

УДК 618.12-002:616.992.282

Г.Б. Бойко, А.А. Суханова, С.Є. Савченко,
В.В. Коноплянко, С.В. Дудка

Особливості лікування рецидивного вульвовагінального кандидозу на тлі папіломавірусної інфекції

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025.1(101): 58-66. doi: 10.15574/PP.2025.1(101).5866

For citation: Boiko AB, Suchanova AA, Savchenko SY, Konoplyanko VV, Dudka SV. (2025). Treatment features of recurrent vulvovaginal candidiasis on the basis of papillomavirus infection. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(101): 58-66. doi: 10.15574/PP.2025.1(101).5866.

Мета – оцінити ефективність лікування рецидивного вульвовагінального кандидозу (РВБК) вагінальними супозиторіями, що містять борну кислоту та щитолісник азійський (*Centella asiatica*), у пацієнтів із папіломавірусною інфекцією.

Матеріали та методи. Оцінено ефективність вагінальних супозиторіїв, що містять борну кислоту і щитолісник азійський (*Centella asiatica*), для лікування РВБК у пацієнток на тлі папіломавірусної інфекції. До дослідження залучено 38 пацієнток медичного центру «Нова Медікал» (м. Васильків) із РВБК, які мали 3–5 повторних епізодів РВБК протягом останнього року і у яких методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) підтверджена папіломавірусна інфекція. Усім пацієнткам призначено в схемі лікування по 1 вагінальному супозиторію на ніч протягом 14 днів. Статистичний аналіз отриманих даних виконано за допомогою програмного забезпечення «SPSS Statistics» (Statistica 6.0). Статистично значущими прийнято відмінності за $p < 0,05$.

Результати. Усі пацієнтки до початку лікування мали запальні зміни з боку вагінального та цервікального епітелію кандидозної етіології: незначна запальна реакція – 28,9%, помірна – 63,2%, виражена – 7,9%. Результати після застосування вагінальних супозиторіїв, що містять борну кислоту та щитолісник азійський (*Centella asiatica*), показують достовірне зниження гіперемії вульвовагінальної зони – 84,2%, гіперемію після лікування та зникнення мікротріщин – 10,5% ($p < 0,05$). Кольпоскопічна картина після лікування вказує на достовірне зниження запального процесу на слизових оболонках піхви та екзоцервіксу – 86,8% ($p < 0,05$). Дані мікроскопічного дослідження вказують, що до лікування кандидозна інфекція в стадії загострення виявлена в 100% пацієнток. Після лікування мікроскопічно підтверджені 5 (13,2%) випадків ($p < 0,05$).

Висновки. Вульвовагінальний кандидоз спостерігається в 59,4% пацієнтів із папіломавірусною інфекцією. Поєднання борної кислоти та щитолісника азійського (*Centella asiatica*) показує виражену ефективність у лікуванні РВБК у пацієнток на тлі папіломавірусної інфекції. Клінічне одужання становить 89,4%. Мікробіологічне одужання – 86,8%. Виникнення повторних рецидивів після лікування не має статистичної достовірності, 13,2% безсимптомного носійства кандидозу потребує продовження підтримувального курсу до 8 тижнів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено комітетом із біоетики та деонтології зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: рецидивний вульвовагінальний кандидоз, папіломавірусна інфекція, борна кислота, щитолісник азійський (*Centella asiatica*).

Treatment features of recurrent vulvovaginal candidiasis on the basis of papillomavirus infection

A.B. Boiko, A.A. Suchanova, S.Y. Savchenko, V.V. Konoplyanko, S.V. Dudka

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Aim – evaluation of effectiveness of vaginal suppositories containing boric acid and centella asiatica (*Centella asiatica*) for treatment in recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) on the basis of papillomavirus infection.

Materials and methods. The effectiveness of vaginal suppositories containing boric acid and centella asiatica (*Centella asiatica*) in treatment of RVVC in patients with papillomavirus infection was carried out. The study included 38 patients of the «Nova Medical» medical center (Vasylkiv) with RVVC, who had 3–5 repeated VVC episodes during the last year, on the basis of papillomavirus infection (confirmed by PCR). All patients received vaginal suppositories in the treatment regimen during 14 days. Statistical analysis was performed using the SPSS Statistics software (Statistica 6.0). Differences at $p < 0.05$ are considered statistically significant.

Results. All patients before treatment had inflammatory changes of the vaginal and cervical epithelium with the confirmed candidal nature: minor reaction – 28.9%, moderate – 63.2% and severe – 7.9%. The data obtained after using vaginal suppositories containing boric acid and centella asiatica (*Centella asiatica*) demonstrate a significant reduction in hyperemia of the vulvovaginal zone – 84.2% and –10.5% – slight hyperemia after treatment and the disappearance of microcracks ($p < 0.05$). The colposcopic features indicates a significant decrease in the severity of the inflammatory process of the vagina and exocervix – 86.8% ($p < 0.05$). Microscopic examination indicates 100% presence of candidal infection before treatment versus 13.2% after treatment. ($p < 0.05$).

