

Современные подходы к профилактике преждевременных родов, неонатальной заболеваемости и смертности при урогенитальных инфекциях во время беременности

Среди инфекционных заболеваний женских половых органов доля вульвовагинитов составляет 24–36%. Ряд таких предрасполагающих факторов, как длительная, нерациональная антибиотикотерапия, применение кортикостероидов, цитостатиков, использование пероральных контрацептивов, наличие тяжелых инфекционных заболеваний, эндокринных нарушений, а также иммунодефицитных состояний, приводят к росту частоты случаев вульвовагинального кандидоза. Распространенность вульвовагинальных кандидозов возрастает также в период беременности. Нарушение физиологического баланса микрофлоры женских половых органов и превалирование патогенных микроорганизмов, которое лежит в основе данной патологии, может увеличить риск прерывания беременности или преждевременных родов. В период с 1980 по 1996 г. было проведено исследование среди более 38 тыс. матерей, посвященное роли противогрибкового препарата клотримазол в профилактике преждевременных родов. В ходе исследования использовались данные Венгерской программы по надзору за врожденными аномалиями (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, HCCSCA).

Клотримазол — первое производное имидазола, с помощью которого удалось добиться прогресса в лечении грибковых заболеваний. В Венгрии клотримазол для местного применения является одним из наиболее часто используемых препаратов во время беременности, поскольку в этот период возрастает заболеваемость вульвовагинальным кандидозом. В ходе анализа данных HCCSCA за период 1980–1992 гг. не было зафиксировано тератогенного действия при местном применении клотримазола. В действительности после терапии клотримазолом во время беременности отмечалось снижение риска развития крипторхизма у новорожденных. При этом повышенный риск крипторхизма наблюдался у новорожденных мальчиков с низкой массой тела при рождении и/или более коротким гестационным возрастом. На основании вышеуказанных данных авторы исследования сформулировали гипотезу, которую можно выразить в трех положениях:

1. **Преждевременные роды могут быть связаны с кандидозом.**
2. **Терапия клотримазолом может предотвратить преждевременные роды.**
3. **Такая взаимосвязь может объяснять снижение риска крипторхизма, ассоциированного с преждевременными родами после лечения клотримазолом.**

Эта гипотеза соответствовала результатам анализа показателей контрольной группы (без врожденных дефектов) программы HCCSCA. Тем не менее появилась необходимость выяснить механизм нового аспекта терапии клотримазолом. Расширенные данные программы HCCSCA за период 1980–1996 гг. говорили о целесообразности более подробного анализа потенциальных искажающих факторов и оценки возможного взаимодействия клотримазола с другими препаратами, в частности с метронидазолом.

Для программы HCCSCA были отобраны клинические случаи морфологических врожденных дефектов из Венгерского реестра врожденных аномалий. В качестве контрольной группы для каждого клинического случая использовались данные близнецов без врожденных дефектов из Национального реестра новорожденных Центральной статистической службы. Контрольная группа была отобрана в соответствии с полом, сроком рождения ребенка и местом проживания родителей пациентов с врожденными дефектами. В исследовании представлены данные одного новорожденного от многоплодной беременности. Поскольку врожденные дефекты могут приводить к намного более выраженным изменениям гестационного возраста и/или массы тела при рождении, чем клотримазол, в ходе исследования оценивалась исключительно контрольная группа новорожденных. Информация о воздействии препарата и сопутствующих факторах получена из трех источников:

1. Родители новорожденных из контрольной группы получили опросники с инструкциями, а также списки препаратов и заболеваний. С помощью опросников была собрана

информация о возможных искажающих факторах (прием других препаратов, осложнения беременности, заболевания матери во время беременности на соответствующих сроках). С целью стандартизации ответов матерей попросили использовать списки препаратов и заболеваний как памятку во время заполнения опросника. Среднее время возврата опросника составило 5,2 мес после окончания беременности, при ограничении в 3–12 мес. Процент ответов от матерей с правильными адресами проживания составил 82,6%.

2. Матерей также попросили выслать журнал пренатального ухода (включая сведения о препаратах, назначенных акушерками), выписку из истории родов (в том числе масса тела при рождении и гестационный возраст), а также все остальные медицинские записи, касающиеся беременности. Журналы пренатального ухода были получены от 93,8% респондентов контрольной группы.

3. В рамках валидационного исследования участковые медсестры посетили и опросили 200 семей, которые не принимали участия в основном опросе (0,5% от контрольной группы).

