

Колонізація грибами *Candida* є більш шкідливою в II триместрі вагітності

Передчасні пологи (ПП) визначають як пологи до завершення повних 37 тижнів вагітності. Незважаючи на досягнення сучасного ведення вагітних, ПП залишаються однією з найбільш актуальних проблем акушерства, а також головною причиною неонатальної захворюваності та смертності [1]. Недоношеність асоціюється з цілою низкою проблем зі здоров'ям і значними економічними наслідками для родин та охорони здоров'я в цілому [2]. ПП вважають багатофакторною подією, проте основним фактором є вагінальна інфекція, яка визначається у 40% випадків [3-5].

За даними Leli і співавт. [6], колонізація *Candida* spp. у вагітних зустрічається частіше порівняно з невагітними жінками (31,4 vs 19,9%). Ще більше вагітних (46,5%) мають безсимптомну колонізацію *Candida* spp. [6]. Крім бактеріального вагінозу, негативний вплив якого на результати вагітності добре вивчений, існують докази, що навіть аеробну бактеріальну інфекцію під час вагітності необхідно лікувати з метою покращення перинатальних результатів [7]. Дані щодо впливу антенатальної колонізації *Candida* наразі є обмеженими [3, 6]. Cotch і співавт. не виявили взаємозв'язку між кандидозом і низькою

масою тіла при народженні або ПП [8]. Натомість нещодавно опубліковане дослідження продемонструвало, що рецидивна безсимптомна вагінальна колонізація *Candida* на ранніх термінах вагітності чітко асоціюється з ПП та низькою масою тіла при народженні [9]. Ці дані узгоджуються з результатами іншого дослідження, в якому було встановлено зниження частоти спонтанних ПП у жінок із безсимптомною колонізацією *Candida* spp., пролікованих клотримазолом (Канестен®) [10].

Загалом результати вказаних досліджень свідчать про доцільність скринінгу вагітних на безсимптомну

вагінальну колонізацію *Candida* spp., але необхідно більше даних для того, щоб визначити, в які терміни вагітності та яким чином здійснювати такий скринінг. Крім того, невідомо, в якому триместрі вагітності первинна колонізація *Candida* є більш шкідливою. Відтак, метою цього дослідження було вивчити вплив триместру вагітності, в якому було діагностовано вульвовагінальний кандидоз (ВВК), на її результати, зокрема ПП.

Методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз даних всіх жінок з одноплідною вагітністю і вагінальною колонізацією *Candida* spp., яких спостерігали в період 2005-2014 рр. на кафедрі акушерства та гінекології Віденського університету. В аналіз включили симптомних та безсимптомних жінок, в яких вагінальна колонізація *Candida* була вперше діагностована протягом I або II триместру вагітності. Критеріями виключення були бактеріальний вагіноз, проміжна вагінальна флора або інші бактеріальні інфекції. Стандартним лікуванням ВВК було призначення місцево клотримазолу (Канестен®) в дозі 0,1 г упродовж 6 днів (через 3-5 днів після встановлення діагнозу).

Межу між I та II триместрами визначали як 14+0 тижнів вагітності, II триместром вважали гестаційний вік між 14+0 та 28+6 тижнями. Залежно від триместру, коли вперше діагностовано вагінальну колонізацію *Candida* spp., жінок розділили на дві групи: 1-ша група – у I триместрі, 2-га група – у II триместрі. Результати вагітності оцінювали за гестаційним віком при народженні. Вчасними вважали пологи у термін 37+0 гестаційних тижнів або пізніше, передчасними – спонтанні пологи у термін 36+6 тижнів або раніше. Первинною кінцевою точкою була частота ПП. Вторинні кінцеві точки включали масу тіла при народженні та оцінку Апгар. Мертвородження визначали як вчасне або передчасне народження дитини, яка померла *in utero* або народилась з оцінкою Апгар 0/0/0.