Conclusions. Vulvovaginal candidiasis occurs in 59.4% of patients with papillomavirus infection. Combination of boric acid and centella asiatica (*Centella asiatica*) shows significant effectiveness of treatment RVVC. Clinical recovery was a total of 89.4%. Microbiological recovery was 86.8%. ($p < 0.05$). The occurrence of repeated relapses after treatment did not have statistical significance, 13.2% of asymptomatic carriers of candidal infection required an extension of course up to 8 weeks.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Committee on bioethics and deontology of these institutions. Informed consent of the patients was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: recurrent vulvovaginal candidiasis, papillomavirus infection, boric acid, centella asiatica (*Centella asiatica*).

Загальновідомо, що нижні відділи жіночого репродуктивного тракту широко колонізовані специфічною мікрофлорою, що має суттєве значення в підтриманні здоров'я та гомеостазу. У соматично здорових жінок репродуктивного віку в мікробіомі переважають *Lactobacillus spp.* Основними захисними механізмами, які запобігають інвазії патогенних мікроорганізмів, є продукування лактобацилами молочної кислоти та утворення перексиду водню. Зниження концентрації вагінальної лактофлори може підвищувати ризики зараження захворюваннями, що передаються статевим шляхом, до передчасних пологів, невиношування вагітності та запальних захворювань органів малого таза [13,14,17,21].

Стан мікробіому піхви є досить динамічним і піддається впливу багатьох чинників. Зокрема, протягом репродуктивного періоду коливання його складу можуть бути пов'язані з циклічною секрецією естрогену та прогестерону відповідно до фаз менструального циклу. Найбільша нестабільність мікрофлори відзначається під час менструації, коли рівні естрогену і прогестерону є найнижчими. Післяпологовий період, який характеризується 100–1000-кратним зниженням концентрації циркулюючого естрогену, також пов'язаний зі значним збільшенням вагінального мікробного різноманіття і зниження лактофлори [2,14]. Вважається, що зниження рівня естрогену після менопаузи та, як наслідок, атрофія епітелію вагінальної частини шийки матки та піхви призводять до виснаження *Lactobacillus spp.* [17,27].

За умови вагінального дисбіозу спрацьовують також механізми канцерогенезу, такі як хронічне запалення; зміни клітинної проліферації, апоптозу та ангіогенезу; метаболічні порушення на клітинному рівні тощо [3,10,27].

Стан мікробіоценозу піхви є однією з надзвичайно значущих передумов персистенції вірусу папіломи людини в клітинах вагінального і цервікального епітелію.

З мікробіологічної точки зору, найпоширенішою трансформацією складу мікробіоти піхви є збіднення популяції *Lactobacillus spp.* у кількісному відношенні та відносне збільшення серед лактобактерій частки одного з вагінальних видів – *L. iners*. Серед інших видів цього сімейства *L. iners* вважається більш здатним до виживання та адаптації в широкому діапазоні рН та за умов, пов'язаних із метаболічним стресом. Крім того, цей вид може бути менш здатним

пригнічувати колонізацію строгих анаеробів і патобіонтів порівняно з іншими *Lactobacillus spp.* [5,8,10,11,21].

Досліджено, що онкогенез шийки матки значною мірою зумовлюють місцеві запальні процеси. Згідно з результатами дослідження М.А. Marks та співавт. за участю >46 тис. жінок, усі ступені запалення позитивно корелювали з цитологічними аномаліями, але найвищу кореляцію із плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням високого ступеню (HSIL) мало тяжке запалення. За його наявності ризик HSIL був у 756,47 разів (у статистично значущому ступені) вищим, ніж у контрольній групі (жінки без цитологічних аномалій) [16].

Ще ряд досліджень свідчить, що запалення шийки матки безпосередньо пов'язане з фізіологічним та імунологічним станом місцевого епітелію, тобто з мікросередовищем шийки матки, що, як повідомляється, відіграє вирішальну роль у кліренсі вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику [5,16,23,26].

За науковими даними останніх років, асоціація *Candida spp.* та високоонкогенних штамів папіломавірусу не призводить до підвищених ризиків виникнення цервікальної неоплазії. Але новітні дані наголошують на прозапальному впливі кандидозної інфекції на епітеліальні вагінальні та цервікальні клітини. *Candida spp.* виявляється в 59,4% серед усіх ВПЛ-позитивних пацієнток. Загострення та рецидиви вульвовагінального кандидозу (ВВК) у пацієнток на тлі папіломавірусної інфекції відбуваються за рахунок порушення вагінальної лактофлори, пошкодження епітеліальних клітин прозапальними цитокінами, що, своєю чергою, може ініціювати проникнення вірусу в пошкоджені клітини, зміни проліферації клітин і початок канцерогенезу. Саме тому надзвичайно важливим є своєчасне та максимально ефективне лікування рецидивів ВВК у пацієнтів на тлі папіломавірусної інфекції [10,26].

