

В. Мендлинг, Немецкий центр по инфекциям в акушерстве и гинекологии, г. Вупперталь, Германия

Рекомендации по диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза

Вульвовагинальный кандидоз – инфекция эстрогенизированного влагалища и его преддверия, которая может распространяться на внешние стороны малых половых губ, большие половые губы, межбедренную область и промежность. Кандидоз шейки матки и эндометрия на сегодня не описан. В настоящей работе представлены рекомендации по диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза (кроме хронического кандидоза кожных покровов и слизистых оболочек), разработанные Немецким обществом акушеров-гинекологов (DGGG), Рабочей группой по инфекциям и иммунологии в акушерстве и гинекологии (AGII) и Немецким дерматологическим обществом (DDG). Рекомендации были одобрены в 2013 г. и действуют до декабря 2016 г.

Микробиология и эпидемиология

У пременопаузальных и беременных бессимптомных здоровых женщин, а также у пациенток с острым вагинальным кандидозом среди штаммов *Candida*, колонизирующих влагалище, 85-95% составляют *C. albicans*. Штаммы *Candida non-albicans*, в частности *C. glabrata*, чаще идентифицируются у постменопаузальных женщин, а также у пациенток с сахарным диабетом и иммунной супрессией (табл. 1-3).

C. albicans имеет эстрогеновые рецепторы, поэтому повышенная эстрогенизация влагалища увеличивает вероятность колонизации и появления инфекции. Соответственно, у девочек до наступления менархе и у женщин в постменопаузе колонизация и кандидозный вагинит встречаются редко.

К факторам, предрасполагающим к развитию вульвовагинального кандидоза, относятся сахарный диабет и нарушенная толерантность к глюкозе; ожирение; высокие уровни эстрогенов и беременность; низкое вагинальное содержание лактобацилл; высокая сексуальная активность (в особенности орогенитальный контакт); вагинальная колонизация

Candida (риск развития вагинального кандидоза после лечения антибиотиками выше на 33%); атопический диатез; психологический стресс; иммунная супрессия и генетическая предрасположенность.

Клинические симптомы

У пременопаузальных женщин развивается преимущественно вагинальный кандидоз, а у постменопаузальных – кандидоз вульвы и/или межбедренной области, что объясняется влиянием эстрогенов. Клинические симптомы обычно появляются перед менструацией: пролиферация клеток, индуцируемая эстрогенами, и цитолитиз, вызываемый прогестероном, приводят к высвобождению гликогена, который может метаболизироваться лактобациллами с последующим увеличением уровня глюкозы во влагалище.

Примерно у 90% пациенток ведущим симптомом является зуд. В то же время зуд – не самый достоверный симптом, поскольку только 35-40% женщин, страдающих от зуда, имеют вагинальный кандидоз. Выделения могут варьировать в широких пределах от жидких (часто в начале острого вагинального кандидоза) до творожистых или полностью отсутствовать

(при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе – ХРВБК). С клинической и терапевтической точки зрения вульвовагинальный кандидоз можно разделить на простой и комплексный. Тем не менее, по данным микроскопии, псевдогифы, используемые для дифференциации, не всегда обнаруживаются при так называемом простом кандидозе.

Большинство пациенток предъявляют жалобы на покраснение и болезненность влагалища, ощущение жжения, диспареунию и дизурию. Эти симптомы сами по себе не позволяют клиницисту достоверно определить причины эпизода вагинита. В то же время зуд и покраснение отмечаются практически во всех случаях вагинального кандидоза. Выделения не имеют неприятного запаха, в отличие от бактериального вагиноза. Может наблюдаться отечность малых половых губ. Жгучие трещины характерны для ХРВБК.

С дерматологической точки зрения кандидоз вульвы можно разделить на везикулярный, экзематозный и фолликулярный (с поражением волосяных фолликулов).

В тяжелых случаях толстый слой выделений может прикрепляться к стенке влагалища и приводить к небольшим кровотечениям при попытках его удаления.