Результати

Ретроспективний аналіз даних ідентифікував загалом 1066 жінок з одноплідною вагітністю, в яких у I або II триместрі за результатами дослідження вагінальних мазків уперше була діагностована симптомна або безсимптомна колонізація *Candida* spp. Із цих жінок у 673 вагітних (63%) інфекція *Candida* spp. була виявлена в I триместрі та у 393 (37%) – у II триместрі вагітності. Середній вік вагітних на час пологів становив 30,2±6,3 року. Клініко-демографічні характеристики вагітних наведено в таблиці 1. Застосоване лікування – місцево клотримазол (Канестен®) – не асоціювалося з жодними серйозними побічними ефектами.

У загальній когорті вагітних середній гестаційний вік при народженні становив 38,5±3,0 тижнів, середня маса тіла – 3144±694 г. У жінок 1-ї групи середній гестаційний вік при народженні дорівнював 38,9±2,3 тижнів порівняно з 37,8±3,9 тижнями у жінок 2-ї групи. Середня маса тіла при народженні була значно вищою в 1-й групі (3234±600 г проти 2989±810 г у 2-й групі; $p<0,0001$). Частота ПП становила 10% ($n=64$) в 1-й групі порівняно з 18% ($n=71$) у 2-й групі. Після поправки на куріння в анамнезі ця різниця залишилась статистично значимою.

Середня оцінка Апгар на 1-й хвилині була значно вищою у новонароджених жінок 1-ї групи порівняно з такою в дітей жінок 2-ї групи (8,7±1,0 vs 8,4±1,6; $p=0,0004$). Результати вагітності у 1066 жінок із вагінальною колонізацією *Candida* узагальнені в таблиці 2.

Обговорення

Відомо, що рецидивна безсимптомна колонізація *Candida* є одним із патогенетичних факторів ПП. Це дослідження було проведено з метою оцінки впливу триместру, в якому відбулася вагінальна колонізація *Candida*, на результати вагітності. Передбачалось, що отримані дані допоможуть визначити оптимальний час діагностики інфекції *Candida* у програмах скринінгу.

Раніше було продемонстровано, що рутинний антенатальний скринінг вагінальних інфекцій може знижувати

ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен®

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ¹
ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

- Докази ефективності та безпеки оприлюднені у понад 265 наукових публікаціях
- Рекомендований Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я²
- Більш ніж 40 років клінічного досвіду у всьому світі³

1. 2011 EUROPEAN (IUSTI/WHO). GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF VAGINAL DISCHARGE. AUTHORS: JACKIE SHERRSRO, GILBERT DONDEES, DAVID WHITE. LEAD EDITOR: JORGEN SKOV JENSEN.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT FOR THE SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS. WWW.WHO.INT/PUB/STI/PUB6/EN/ACCESSED 9 April 2013.
3. PHILLIS R, SAWYER R.N, BROGDEN R.M, PINDER T.M, SPEIGHT AND C.S. AVERY "CLOTTRIMAZOLE: A REVIEW OF ITS ANTIFUNGAL ACTIVITY AND THERAPEUTIC EFFICACY". DRUGS 9: 424-447(1975).

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
Детальна інформація щодо препарату міститься в інструкції до застосування. Відпускається без рецепта.
Регістраційні посвідчення № UA/3588/03/01, UA/3588/03/03.
L.UK.MKT.CC.10.2016.0142

Таблиця 1. Вихідні клініко-демографічні характеристики вагітних із симптомною або безсимптомною колонізацією <i>Candida</i> spp.			
Характеристика	Колонізація у I триместрі, n (%)	Колонізація у II триместрі, n (%)	Разом, n (%)
Кількість вагітних	673 (63)	393 (37)	1066 (100)
Вік на час пологів, роки	30,4±6,0	29,8±6,6	30,2±6,3
Куріння в анамнезі	144 (21)	106 (27)	250 (23)
Вища освіта	45 (7)	34 (9)	23 (9,7)
Передчасні пологи в анамнезі	9 (1)	9 (2)	19 (2)