Вульвовагінальний кандидоз – інфекційне ураження слизової оболонки вульви та піхви, спричинене грибами роду *Candida*. Сучасні статистичні дані свідчать, що близько 75% жінок мають хоча б один епізод неускладненого ВВК у той чи інший період життя, а 40% – більше 2 епізодів [11,13,15,18]. Частота ВВК у структурі інфекційних уражень вульви та піхви становить 30–45%, що ставить його на друге місце серед усіх інфекцій цієї локалізації після бактеріального вагінозу. Близько 20% жінок є

безсимптомними носіями збудника кандидозу. Крім того, ВБК спостерігається в кожній третій пацієнтки з онкологічною патологією й у більшості (>60%) хворих із різними ендокринними порушеннями [5,19,23].

Прийнято вважати, що основним етіологічним збудником ВБК на сьогодні є *Candida albicans*, але за останні роки відзначається тенденція до збільшення поширення ВБК, обумовленого «non-albicans»-видами, зокрема *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. crusei*, *C. lusitanae* та *Saccharomyces cerevisiae*. Вважається, що спричинені *C. non-albicans* мікотичні вагініти мають м'якший симптоматичний перебіг. Штами *C. non-albicans* частіше виділяють у безсимптомних жінок, ніж у пацієнток із вульвовагінітом, їх частою ознакою є неефективність лікування [4,15,20].

Гриби роду *Candida* як симбіоти наявні на слизовій оболонці піхви у 10–30% здорових жінок незалежно від расової належності, крім того, вони входять до складу нормальної мікрофлори рота й товстої кишки більшості здорових людей. У разі порушення гомеостазу (зниження вироблення секреторних імуноглобулінів і вплив зовнішніх чинників, які підвищують чисельність грибів) кандидоносійство може реалізуватися в розгорнуту інфекцію, у тому числі тяжкі форми захворювання, які супроводжуються частими рецидивами.

Один з основних чинників патогенності *C. albicans* – манозовмісна складова аспарагінової протеїнази. Саме манопроїєї клітинної стінки цього виду дріжджеподібних грибів виконують функцію поверхневих антигенів, які переважно і забезпечують адгезію та інвазію в епітелій піхви, що є початковим і найважливішим етапом патогенезу кандидозу, який дає змогу грибам утриматися на гладенькій поверхні багатошарового плоского епітелію здорової слизової оболонки. Відомо, що здатність до адгезії безпосередньо корелює з поширеністю штаму і найсильніша у *C. albicans*, далі – у *C. tropicalis*, далі – у *C. parapsilosis* і *C. Glabrata*. [5,18,24].

Відповідно до сучасних уявлень, ВБК не передається статевим шляхом і не належить до інфекцій, що передаються статевим шляхом, переважно розцінюється як вторинна ендогенна інфекція [2,3,13,18,23].

Патогенез ВБК складний і до сих пір недостатньо вивчений. Причини, які зумовлюють дисбіоз і подальшу активізацію кандидозної ін-

фекції, прийнято поділяти на екзо- та ендогенні. Екзогенні чинники включають застосування системних препаратів (антибіотиків, глюкокортикостероїдів, цитостатиків, протівірусних препаратів), нераціональні спринцювання, носіння тісного одягу, білизни зі синтетичних тканин, застосування гігієнічних прокладок, вад розвитку статевих органів, наявність сторонніх тіл піхви, вплив хімічних і фізичних факторів, стреси та нераціональне харчування (вживання їжі з великою кількістю вуглеводів). Своєю чергою, ендогенні чинники, які зумовлюють маніфестацію патологічного процесу, пов'язані передусім зі змінами загального та місцевого імунітету, ендокринопатіями та змінами гормонального статусу, які супроводжують різні періоди життя людини [3,5,9,17,21].

Причини високого рівня поширеності ВБК, у тому числі рецидивного, досить численні: захворювання макроорганізму, що супроводжуються ослабленням імунної системи або порушенням секреторної ланки імунітету (цукровий діабет, гіпер- і гіпотиреоз, дисгормональні стани в ендокринології, у тому числі центрального походження, особливо імунодефіцити) створюють сприятливі умови для поширення і розмноження грибів роду *Candida*.

Важливою є клінічна картина кандидозної інфекції, що зазвичай представлена білими сироподібними виділеннями, гіперемією, сухістю і свербіжем слизової оболонки піхви. Процес часто поширюється на зовнішні статеві органи та періанальну ділянку. Іноді, під час гострої інфекції, на слизовій можуть з'являтися тріщини, додаватися екскоріації шкіри. Типовими симптомами є передменструальний свербіж, печіння, почервоніння та виділення без запаху. Незважаючи на те, що свербіж і почервоніння піхви та її присінку є типовими симптомами, лише 35–40% жінок, які повідомляють про свербіж геніталій, насправді страждають від ВБК [3,13,19,24].