Редко встречающийся вагинит, вызванный *C. glabrata*, наблюдается преимущественно в позднем пременопаузальном и перименопаузальном периоде. Вагинит, вызванный *C. krusei*, *C. parapsilosis* или реже *S. cerevisiae*, в целом не отличим от вагинита, обусловленного *C. glabrata*, и ассоциируется с легкими клиническими симптомами.

Влияние ХРВБК на состояние здоровья и качество жизни сопоставимо с таковым бронхиальной астмы и хронического

рецидивирующего бронхита. Кроме того, ХРВБК значительно снижает продуктивность на работе и дома.

Диагностика

Диагноз вагинального кандидоза устанавливается на основании медицинского анамнеза, клинических симптомов и выявления дрожжевых грибов. Клиническая диагностика часто затруднительна, так как наличие *Candida* и зуда в области входа во влагалище не всегда ассоциируются с вульвовагинальным кандидозом. В проспективном исследовании, спланированном для оценки точности клинической диагностики бактериального вагиноза, трихомониаза и вульвовагинального кандидоза у 535 женщин с вульвовагинальными жалобами, чувствительность и специфичность диагноза, основанного на классических методах обследования (медицинский анамнез, вагинальное исследование, pH, микроскопия нативного препарата), составили 83,8-84,8%, при этом *Candida* с помощью полимеразной цепной реакции была идентифицирована у 20,9% (по сравнению с 14% женщин в общей популяции).

Необходимые обследования

Для установления диагноза необходимы медицинский анамнез, гинекологическое обследование и микроскопия выделений с физиологическим раствором или 10% гидроксидом калия при оптическом увеличении 400x (предпочтительно использовать фазово-контрастную микроскопию). При необходимости также можно определить pH. Бластоспоры или гифы (псевдогифы) могут быть обнаружены микроскопически в 50-80% случаев вагинального кандидоза. В выделениях может определяться повышенное количество лейкоцитов. По данным микроскопии, при отсутствии бластоспор, гиф и псевдогиф в выделениях при ХРВБК и в других осложненных случаях необходимо культуральное исследование.

Для выделения культур обычно используют глюкозный агар Сабуро. Существует и ряд других методов, обладающих аналогичной чувствительностью, в частности использование селективного хром-агара для дифференциации и тест-полосок Microstix-Candida.

При вагинальном кандидозе могут быть выявлены два и более вида дрожжей, например *C. albicans* и *C. glabrata*. В таких случаях вагинит, как правило, вызывает *C. albicans*, а более резистентный вид *C. glabrata* остается *in situ* после

Таблица 1. Колонизация влагалища здоровых женщин грибами рода *Candida*

Виды	ВИЧ-отрицательные (n=383)	100%	ВИЧ-положительные (n=66)	100%
<i>Candida</i> -положительные	88	22,9*	24	36,4*
Все	88	100	24	100
<i>C. albicans</i>	77	87,5	14	58,3
<i>C. glabrata</i>	6	6,8	8	33,3
<i>C. krusei</i>	2	2,3	0	0
<i>C. dubliniensis</i>	1	1,1	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	1	1,1	1	4,2
<i>C. famata</i>	1	1,1	0	0
<i>C. magnoliae</i>	0	0	1	4,1

* p=0,02 при сравнении ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных женщин.

Таблица 2. Распределение вагинальных штаммов *Candida* у ВИЧ-отрицательных женщин с колонизацией

Пациентки	Пременопаузальные		Постменопаузальные		Беременные		Небеременные	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Все	n=338		n=45		n=192		n=146	
С положительной культурой	n=92 (23,3%)		n=6 (13,3%)		n=52 (27,1%)		n=30 (20,5%)	
p	0,003				0,02			
<i>C. albicans</i>	75	91,5	2	33,3	48	92,3	27	90,0
<i>C. glabrata</i>	4	4,9	2	33,3	2	3,8	2	6,7
<i>C. krusei</i>	1	1,2	1	16,7	1	1,9	0	-
<i>C. dubliniensis</i>	1	1,2	0	-	1	1,9	0	-
<i>C. famata</i>	0	-	1	16,7	0	-	0	-
<i>C. parapsilosis</i>	1	1,2	0	-	0	-	1	3,3