частоту ПП і пізніх викиднів у загальній популяції вагітних [1]. З огляду на це клінічна база кафедри акушерства та гінекології Віденського університету впровадила таку програму для всіх вагітних з метою скринінгу та лікування безсимптомної колонізації патогенами, зокрема бактеріального вагінозу та вагінального кандидозу [11]. Відомо, що рецидивний ВВК може мати негативні наслідки на ранніх термінах вагітності, що підкреслює важливість своєчасної діагностики та адекватного протигрибкового лікування [10].

Аналіз ефективності витрат засвідчив, що скринінгові стратегії, спрямовані на запобігання розвитку будь-якої інфекції, допомагають збалансувати бюджет охорони здоров'я [12]. Витрати на запобігання одному випадку ПП або скринінг однієї вагітної становили лише 7% від прямих заощаджень завдяки скринінгу. Дійсно, ПП є причиною значних соціальних та економічних втрат, навіть у країнах Західної Європи з розвиненою системою охорони здоров'я та соціалізовану медициною. Програма антенатального скринінгу, застосована у проведеному дослідженні, зменшує частоту ПП на 50% і, відтак, дає змогу економити значні кошти [12, 13].

У жінок із рецидивним вагінальним кандидозом на ранніх термінах вагітності відзначається підвищена частота ПП [9]. У проведеному дослідженні серед жінок із симптомною або безсимптомною колонізацією *Candida* загальна частота ПП становила 13%. Цей показник є вищим порівняно з таким у великому ретроспективному дослідженні, проведеному в Угорщині (4,6% у жінок із колонізацією *Candida* spp., пролікованих клотримазолом) [14]. Причиною вищої частоти ПП може бути те, що обговорюване дослідження проводилось у високоспеціалізованому клінічному центрі за участю жінок із високим ризиком ускладнень вагітності та супутніми захворюваннями, а отже, з потенційною схильністю до вагінального кандидозу. Натомість угорське дослідження було загальнонаціональним, і більшість включених до нього жінок мали низький ризик ускладнень вагітності. У рандомізованому контрольному дослідженні, проведеному в Австралії, частота ПП становила 4% у вагітних із безсимптомною колонізацією *Candida*, які отримували лікування клотримазолом. З огляду на раніше встановлену порівнянну частоту ПП серед австрійських та австралійських жінок [16, 17], частота ПП 4% в австралійських жінок із кандидозом може здатися нижчою порівняно з такою в обговорюваному дослідженні. Втім, слід зазначити, що проспективний дизайн австралійського дослідження міг зумовити включення до нього та рандомізацію пацієнток, які не мали інших факторів ризику ПП, оскільки автори цього дослідження чітко не вказали критерії виключення.

2008 року опубліковано проспективне дослідження, в якому проаналізували поширеність *Candida* spp. у вагітних. Найвища частота колонізації (65,7%) спостерігалась

Від редакції

За даними ВООЗ, щороку у світі народжується 15 млн недоношених дітей. У різних країнах досі частота передчасних пологів (ПП) становить від 5 до 18%. Ускладнення ПП залишаються головною причиною смерті дітей віком до 5 років, проте три чверті таких летальних випадків можна попередити за допомогою втручань із доведеною ефективністю. Одним із таких втручань є санація пологових шляхів у разі симптомної або безсимптомної колонізації *Candida* та іншими умовними чи безумовними патогенами. Клотримазол – протигрибковий засіб, внесений ВООЗ до Переліку життєво необхідних лікарських засобів – найбільш ефективних і безпечних препаратів, яких потребує охорона здоров'я. Клотримазол належить до першої лінії терапії вагінального кандидозу, зокрема у вагітних. На додаток до високої активності проти *Candida albicans* і *non-albicans*, клотримазол діє на стрепто- і стафілококів та деяких анаеробів, а також пригнічує вагінальне запалення та нейтрофілну інфільтрацію, спричинені інфекцією *Candida*. Здатність клотримазолу запобігати ПП продемонстровано у багатьох дослідженнях. Зокрема, у великому популяційному дослідженні Czeizel і співавт. (2003) за участю понад 38 тис. жінок застосування вагінального клотримазолу під час вагітності забезпечувало зниження частоти ПП на 34-64%. Важливо зазначити, що у рандомізованих контрольованих дослідженнях, в яких оцінювали ефективність та безпеку клотримазолу у вагітних, використовували оригінальний препарат клотримазолу Канестен®.