Вульвовагінальний кандидоз – це клінічний діагноз, який базується на типових ознаках, підкріплений лабораторним підтвердженням наявності *Candida spp.* у вагінальному зразку [3,4,13,18].

Британська асоціація з питань сексуального здоров'я та ВІЛ (BASHH) поділяє ВБК на гострий (перший або одиночний ізольований епізод ВБК) і рецидивний (РВБК) – щонайменше 4 епізоди за 12 міс, якщо принаймні 2 з них підтверджені мікроскопічним або куль-

туральним методом й хоча б 1 мав позитивну культуру з помірним або вираженим ростом *Candida spp.* Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) рекомендують називати ВВК рецидивним у разі виникнення в пацієнтки мінімум 3 епізодів на рік. Загалом, РВВК трапляється в 10% випадків серед усіх пацієнтів із ВВК [12,13,19,22].

У 50% жінок із РВВК симптоми захворювання з'являються в інтервалі від декількох днів до 3 міс. після успішного лікування гострої форми. У діагностуванні РВВК більше переважає клінічне оцінювання ситуації, ніж повторне мікробіологічне підтвердження рецидиву.

Враховуючи високу частоту рецидивів ВВК і зростання резистентних штамів *Candida*, на сучасному етапі постає питання застосування максимально ефективного, зручного комплексного засобу, який поєднує в собі етіотропний протигрибковий ефект і сприяє одночасній регенерації та реепітелізації враженої вагінальної і цервікальної слизової оболонки.

У практичній діяльності слід завжди пам'ятати, що дисбіотичні спільноти, зокрема кандидозна інфекція, спричиняють руйнування епітеліального бар'єра, імунну дисрегуляцію і/або генотоксичність і, як наслідок, створюють сприятливе для пухлини мікрооточення. Найбільш вразливою ділянкою при цьому є зона трансформації між вагінальним багат шаровим плоским епітелієм та ендоцервікальним циліндричним залозистим епітелієм.

Сучасним ефективним рішенням для сприяння реепітелізації шийки матки і запобігання активізації папіломавірусної інфекції на етапі етіотропного лікування рецидивного ВВК є у вагінальних супозиторіях таких компонентів, як борна кислота і щитолісник азійський (*Centella asiatica*).

Основною фармакологічною властивістю борної кислоти є антисептична дія: вона коагулює білки та ферменти мікробної клітини, порушує проникність клітинної оболонки, завдяки чому пригнічується ріст і розвиток бактерій та грибів. За зовнішнього застосування препарат абсорбується через ушкоджену шкіру, ранову поверхню; за випадкового вживання внутрішньо – через слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Препарати з борною кислотою не застосовуються під час вагітності (Інструкція для діючої речовини, борна кислота) [6,9,12]. У новітніх доказових дослідженнях повідомляється про доцільність ін-

травагінального застосування борної кислоти для лікування ВВК. Борну кислоту порівнювали з ністатином, терконазолом, флуцитозином, ітраконазолом, клотримазолом, кетоконазолом, флуконазолом, буконазолом і міконазолом; у якості монотерапії борну кислоту вивчали в семи дослідженнях. Ефективним лікуванням ВВК вважається призначення супозиторіїв борної кислоти в дозуванні 600 мг 1–2 рази на добу протягом 14 діб [13].

Результати декількох досліджень свідчать, що борна кислота є безпечним і економічним альтернативним засобом у жінок із рецидивними симптомами кандидозного вульвовагініту, а також коли звичайне лікування є неефективним, за наявності *C. non-albicans* або азолостійких штамів [12,19,22].

За даними дослідження В. File та співавт. (2023), лікування резистентних форм ВВК препаратами борної кислоти мало 85% мікробіологічного та 73,7% клінічного одужання. Тільки в 14,3% пацієнтів досліджуваної групи були повторні епізоди ВВК протягом 3 місяців після лікування препаратами борної кислоти. Побічні ефекти на тлі застосування препаратів борної кислоти були нечастими (<10% випадків) і включали печіння, водянисті виділення протягом застосування препарату та вагінальну гіперемію [9].

Враховуючи те, що ВВК призводить до ушкодження, подразнення та сухості слизової оболонки піхви, антисептичний компонент фунгіцидних препаратів слід доповнювати ранозагоювальними, протизапальними компонентами. Доведено, що щитолісник азійський (*Centella asiatica*) чинить значний вплив на відкладення білків позаклітинного матриксу, стимулює проліферацію фібробластів, підвищує синтез колагену, знижує активність металопротеїнази і, таким чином, збільшує відкладення колагену [1,7]. Загалом, ця лікарська рослина відома противірусними та антиканцерогенними властивостями. Крім того, щитолісник азійський (*Centella asiatica*) показав протизапальний ефект, який спостерігався за рахунок зниження рівнів інтерлейкінів 1 β та 6, фактора некрозу пухлини α , простагландину E2, циклооксигенази 2, а також активності ліпоксигенази [25].