Оценка роли препарата в профилактике преждевременных родов проведена следующими подходами:

- три различных источника информации: проспективные данные из медицинской документации, ретроспективные сведения из опросников и согласующиеся показатели из медицинской документации и опросников;
- метод лечения: монотерапия клотримазолом или комбинированное лечение;
- лекарственная форма препарата: вагинальные таблетки (Канестен 100 мг) или крем (содержащий 200 мг клотримазола в 20 г крема);
- дозировка препарата;
- продолжительность терапии клотримазолом;
- гестационный возраст новорожденного рассчитывался с первого дня последнего менструального цикла, в то время как начало лечения клотримазолом оценивалось в соответствии с месяцем беременности;
- причина назначения клотримазола (например, вульвовагинальный кандидоз);
- осложнения во время беременности;
- сопутствующие факторы: возраст матери, порядок рождения, социально-экономический статус и семейное положение родителей, заболевания матери, прием других медицинских препаратов, низкая масса тела при рождении с учетом распространенности преждевременных родов;
- масса тела при рождении, гестационный возраст, а также распространенность низкой массы тела (<2500 г) и преждевременных родов (<37 нед или <259 дней) как первичные конечные точки.

Из 38 151 матерей 3077 (8,1%) получали терапию клотримазолом. За период исследования в Венгрии в общей сложности состоялось 2 млн 146 тыс. 574 родов. Таким образом, репрезентативная выборка исследования составила 1,8% от общего количества родов

в Венгрии. В большинстве случаев использовалась комбинация вагинальных таблеток и крема, поэтому эти два терапевтических подхода оценивались совместно. Большинству пациенток назначались вагинальные таблетки 200 мг на ночь в течение 3 дней или 100 мг на ночь в течение 6 дней, а также крем клотримазол 2 раза в день при раздражении вульвы. Средняя продолжительность терапии составила 4 дня. Данные о применении клотримазола основаны на медицинских записях 55,9% беременных женщин. Из 3077 женщин, получавших лечение, у 527 применяли монотерапию без дополнительных препаратов. Одновременное использование таких поддерживающих средств, как витамины, кальций и железо, не учитывалось.

Средний возраст и порядок рождения были несколько ниже у женщин, получавших терапию, так как доля женщин, рожавших впервые, и женщин в возрасте 20–29 лет была выше в данной группе. Авторы исследования отметили, что среди пациенток, у которых применяли лечение, количество женщин, работающих по профессии и занимающих менеджерские должности, было выше. В группе, получавшей клотримазол, наблюдалось больше женщин, принимавших оральные контрацептивы (непосредственно перед беременностью), состоящих в браке или живущих с партнером, а также курящих.

Среди острых заболеваний в исследуемой группе наблюдался только повышенный уровень острых инфекционных заболеваний мочевыводящих путей и половых органов. Вульвовагинальные кандидозы и вульвовагиниты были схожими в обеих группах. Аутоиммунные заболевания встречались редко, в то время как случаев иммунодефицита зафиксировано не было.

Симптомы угрозы прерывания беременности и преждевременных родов по данным журналов пренатальной помощи или выписок из истории родов чаще встречались в группе, получавшей терапию (20,4 vs 16,6%).

Другие противогрибковые препараты или кортикостероиды редко использовались в обеих группах. В группе, получавшей лечение, чаще использовались антибиотики. Большинство других препаратов применялись для терапии угрозы прерывания беременности и преждевременных родов.

В обеих группах отмечалось некоторое преобладание новорожденных мужского пола. Такой результат характерен для программы HCCSCA, в связи с более высокой распространенностью врожденных дефектов среди мальчиков. Значительных отличий в количестве близнецов в обеих группах не отмечалось. Средняя масса тела детей, рожденных от матерей, получавших терапию клотримазолом во время беременности, существенно увеличилась (на 49 г). Средний гестационный возраст детей исследуемой группы также достоверно повысился (на 0,2 нед).

Чаще всего клотримазол использовался на пятом (16,0%), третьем (15,0%) и четвертом (15,0%) месяце беременности, а реже

всего — на первом (2,6%), втором (6,9%) и последнем (5,9%).

В группе, пациенткам которой назначали клотримазол при вульвовагинальном кандидозе, отмечалось более выраженное увеличение гестационного возраста (на 0,6 нед), что привело к снижению числа преждевременных родов на 64%. Аналогичная, но менее очевидная тенденция (34%) имела место в группе, где применяли клотримазол при неуточненных генитальных инфекциях.