Таблиця 2. Акушерські результати вагітних із симптомною або безсимптомною колонізацією <i>Candida</i> spp.				
Параметр	Колонізація у І триместрі, n (%)	Колонізація у ІІ триместрі, n (%)	Разом, n (%)	p
Результат вагітності				
Живонародження	672 (100)	388 (99)	1060 (99)	н/з
Мертвонародження	1 (0)	5 (1)	6 (1)	
Термін пологів				
Передчасні пологи	64 (10)	71 (18)	135 (13)	0,0002
Вчасні пологи	609 (90)	322 (82)	931 (87)	
Оцінка Апгар				
1 хв	8,7±1,0	8,4±1,6	8,6±1,3	0,0004
5 хв	9,7±0,9	9,4±1,6	9,6±1,2	н/з
10 хв	9,8±1,1	9,6±1,6	9,7±1,3	н/з
Гестаційний вік при народженні, тижнів	38,9±2,3	37,8±3,9	38,5±3,0	н/з
Маса тіла при народженні, г	3234±600	2989±810	3144±694	<0,0001
Примітка: н/з – різниця статистично не значима (p>0,05).				

у жінок віком від 21 до 30 років [18]. Середній вік вагітних в обговорюваному дослідженні становив 30,2 року, що приблизно відповідає цій віковій групі. Середня маса тіла при народженні в загальній популяції дорівнювала 3144 г, середній гестаційний вік при народженні – 38,5 тижнів. У загальнонаціональному угорському дослідженні ці показники становили 3330 г та 39,8 тижнів відповідно [14]. Менший гестаційний вік при народженні у представленому дослідженні може пояснюватись більш високою частотою проведення кесаревого розтину в умовах високоспеціалізованого клінічного центру.

Головний висновок проведеного дослідження полягає в тому, що первинна колонізація *Candida* spp. є більш шкідливою у II триместрі вагітності, аніж у I триместрі. Ця різниця мала високу статистичну значимість, зокрема в аналізі з поправкою на інші фактори ризику. У великому проспективному дослідженні, проведеному у Бельгії, було продемонстровано, що жінки з нормальною вагінальною флорою у I триместрі вагітності мають на 75% нижчий ризик ПП до 35+0 тижнів гестації порівняно з жінками з патологічною флорою [19]. Так само бактеріальний вагіноз та рецидивна колонізація *Candida* у I триместрі асоціюються з підвищеним ризиком ПП [9]. У проведеному дослідженні уперше було встановлено, що вагінальна колонізація у II триместрі також негативно впливає на результати вагітності, навіть більше, ніж колонізація у I триместрі. Цей результат має велику цінність для планування та організації скринінгових програм щодо виявлення ВВК після I триместру вагітності.

За даними нещодавно проведеного дослідження вульвовагініту серед вагітних, лише 7% інфекцій розвиваються у I триместрі, натомість 60% – у II триместрі вагітності [20]. Втім, у цьому дослідженні аналізували різноманітні патологічні стани, а не лише колонізацію *Candida*. Теоретично зміни імунітету під час вагітності можуть впливати на тяжкість та схильність до колонізації патогенами. Зі збільшенням терміну вагітності вроджений імунітет посилюється, а набутий – послаблюється [21], що може пояснювати підвищену частоту виявлення вагінальних інфекцій під час II триместру порівняно з I триместром. Для профілактики ПП Roberts і співавт. [15] рекомендують скринінг та лікування кандидозу на початку або в середині II триместру вагітності. На думку авторів представленого дослідження, саме цей період є оптимальним для програм антенатального скринінгу інфекцій.