Мета дослідження – оцінити ефективність лікування РВВК на тлі папіломавірусної інфекції вагінальними супозиторіями, що містять борну кислоту та щитолісник азійський (*Centella asiatica*).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі медичного центру «Нова Медікал» (м. Васильків) протягом квітня-серпня 2024 року.

До дослідження залучено 38 пацієнток віком від 21 до 40 років (середній вік – $28 \pm 3,1$ року) з РВБК, у яких було 3–5 повторних епізодів ВБК протягом останнього року і підтверджена методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) папіломавірусна інфекція.

Основні скарги на момент звернення до клініки: свербіж, печіння в ділянці зовнішніх статевих органів, сухість, диспареунія, анормальні (сироподібні) вагінальні виділення.

Критерії залучення до дослідження:

- репродуктивний вік;
- клінічні симптоми, притаманні ВБК, зокрема, свербіж, печіння, анормальні (сироподібні) вагінальні виділення, диспареунія, сухість;
- декілька (3–5 протягом останнього року) епізодів загострень ВБК із проведеним лікуванням традиційними антимікотичними засобами;
- мікроскопічне і/або культуральне підтвердження кандидозної інфекції;
- доведена (за результатами ПЛР) папіломавірусна інфекція;
- результат цитологічного дослідження (РАР-тесту) – NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy) з наявністю легкого, помірного або вираженого запального процесу;
- відсутність ознак дисплазії епітелію шийки матки за результатами кольпоскопії.

Критерії вилучення з дослідження:

- клімактеричний вік;
- результат РАР-тесту – ASCUS (Atypical squamous cells of undetermined significance), CIN (Cervical intraepithelial neoplasia) 1-2+.

Усім пацієнткам проведено гінекологічний огляд, кольпоскопію, мікроскопічне дослідження вагінальних виділень, РАР-тест (до і після лікування), ультразвукове дослідження органів малого таза для виявлення супутньої гінекологічної патології.

Крім того, оцінено анамнестичні дані щодо акушерсько-гінекологічної та соматичної патології.

Усі пацієнткам призначено в схемі лікування по 1 вагінальному супозиторію, що містить борну кислоту і щитолісник азійський (*Centella asiatica*), на ніч протягом 14 діб.

Ефективність лікування оцінено за показниками мікроскопії (на етапі після лікування) за суб'єктивними показниками (зменшення

або зникнення симптомів) і за даними гінекологічного обстеження до і після лікування. Також враховано зручність у використанні за суб'єктивним оцінюванням пацієнтів, а також наявність побічних ефектів та алергічних реакцій на препарат.

Проведено динамічне спостереження протягом 2 місяців за пролікованими пацієнтками з метою визначення частоти рецидивів після топічного лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено комітетом із біоетики та деонтології зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Обробку результатів дослідження проведено за допомогою стандартної програми Statistica 6.0 з достовірністю відмінностей за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами аналізу, серед пацієнток спостерігалася різна частота рецидивів ВБК протягом останнього року (табл. 1).

За отриманими анамнестичними даними, переважна більшість пацієнтів під час чергового загострення застосовувала схему лікування, призначену під час попередніх візитів до лікарів, частина пацієнтів змінювали препарати самостійно (через аптечні мережі, без консультації лікаря). Частіше за все під час лікування застосовували препарати флуконазолу, ітраконазолу (20 (52,6% пацієнток) і/або вагінальні препарати з антисептичною дією у вигляді супозиторіїв або гелю (18 (47,3%) пацієнток).

Соматичний анамнез був ускладнений хронічними захворюваннями в 36 (94,7%) пацієнток.

Серед ендокринної патології переважали захворювання щитоподібної залози:

- гіпотиреоз – 10 (27,7%);
- аутоімунний тиреоїдит – 8 (22,2%);
- гіпертиреоз – 2 (5,5%).

Таблиця 1
Частота рецидивів вульвовагінального кандидозу протягом року

Частота рецидивів ВБК	Абс. (%)
3	18 (47,4)
4	14 (36,8)
5 і більше (щомісяця в передменструальний період)	6 (15,8)
Усього	38 (100,0)

Одна пацієнтка мала в анамнезі оперативне втручання (гемітиреоїдектомію).

З усіх пацієнток із патологією щитоподібної залози на гормональній замісній терапії препаратами тироксину було 11 (55,0%) жінок, на лікуванні препаратами йоду та селену – 7 (35,0%), на лікуванні тіамазолом – 2 (10,0%) особи.

З ендокринних порушень також мали місце інсулінорезистентність – у 8 (22,2%) жінок, цукровий діабет 2-го типу – в 1 (2,7%) пацієнтки.

Висока частка захворювань шлунково-кишкового тракту спостерігалася в переважній більшості пацієнток: хронічний холецистит – у 8 (22,2%) пацієнток, хронічний гастродуоденіт – у 6 (16,6%), хронічний панкреатит – у 2 (5,5%), хронічний коліт – у 5 (13,9%) жінок.