В заключение был проведен анализ влияния комбинаций различных препаратов на гестационный возраст и вес новорожденных. Для сравнения влияния терапевтических подходов как образец использовалась группа женщин без урогенитальных инфекций, которые не получали противомикробной терапии. Наиболее высокие показатели гестационного возраста и веса при рождении наблюдались после монотерапии клотримазолом, наиболее низкие — после использования метронидазола и других противомикробных препаратов без клотримазола. Такой результат также подтверждался значительным снижением распространенности преждевременных родов. Так, количество преждевременных родов снизилось на 30% среди женщин, которым назначали монотерапию клотримазолом, по сравнению с пациентками без урогенитальных инфекций, которые не получали противомикробные препараты.

Результаты настоящего исследования подтвердили предыдущие данные о снижении количества преждевременных родов после местной терапии вульвовагинальных инфекций с использованием клотримазола во время беременности.

Программа HCCSCA продемонстрировала следующие преимущества:

- крупный массив данных национально-го масштаба, в том числе 3077 детей без врожденных дефектов, которые родились от матерей, получавших лечение клотримазолом во время беременности;
- однородность популяции в расовом отношении;
- терапия клотримазолом была зафиксирована в медицинской документации 56% женщин;
- наличие доступа к данным о сопутствующих факторах;
- данные о гестационном возрасте и массе тела новорожденных получены из медицинской документации.

Скрининг ЗППП, проводимый перед зачатием среди женщин, которые планировали беременность, показал высокую распространенность (около 40%) вагинозов и вагинитов. В роли возбудителей наиболее часто выступали грибы рода *Candida*, в основном *C. albicans* (19,8%), хламидии (16,6%) и *Trichomonas vaginalis* (15,5%). При этом у многих женщин наблюдались смешанные инфекции. Такая распространенность *Candida* соответствовала результатам предыдущих исследований, так как бессимптомная грибковая колонизация среди небеременных женщин составляет в среднем 10–25% (Mendling W.V., 1995). Во время беременности распространенность грибковой колонизации возрастает примерно до 30% при отсутствии значительного роста видимых проявлений грибковых инфекций. Однако в связи с гиподиагностикой (лабораторная диагностика проводилась только у некоей части женщин), доля зафиксированных вульвовагинальных кандидозов в настоящем исследовании оказалась ниже, чем ожидалось. Таким образом, 61,4% женщин получали терапию клотримазолом в связи с урогенитальными заболеваниями/инфекциями

без упоминання кандидоза в медичинській документації.

Грибкові урогенітальні інфекції у жінок, як правило, викликаються грибами роду *Candida*. Спреди факультативних патогенів, які приводять до розвитку кандидозів, найбільш важливу роль грають *C. albicans* (около 80%) і *C. glabrata* (около 10%).

На пути грибкових мікроорганізмів стоїть три захисних бар'єра, які перешкоджають інфікуванню. Епітелій влагалища грає роль механічного бар'єра. Вагінальна мікрофлора протидіє колонізації патогенними мікроорганізмами. Клітинний і гуморальний імунітет також грають роль захисного бар'єра, незважаючи на те, що колонізація епітелію грибами роду *Candida* викликає поверхню інфекцію без суттєвої інвазії антигенів. Використання протизачаточних препаратів, антибіотиків, імунідефіцитних станів і цукровий діабет збільшують ймовірність розвитку вульвовагінальних кандидозів, що учувалося во время дослідження.

Основним механізмом дії клотримазолу проти грибкових мікроорганізмів є інгібування ферментативної конверсії ланостерина в ергостерин, важливий компонент клітинної стінки гриба. Дефект клітинної стінки призводить до втрати низькомолекулярних компонентів клітини. Клотримазол високо ефективний проти грибкових мікроорганізмів, але слабо абсорбується слизовими оболочками і шкірою (около 3-10% діючої речовини абсорбується після інтравагінального введення). Крім того, клотримазол швидко метаболізується в печінці і виводиться з організму з калом і мочою, в зв'язі з чим концентрація речовини в сироватці крові, як правило, нижче межі виявлення. Відповідно до загальноприйнятого висновку, грибкова інфекція в відміння від бактеріальної не піднімається вище цервікального каналу і, відповідно, не призводить до вторинних патологій (амніоніт, внутрішньоматочні інфекції плода) і розвитку спонтанних преждевременних родов. Тем не менше в деяких клінічних випадках *Candida* були виявлені в матці.