Таблица 3. Распределение штаммов *Candida* в серии из 472 случаев острого вагинального кандидоза в Польше и Германии

Острый кандидозный вульвовагинит	n=472	%
<i>C. albicans</i>	450	95,3
<i>C. glabrata</i>	10	2,1
<i>C. krusei</i>	4	0,9
Другие (<i>C. tropicalis</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C. africana</i> , <i>S. cerevisiae</i>)	11	2,3

Таблица 4. Противогрибковые препараты, применяющиеся при вульвовагинальном кандидозе

Полиены (с 1990-х гг.) Нистатин: вагинальные таблетки, вагинальные суппозитории 100 000 МЕ, 200 000 МЕ в течение 6 дней (лечение), крем, мазь Амфотерицин В (в Германии для вагинальной терапии больше не применяется)
Имидазолы для топической терапии (с 1970-х гг.) Клотримазол, миконазол, эконазол, фентиконазол и др. в форме вагинальных таблеток, вагинальных суппозиториях, вагинального крема, крема для нанесения на кожу (вульву и промежность). Например, клотримазол вагинальные таблетки 500 мг для 1-дневной терапии; клотримазол вагинальные таблетки 200 мг или 2% вагинальный крем для 3-дневной терапии; клотримазол вагинальные таблетки или 1% вагинальный крем для 6-дневной терапии
Имидазолы для перорального приема (с 1980-х гг.) Кетоконазол (в Германии больше не доступен)
Триазолы (с 1990-х гг.) Флуконазол капсулы 150 мг (1-дневная терапия), 50 мг, 100 мг, 200 мг Итраконазол капсулы 100 мг, 2 x 200 мг (1-дневная терапия)
Клопироксоламин (в гинекологии с 1995 г.) Вагинальный крем 10 мг/г; 50 мг/сут в течение 6 дней

лечения. При колонизации *C. glabrata* и отсутствии симптомов повторное лечение не требуется.

Определение чувствительности *in vitro* рекомендуется только при выявлении *Candida non-albicans* и хроническом рецидивирующем течении заболевания.

Исследования, не являющиеся необходимыми

Серологические исследования при диагностике вульвовагинального кандидоза не используются вследствие низких уровней антител в крови у большинства пациенток. Кроме того, антитела выявляются у женщин без вагинального кандидоза, что объясняется колонизацией кишечника. Поверхностный вагинальный кандидоз не вызывает повышения уровня антител в крови.

Лечение

Существует большое количество традиционных схем и альтернативных методов лечения вульвовагинального кандидоза. Полиены образуют комплексы с эргостеролом клеточной стенки дрожжевых грибов и изменяют ее проницаемость; азолы препятствуют конверсии ланостерола в эргостерол в клеточной стенке гриба; циклопироксоламин ингибирует важные для гриба железозависимые ферменты путем образования хелата.

Колонизация

Даже при высоком грибковом числе бессимптомная вагинальная колонизация не требует назначения лечения при условии, что пациентка является иммунокомпетентной и не страдает ХРВБК.

Колонизация во время беременности

Почти у всех здоровых доношенных новорожденных, колонизированных *C. albicans* при вагинальных родах, в тот или иной период на первом году жизни (с пиком в возрасте 2-4 недель) развивается молочница или пеленочный дерматит.

По этой причине в Германии профилактическое лечение бессимптомной колонизации *Candida* рекомендуется в последние 6 недель беременности с целью предотвращения колонизации и последующего инфицирования новорожденного. После внедрения этой рекомендации частота молочницы и пеленочного дерматита в первые 4 недели жизни снизилась с 10 до 2%.

В серии ретроспективных и одном проспективном исследованиях наблюдалось значительное снижение частоты преждевременных родов после вагинальной терапии клотримазолом в I триместре беременности.

Согласно результатам исследования, проведенного в Дании, назначение флуконазола в стандартных гинекологических дозах 150-300 мг/сут является безвредным на протяжении всей беременности. Тем не менее в другом исследовании, охватившем 7352 беременности, с назначением флуконазола в кумулятивной дозе 150-6000 мг в I триместре были ассоциированы 7 случаев тетрады Фалло; в контрольной группе, состоявшей из 968 236 беременностей без применения флуконазола в I триместре, частота этой патологии была значительно ниже.