Із захворювань сечовидільної системи відзначалися: хронічний пієлонефрит – у 5 (13,8%) пацієнток; сечокам'яна хвороба – у 2 (5,5%) жінок (табл. 2).

Усі пацієнтки мали обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (табл. 3).

Деструктивні методи лікування дисплазії шийки матки (радіохвильова ексцизія, лазерна вапоризація) в анамнезі були в 6 (15,7%) пацієнток, гістерорезектоскопії з приводу гіперплазії або поліпів ендометрію – у 10 (26,3%) жінок; оперативне лікування з приводу кістоз-

них утворень яєчників – у 2 (5,3%) пацієнток; консервативна міомектомія з приводу міоми – в 1 (2,6%) жінки.

Як зазначалося вище, усі пацієнтки були носіями папіломавірусної інфекції, попередньо підтвердженої методом ПЛР; результати РАР-тесту оцінювалися до та після лікування РВБК. Усі пацієнтки мали результати – NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) – за системою Bethesda – відсутність будь-яких патологічних змін у клітинах. За ступенем вираженості запального процесу на вагінальному та цервікальному епітелії до початку лікування відзначалися такі результати: незначна (слабка) запальна реакція – в 11 (28,9%) пацієнток, помірна – у 24 (63,2%), виражена – у 3 (7,9%) жінок.

За результатами мікроскопії пацієнток, загострення ВВК на тлі папіломавірусної інфекції, спричиненої лише кандидозною мікрофлорою, було в 33 (86,8%) пацієнток, а в 5 (13,2%) пацієнток додатково виявлена супутня мікрофлора – кокова (без культуральної ідентифікації), *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella spp.*

Стан пацієнток до і після лікування оцінювалося за суб'єктивними скаргами, даними об'єктивного клінічного обстеження і лабораторних обстежень (мікроскопія вагінальних виділень, РАР-тест).

Таблиця 2

Соматична патологія у пацієнток із рецидивним вульвовагінальним кандидозом

Частота соматичної патології (n=38)	Абс. (%)
Патологія щитоподібної залози	20 (55,4)
Порушення глюкозного обміну	9 (24,9)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	21 (58,2)
Захворювання сечовидільної системи	7 (19,3)

Таблиця 3

Акушерська та гінекологічна патологія у пацієнток із рецидивним вульвовагінальним кандидозом

Частота акушерської та гінекологічної патології (n=38)	Абс. (%)
Невиношування вагітності	8 (21,0)
Порушення менструального циклу	14 (36,8)
Генітальний ендометріоз	9 (23,6)
Міома матки	5 (13,1)
Альгодисменорея	11 (28,9)
Кістозні утворення яєчників	10 (26,3)
Дисплазія шийки матки в анамнезі	6 (15,7)
Запальні захворювання органів малого таза	7 (18,4)
Патологія ендометрію в анамнезі	12 (31,5)

Таблиця 4

Скарги пацієнок із рецидивним вульвовагінальним кандидозом, абс. (%)

Основні скарги пацієнок (n=38)	До лікування	Після лікування
Свербіж	30 (78,9)	0*
Виділення	36 (94,7)	4 (10,5)*
Диспареунія	27 (71,0)	11 (28,9)
Сухість	22 (57,9)	2 (5,3)*

Примітка: * – достовірна різниця до і після лікування $p < 0,05$.

Дані щодо скарг досліджуваної групи пацієнок засвідчили значне суб'єктивне поліпшення, зниження інтенсивності скарг у перші дні лікування та повне зникнення після курсу лікування (табл. 4).

За результатами оцінювання скарг і суб'єктивних проявів, достовірно ($p < 0,05$) зменшилися такі прояви, як свербіж (на 78,9%), виділення (на 84,2%) і сухість (на 52,6%). Достатньо велика кількість скарг на диспареунію (28,9%), яка зберігалася і після лікування загострення ВВК, імовірно за все, пов'язана з наявністю супутньої гінекологічної патології (генітальний ендометріоз, міома тощо).

Дані гінекологічного обстеження до і після лікування передбачали оцінювання: гіперемії вульви, слизової оболонки стінок піхви і вагінальної частини шийки матки, кількості виділень, наявності мікротріщин на слизових оболонках вульвовагінальної зони. Також оцінювалися маркери запалення під час проведення кольпоскопії (гіперемія слизової, судинна реакція під дією оцтової кислоти за результатами розширеної кольпоскопії).

Отримані дані вказали на достовірне зниження гіперемії вульвовагінальної ділянки (у 32 (84,2%) пацієнок) до лікування, незначну гіперемію (у 4 (10,5%) пацієнок) після лікування і зникнення мікротріщин ($p < 0,05$). Кольпоскопічна картина до і після лікування також вказала на достовірне зниження виразності запального процесу на слизових оболонках піхви та екзоцервіксу (зниження гіперемії та зникнення запальних судин (у 33 (86,8%) пацієнок). До лікування показник наявності запальних кольпоскопічних проявів становив 100% ($p < 0,05$).