Серед вагітних жінок має місце висока поширеність бактеріальних вагінозів (Kurki T. et al., 1992). Інфекція розвивається при витісненні нормальної вагінальної флори патогенною *Gardnerella vaginalis*, анаэробами і *Mycoplasma hominis* (Rosenstein I.J. et al., 1996). Патогенні мікроорганізми призводять до запальної реакції оболонок плода, що викликає хориоамніоніт, який в свою чергу запускає каскад подій, кульмінацією яких стають преждевременні роди (Hillier S.L. et al., 1995). Велика частина мікроорганізмів, що населяють амніотичну рідину і плаценту, потрапляють туди з влагалища. Ці мікробні агенти можуть індукувати преждевременне излитие околоплодных вод и/или преждевременные роды.

В ряду досліджень було продемонстровано благотворне вплив деяких протимікробних препаратів на запобігання преждевременних родов, особливо в тому випадку, якщо причиною є преждевременні разрывы мембран (Owen J. et al., 1993; McGregor J.A. et al., 1995; Mercer V.M. et al., 1997; McDonald H.M. et al., 1997). Відповідно, позитивний вплив клотримазолу на профілактику преждевременних родов може пояснюватися терапією супутніх бактеріальних інфекцій іншими препаратами. Однак в поточному дослідженні монотерапія клотримазолом призвела до зменшення поширеності

преждевременних родов, хоча в цій групі пацієнтів частіше фіксувалися симптоми преждевременних родов. Таким чином, призначення клотримазолу профілактичний ефект викликають інші препарати, не підтвердившись.

Спектр дії клотримазолу поширюється на грампозитивні кокки (*Streptococcus* і *Staphylococcus*), грамотрицателі бактерії (*Proteus*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Pseudomonas*) і анаэробні бактерії (*Prevotella*, *Gardnerella vaginalis*). Крім того, клотримазол інгібує *Trichomonas vaginalis*, не надаючи при цьому впливу на нормальну мікрофлору (лактобацили).

За висновком дослідників, профілактичний ефект клотримазолу важлив з практичної точки зору, так як преждевременні роди є частим причиною неонатальної захворюваності і смертності. Во время дослідження в Угорщині

наблюдался високий рівень преждевременних родов (9,3%). Якщо припустити, що около 20% вагітних жінок були піддані вульвовагінальному кандидозу, а у пацієнток, не отримавших лікування, ризик преждевременних родов зростає до 64%, терапія клотримазолом призвела до зменшення загальної поширеності преждевременних родов на 13% при очевидному позитивному впливі на рівень неонатальної захворюваності і смертності.

Висновки:

1. Результати аналізу даних HCCSCA підтверджують значимі можливості клотримазолу в профілактиці преждевременних родов (34-64%), які можуть пояснюватися відновленням нормальної мікрофлори жіночих статевих органів і протимікробним впливом препарату.

2. Клотримазол не викликає тератогенного впливу.

3. Терапевтичні підходи, засновані на використанні клотримазолу при вульвовагінальних інфекціях во время вагітності, здатні суттєво зменшити ризик пороків розвитку плода і знизити рівень неонатальної захворюваності і смертності.

Прим. ред.

Клотримазол вперше синтезований в 1967 г. компанією «Байер», яка є одним з першовідкривачів в області розробки протигрибкових препаратів. В ході даного дослідження використовувався клотримазол виробництва компанії «Байер» – Канестен. На сьогоднішній день Канестен представлений на фармацевтичному ринку 90 країн світу в 36 різних формах випуску.

Список літератури знаходиться в редакції.
Підготував **Ігорь Кравченко**

ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен®

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ (1) КАНДИДОЗУ У ВАГІТНИХ

- Використовується для санації родових шляхів (2)
- Рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров'я (3)
- Більш ніж 40 років клінічного досвіду у всьому світі (4)



В зв'язі з існуванням достовірних доказів підвищення ризику преждевременних родов при аномальній колонізації жіночих статевих органів автори даного дослідження сформулювали нову гіпотезу превентивного ефекту клотримазолу, яка заснована на тому, що цей препарат сприяє відновленню нормальної мікрофлори. В той же час, крім протигрибкового впливу клотримазол також має антибактеріальні і антипротозойні ефекти.

(1) 2011 European (EU/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, Authors: Jackie Sherrard, Gilbert Donders, David White Lead editor: Jürgen Skov Jensen

(2) Інструкція до медичного застосування препарату Канестен, затверджена наказом МОЗУ №254 від 29.03.2013.

(3) World Health Organization, Guidelines for the management of the sexually transmitted infections, www.who.int/hiv/pub/sti/pub/en/Accessed 9 April 2013

(4) Phyllis R. Sawyer, R.N. Brogden, R.M. Pinder, T.M. Speight and C.S. Avery – Clotrimazole: A Review of Its Antifungal Activity and Therapeutic Efficacy, Drugs 9: 424-447(1975)

Інформація, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