Лечение острого вульвовагинального кандидоза

Острый вульвовагинальный кандидоз можно лечить с применением топических препаратов – полиенов (нистатин, амфотерицин В), имидазолов (клотримазол, миконазол, эконазол, фентиконазол) или циклопироксоламина (табл. 4).

Доступен широкий спектр вагинальных суппозиторий и кремов в различных дозировках, которые при назначении рекомендованным курсом (1-7 дней) считаются безопасными для пациенток.

Также возможна пероральная терапия триазолами – флуконазолом или итраконазолом.

Показатели микологического и клинического излечения для разных препаратов у небеременных пациенток практически не отличаются и составляют примерно 85% через 1-2 недели и 75% через 4-6 недель после лечения.

У беременных имидазолы демонстрируют значительно более высокую эффективность по сравнению с полиенами.

Эмпирическая терапия бессимптомного полового партнера не имеет преимуществ для пациентки. На сегодня нет исследований, в которых была бы продемонстрирована польза от лечения, не имеющего симптомов полового партнера с кандидозной колонизацией пениса или спермы.

Вагинальный кандидоз чаще развивается у ВИЧ-инфицированных женщин. Половых партнеров таких пациенток следует информировать о повышенном риске инфекции при наличии у них факторов, предрасполагающих к развитию кандидозного баланита.

Побочные эффекты

Все антимикотические препараты, предназначенные для интравагинального введения или нанесения на кожу, хорошо переносятся. Азолы и циклопироксоламин локально могут вызывать легкое ощущение жжения в 1-10% случаев. Аллергические реакции возможны, но регистрируются очень редко.

Гидрофильный флуконазол и липофильный итраконазол редко вызывают

побочные эффекты при использовании в стандартных дозах. В случае системной терапии при назначении итраконазола побочные эффекты (анафилактические реакции, головная боль и др.) наблюдаются значительно чаще по сравнению с флуконазолом.

Резистентность *C. albicans*. Вагинальные штаммы *C. albicans* отличаются несколькими показателями минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении флуконазола, тем не менее случаи резистентности к азолам встречаются редко. При этом клиническая резистентность не коррелирует с МПК, и наоборот. По этой причине исследования по оценке резистентности в целом не рекомендуются,

Продолжение на стр. 32

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⁾





(1) 2011 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, Authors: Jackie Sherrard, Gilbert Donders, David White Lead editor: Jørgen 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.

В. Мендлинг, Немецкий центр по инфекциям в акушерстве и гинекологии, г. Вупперталь, Германия

Рекомендации по диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза

Продолжение. Начало на стр. 30

кроме случаев выявления *Candida non-albicans* или рецидива инфекции после длительной химиопрофилактики флуконазолом. Тесты на чувствительность должны проводиться в лаборатории, имеющей опыт микологических исследований.

Вагинит, вызванный *Candida non-albicans*. Стандартные препараты для интравагинальной и системной терапии обычно малоэффективны при вагините, вызванном *C. glabrata*. По мнению некоторых авторов, при инфицировании этим штаммом следует использовать в течение 14 дней вагинальные суппозитории, содержащие 600 мг борной кислоты, или амфотерицин В. При резистентных случаях вагинальная

терапия длительностью 2 недели с использованием 17% флуцитозина обеспечивает эффективность 90%. Тем не менее в Германии препараты флуцитозина и борной кислоты для интравагинальной терапии не доступны. Ранее рекомендованной схемой терапии вагинита, вызванного *C. glabrata* (но не колонизации!), было назначение флуконазола 800 мг перорально в течение 2-3 недель. Эффективность этой схемы снижалась со временем, и было предложено использовать позаконазол в сочетании с локальной терапией циклопироксоламином и/или нистатином на протяжении 15 дней. Однако и эта схема привела к быстрому появлению резистентности. По данным ряда авторов, в резистентных случаях эффективность может демонстрировать микафунгин – препарат класса эхинокандинов, применяющийся для лечения жизнеугрожающих микозов, например в гематоонкологии. Тем не менее микафунгин в данной ситуации использовался за рамками одобренных показаний, и подобные меры допустимы лишь в исключительных случаях.