Висновки

У жінок із вагінальною колонізацією *Candida* spp., діагностованою в II триместрі вагітності, відзначаються вища частота ПП і нижча маса тіла при народженні порівняно з жінками, в яких вагінальна колонізація *Candida* spp. відбулася у I триместрі. Отримані результати свідчать про важливість своєчасної діагностики та лікування цієї інфекції. Оскільки рецидивний вагінальний кандидоз достовірно підвищує ризик ПП, антенатальний скринінг на наявність *Candida* в ідеалі слід проводити на початку II триместру вагітності. Враховуючи результати цього дослідження, автори також вважають доцільним включення скринінгових програм в алгоритм рутинного ведення вагітних.

Література

- Kiss H., Petricevic L., Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm deliveries. *BMJ* 2004; 329 (7462): 371.
- Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG* 2005; 112 (Suppl. 1): 10-15.
- Leitch H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 198 (1): 139-147.
- Goldenberg R.L., Cuhone J.F., Ions J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371 (9606): 75-84.
- Romero R., Espinoza J., Kusanovic J.P. et al. The preterm paturition syndrome. *BJOG* 2006; 113 (Suppl. 3): 17-42.
- Leli C., Menaccit A., Meucci M. Association of pregnancy and *Candida* vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Miner Gynecol* 2013; 65 (3): 303-309.
- Han C., Wu W., Fan A. et al. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291 (2): 251-257.
- Cotch M.F., Hillier S.L., Gibbs R.S., Eschenbach D.A. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Am J Obstet Gynecol* 1998; 178 (2): 374-380.
- Farr A., Kiss H., Holzer I. et al. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94 (9): 989-996.
- Roberts C.L., Algert C.S., Richard K.L., Morris J.M. Treatment of vaginal candidiasis for prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev* 2015; 4: 31.
- Farr A., Kiss H., Hagmann M. et al. Routine use of an antenatal infection screen-and-treat program to prevent preterm birth: long-term experience at a Tertiary Referral Center. *Birth* 2015; 42 (2): 173-180.
- Kiss H., Pichler E., Petricevic L., Husslein P. Cost effectiveness of a screen-and-treat program for asymptomatic vaginal infections in pregnancy: towards a significant reduction in the costs of prematurity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127 (2): 198-203.
- Kiss H., Petricevic L., Martina S., Husslein P. Reducing the rate of preterm birth through a simple antenatal screen-and-treat programme: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153 (1): 38-43.
- Czeizel A.E., Fladung B., Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116 (2): 157-63.
- Roberts C.L., Rickard K., Kotsiou G., Morris J.M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11: 18.
- Delnord M., Blondel B., Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27 (2): 133-142.
- Xu X.K., Wang Y.A., Li Z. et al. Risk factors associated with preterm birth among singletons following assisted reproductive technology in Australia 2007-2009 – a population-based retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 406.
- Akinbiyi A.A., Watson R., Feyi-Waboso P. Prevalence of *Candida albicans* and bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women in South Yorkshire, United Kingdom. Outcome of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278 (5): 463-466.
- Donders G.G., Van Calesteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116 (10): 1315-1324.
- Mucci M.J., Cuestas M.L., Cervetto M.M. et al. A prospective observational study of vulvovaginitis in pregnant women in Argentina, with special reference to Candidiasis. *Mycoses* 2016; 59 (7): 429-435.
- Aguin T.J., Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17 (6): 462.

Стаття друкується у скороченні.

Holzer I., Farr A., Kiss H. et al.
The colonization with *Candida* species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Apr; 295(4): 891-895.

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**