Загалом, клінічне одужання, тобто зникнення або істотне зменшення скарг та зникнення об'єктивних симптомів за даними гінекологічного огляду становило 89,4% серед усіх пацієнтів.

Дані мікроскопічного дослідження засвідчили, що до початку лікування наявність кандидозної інфекції в стадії загострення була

підтверджена у 100% (n=38) пацієнок. Після лікування мікроскопічно підтверджені 5 (13,2%) випадків. Тобто фактичне мікробіологічне одужання після лікування становило 86,8%.

У пацієнок, у яких після основного курсу лікування виявили елементи кандидозної інфекції, продовжили лікування вагінальними супозиторіями, що містять борну кислоту та щитолісник азійський (*Centella asiatica*), в режимі по 1 супозиторію 2 рази на тиждень протягом 8 тижнів (згідно з інструкцією). Фактично, ці 5 пацієнок після лікування перейшли в групу безсимптомного кандидоносійства, що, ймовірно за все, пояснюється одночасною персистенцією папіломавірусної інфекції та, можливо, потребує подальшого спостереження і розроблення нових схем лікування.

Протягом лікування лише 1 пацієнтка висловлювала скарги на незначне відчуття печіння в перші дні застосування препарату, яке зникло на тлі подальшого застосування та не потребувало зміни схеми лікування. Інших негативних реакцій і побічних ефектів протягом лікування не спостерігалось.

Протягом періоду динамічного спостереження 2 пацієнтки повторно звернулися на консультацію з приводу загострення ВВК після лікування. Відомо, що одна з цих пацієнок мала нестабільні рівні глюкози на тлі цукрового діабету, а інша за рекомендаціями сімейного лікаря проходила курс антибактеріальної терапії, що в обох випадках є ендегенним (рівень глюкози) та екзогенним (антибіотикотерапія) чинником виникнення рецидиву ВВК.

Висновки

Вульвовагінальний кандидоз спостерігається в 59,4% серед усіх пацієнтів із папіломавірусною інфекцією. Цей факт зобов'язує підбирати композицію речовин з одночасним протигрибковим, протизапальним і регенеруючим ефектом для лікування, профілактики загострень ВВК та відновлення вагінального

і цервікального епітелію з позицій профілактики онкогенезу.

Поєднання борної кислоти та цитолісника азійського (*Centella asiatica*) показує виражену ефективність у лікуванні РВВК у пацієнок на тлі папіломавірусної інфекції. Клінічне одужання (зникнення або істотне зменшення скарг та зникнення об'єктивних симптомів за результатами гінекологічного огляду) становило загалом 89,4% серед пацієнтів групи дослідження. Мікробіологічне одужання – 86,8%.

Виникнення повторних рецидивів після лікування не мало статистичної достовірності. Безсимптомне носійство кандидозної інфекції в 13,2%, виявлене після основного курсу лікуван-

ня, потребувало продовження підтримувального курсу до 8 тижнів.

Рекомендована основна схема лікування – по 1 вагінальному супозиторію на ніч протягом 14 діб. Підтримувальна терапія (за потреби) у режимі 1 супозиторій 2 рази на тиждень, до 8 тижнів.