Вагинит, вызванный *C. krusei*, является резистентным к флуконазолу, флуцитозину и нистатину, однако могут использоваться локально клотримазол, циклопироксоламин и борная кислота (в странах, где она разрешена для интравагинального введения). Учитывая редкость случаев инфицирования *C. krusei*, данные клинических исследований отсутствуют. Сравнительное изучение антимикотических и антисептических препаратов также не проводилось. Альтернативными препаратами могут быть деквалиния хлорид,

показавший эффективность *in vitro*, и октенидин, который изучался при остром вульвовагинальном кандидозе.

Хронический рецидивирующий вульвовагинит, вызванный *C. albicans*. Для профилактики рецидивов рекомендуется топическая или системная (пероральная) поддерживающая терапия. Топический клотримазол 500 мг, пероральный клотримазол 100 мг и пероральный флуконазол 150 мг обеспечивают сопоставимую эффективность. Однако следует отметить, что примерно у половины пациенток после завершения терапии происходит рецидив. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 387 женщин, получавших в течение 6 мес флуконазол 150 мг или плацебо 1 р/нед, через 12 мес заболевание отсутствовало у 42,9% пациенток группы флуконазола и у 21,9% больных группы плацебо. Таким образом, ХРВВК можно считать длительно протекающим трудноизлечимым заболеванием.

На рисунке представлена схема профилактики, предложенная Donders и соавт., подразумевающая назначение флуконазола 200 мг перорально 3 раза в первую неделю с последующим переходом на поддерживающий режим. При клиническом изучении данной схемы частота поддержания ремиссии через 6 и 12 мес составила 90 и 77% соответственно. При этом кумулятивная доза флуконазола составила 3800 мг через 6 мес и 5000 мг через 12 мес.

Как показали гистологические и культуральные исследования, у женщин с ХРВВК не рекомендуется использовать внутриматочные устройства, поскольку у пациенток с рецидивом гриба *C. albicans* значительно чаще обнаруживались на пластиковых пессариях с левоноргестрелом по сравнению с пациентками, находящимися в ремиссии. После извлечения внутриматочного устройства и курса терапии флуконазолом у большинства пациенток сохранялась длительная ремиссия.

Роль лактобацилл

Пероральное назначение пробиотиков, содержащих специфические штаммы лактобацилл, показало многообещающие результаты, нуждающиеся, тем не менее, в подтверждении. Установлено, что лактобациллы обладают фунгицидными и иммуностимулирующими эффектами *in vitro* и по сравнению с плацебо значительно снижают вагинальную колонизацию *Candida in vivo* после лечения вульвовагинального кандидоза. В то же время ежемесячное назначение лактобацилл в течение 6 дней в сочетании с итраконазолом 2×200 мг 1 день в месяц на протяжении полугода не снижало частоту рецидивов по сравнению с монотерапией итраконазолом. В целом следует отметить, что в отличие от классической гомеопатии пробиотики показали значительно более высокую эффективность.

Безрецептурные препараты

Частота самолечения вульвовагинального кандидоза с использованием безрецептурных препаратов клотримазола или флуконазола может превышать 80% случаев. В начале 1990-х гг. было широко распространено оптимистичное мнение о том, что женщины почти всегда могут правильно распознать вагинальный кандидоз. Впоследствии было показано, что кандидозный вагинит имел место только у трети женщин, которые приобрели вагинальный антимикотик для самолечения. Поэтому необходимо еще раз подчеркнуть, что лечение должно проводиться только после установления правильного медицинского диагноза.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении. Mendling W., Brasch J., Cornely O.A. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). Mycoses. 2015 Mar; 58 Suppl 1:1-15.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Рис. Индивидуализированная терапия сниженными дозами флуконазола при ХРВВК

Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Гинекология, акушерство, репродуктология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Гинекология, акушерство, репродуктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Педиатрия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?