использование препарата «Гинофорт» для проведения деконтаминации влагалища перед родами – С.И. Жук, С.Н. Косьяненко

Резюме. В статье рассмотрена проблема кандидоза гениталий в структуре инфекционных заболеваний половых путей у беременных. Изложены подходы к диагностике и этиотропному лечению. Дана оценка клиниколабораторной эффективности Гинофорта – современного антимикотического препарата.

Ключевые слова: кандидоз, этиотропное лечение, Гинофорт.

Use of gynofort in vagina decontamination before delivery – S.I. Zhuk, S.M. Kosyanenko

Summary. The article deals with the problem of candidiasis in the structure of infectious diseases of genital tracts in women. Approaches to diagnosis and etiotropic treatment are presented. Estimation of clinical and laboratory efficiency of Gynofort, a modern antimungal medicine, is made in the study.

Keywords: candidiasis, etiotropic treatment, Gynofort.