Поєднання борної кислоти та цитолісника азійського (*Centella asiatica*) у вагінальних супозиторіях може бути рекомендоване як ефективний і безпечний топічний засіб лікування для пацієнтів із РВВК і персистенцією папіломавірусної інфекції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Arribas-López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. (2022, Mar 10). A Systematic Review of the Effect of Centella asiatica on Wound Healing. *Int J Environ Res Public Health*. 19(6): 3266. doi: 10.3390/ijerph19063266. PMID: 35328954; PMCID: PMC8956065.
- Arya NR, Rafiq NB. (2023, Jan). Candidiasis. 2023 May 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 32809459.
- Bardova KO, Barynova ME. (2017). Vulvovahinalnyi kandydoz: osoblyvosti perebihu ta korektsii. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. - 6(103): 12-14. [Бардова КО, Барінова МЕ. (2017). Вульвовагінальний кандидоз: особливості перебігу та корекції. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. - 6(103): 12-14].
- Bobrytska VV, Holovina OV, Kozub TO, Aralov OM. (2023). Efektyvne likuvannya rezystentnykh form vulvovahinalnoho kandydozu. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*. 5(152): 11-16. [Бобрицька ВВ, Головіна ОВ, Козуб ТО, Аралов ОМ. (2023). Ефективне лікування резистентних форм вульвовагінального кандидозу. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 5(152): 11-16].
- Cassone A. (2015). Vulvovaginal Candida albicans infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG*. 122(6): 785-794. doi: 10.1111/1471-0528.12994.4.
- Compendium. Boric acid. [Compendium. Борна кислота (Boric acid)]. URL: <https://compendium.com.ua/info/3565/bornaja-kislota/>.
- Diniz LRL, Calado LL, Duarte ABS et al. (2023) Centella asiatica and its Metabolite Asiatic Acid: Wound Healing Effects and Therapeutic Potential. *Metabolites*. 13(2): 276.
- Farr A, Effendy I, Tirri BF et al. (2021). Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 64: 583-602. doi: 10.1111/myc.13248.
- File B, Sobel R, Becker M, Nyirjesy P. (2023, Jul). Fluconazole-Resistant Candida albicans Vaginal Infections at a Referral Center and Treated With Boric Acid. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 27(3): 262-265. doi: 10.1097/LGT.0000000000000733.
- Ghosha I, Muwonge R, Mittal S, Banerjee D, Kundu P, Mandal R et al. (2017, Feb). Association between high risk human papillomavirus infection and co-infection with Candida spp. and Trichomonas vaginalis in women with cervical premalignant and malignant lesions. *Journal of Clinical Virology*. 87: 43-48.
- Hashemi SE, Shokohi T, Abastabar M, Aslani N, Ghadamzadeh M, Haghighi I. (2019). Species distribution and susceptibility profiles of Candida species isolated from vulvovaginal candidiasis, emergence of C. lusitanae. *Curr Med Mycol*. 5(4): 26-34.
- Iavazzo C, Gkegkes ID, Zarkada IM, Falagas ME. (2011). Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence. *J Womens Health (Larchmt)*. 20(8): 1245-1255. doi: 10.1089/jwh.2010.2708.
- Kosei NV. (2022). Suchasni problemy likuvannya vulvovahinalnoho kandydozu. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*. 5(146): 1-4. [Косей НВ. (2022). Сучасні проблеми лікування вульвовагінального кандидозу. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 5(146): 1-4].
- Łaniewski P, İlhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. (2020). The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat. Rev. Urol*. 17(4): 232-250.
- Makanjuola O, Bongomin F, Fayemiwo SA. (2018, Oct 31). An update on the roles of non-albicans candida species in vulvovaginitis. *J Fungi (Basel)*. 4(4): 121. doi: 10.3390/jof4040121.
- Marks MA, Viscidi RP, Chang K et al. (2011). Differences in the concentration and correlation of cervical immunemarkers among HPV positive and negative perimenopausal women. *Cytokine*. 56(3): 798-803.
- Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR et al. (2016). The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 4(1): 58.

18. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. (2016). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases. 62(4); 15: e1-e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.
19. Phillips NA, Bachmann G, Haefner H, Martens M, Stockdale C. (2022, Jan 31). Topical Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Expert Consensus. Womens Health Rep (New Rochelle). 3(1): 38-42. doi: 10.1089/whr.2021.0065.
20. Powell AM, Gracely E, Nyirjesy P. (2016). Nonalbicans candida vulvovaginitis: treatment experience at a tertiary care vaginitis center. J Low Genit Tract Dis. 20(1): 85-89. doi: 10.1097/LGT.0000000000000126.
21. Rodríguez-Cerdeira C, Gregorio MC, Molares-Vila A et al. (2019). Biofilms and vulvovaginal candidiasis. Colloids Surf. B. Biointerfaces. 174: 110-125. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.11.011.
22. Satora M, Grunwald A, Zaremba B, Frankowska K, Zak K et al. (2023). Treatment of Vulvovaginal Candidiasis-An Overview of Guidelines and the Latest Treatment Methods. J Clin Med. 12(16): 5376. doi: 10.3390/jcm12165376.
23. Saxon Lead Author GDGC, Edwards A, Rautemaa-Richardson R, Owen C et al. (2020). British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis. Int J STD AIDS. 31(12): 1124-1144. doi: 10.1177/0956462420943034.
24. Sobel JD. (2007) Vulvovaginal candidosis. Lancet. 369(9577): 1961-1971. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9.
25. Sun B, Wu L, Wu Y, Zhang C et al. (2020). Therapeutic Potential of Centella asiatica and Its Triterpenes: A Review. Front Pharmacol. 4(11): 568032. doi: 10.3389/fphar.2020.568032.
26. Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Delgado-Romero K et al. (2018). A prospective cohort study to evaluate immunosuppressive cytokines as predictors of viral persistence and progression to pre-malignant lesion in the cervix in women infected with HR-HPV: study protocol. BMC Infect. Dis. 18(1): 582.
27. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M et al. (2013). Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 8(9): e73055.

Відомості про авторів:

Бойко Ганна Борисівна — к.мед.н., асистент каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-9997-8425>.

Суханова Ауріка Альбертівна — д.мед.н., проф. каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7387-3994>.

Савченко Сергій Євгенійович — д.мед.н., проф. каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3802-2187>.

Коноплянко Валерій Володимирович — к.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7360-7864>.

Дудка Сергій Васильович — к.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Стаття надійшла до редакції 22.11.2024 р.; прийнята до друку 15.03.2025 р.