

# Ведение пациенток с вульвовагинальным кандидозом: рекомендации Общества акушеров и гинекологов Канады (2015)

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) в настоящее время занимает одно из ведущих мест в структуре генитальных инфекций у женщин и является наиболее частой причиной выделений из влагалища, сопровождающихся зудом. К особенностям данного заболевания относят частое рецидивирование, возможность распространения на различные органы и системы с развитием генерализованных форм кандидоза, резистентность к проводимой терапии, значительные трудности в лечении беременных женщин и новорожденных (В.Н. Прилепская, 2010). Особой проблемой, о которой хорошо известно практикующим акушерам-гинекологам, является повышение частоты ВВК во время беременности, обусловленное в первую очередь гормональными изменениями, происходящими в организме женщины в этот период.

В марте 2015 г. в Journal of Obstetrics and Gynaecology of Canada (№ 320, с. 266-274) было опубликовано Клиническое руководство Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) по скринингу и ведению

ВВК. В данном обзоре будут рассмотрены основные положения, которые касаются диагностики и лечения ВВК.

Итак, ВВК – это очень распространенное заболевание, которое развивается

почти у 75% женщин как минимум один раз в жизни (J.D. Sobel, 2003). Факторами риска ВВК являются сексуальная активность, недавнее использование антибиотиков, беременность и

иммуносупрессия, развившаяся вследствие таких заболеваний, как неудовлетворительно контролируемая ВИЧ-инфекция или сахарный диабет (S. Ohmit et al., 2003; E. De Leon et al., 2002).

## Возбудители

Развитие ВВК наиболее часто вызывают грибы рода *Candida albicans* (F.C. Odds, 1988); однако возрастает значение в этиологии заболевания и других видов грибов *Candida*, таких как *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* и *Candida tropicalis* (J.P. Vermitsky et al., 2008). Считается, что основным резервуаром для грибов *Candida* является прямая кишка, но вагинальная колонизация также типична. Факторы, ассоциированные с эволюцией от колонизации до симптомной инфекции, весьма многочисленны и включают комбинацию восприимчивости и воспалительные ответы организма-хозяина, а также факторы патогенности самих грибов рода *Candida*. Считается, что симптомы возникают в результате формирования избыточного количества дрожжевых грибов и их проникновения в клетки вульвовагинального эпителия (J.D. Sobel, 2007).

## Клиническая картина заболевания

Признаками и симптомами неосложненного ВВК являются обильные творожистые выделения, ассоциированные с зудом во влагалище и вульве, боль, жжение, покраснение и/или отек наружных половых органов. Также могут отмечаться такие симптомы, как дизурия и диспареуния. Осложненный ВВК, который определяют как заболевание, которое имеет рецидивирующее течение ( $\geq 4$  эпизодов за 12-месячный период) и ассоциировано с тяжелыми симптомами, является следствием инфицирования штаммами, отличными от *Candida albicans*, либо возникает у иммунокомпроментированных пациенток. Осложненный ВВК чаще встречается у женщин с иммуносупрессией или сахарным диабетом (либо при сочетании обоих факторов) (P. Nyirjesy, J.D. Sobel, 2007). В этой клинической ситуации также может понадобиться дополнительное исследование на ВИЧ и сахарный диабет.

## Диагностика

Для постановки диагноза ВВК необходимо обследование органов малого таза. Сочетание обильных белых выделений и зуда вульвы не является ни чувствительным, ни специфичным только для данного заболевания. Покраснение и отек тканей вульвы и влагалища в сочетании с обильными белыми творожистыми вагинальными выделениями свидетельствуют в пользу данного диагноза. Вагинальные выделения при ВВК имеют pH  $< 4,5$ ; на влажном анатомическом препарате можно наблюдать почкующиеся дрожжи и псевдогифы. Тест на запах с 10% КОН является отрицательным, а при окрашивании по Граму можно выявить пролиморфноядерные клетки, почкующиеся дрожжи и псевдогифы. Если есть доказательства осложненного ВВК, в выборе средств терапии может помочь проведение культурального исследования образцов вагинальных

ОРИГИНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

**Канестен<sup>®</sup>**

## РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ<sup>(1)</sup> КАНДИДОЗУ У ВАГІТНИХ

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



(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 for 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.



Таблиця. Варіанти лікування ВВК

Терапія	Лекарственный препарат	Доза
<b>Неосложненный ВВК*</b>		
Противогрибковые препараты, являющиеся производными имидазола	Клотримазол (крем/мазь)	1% один раз в сутки × 7 дней; или 2% один раз в сутки × 3 дня; или 10% однократно
	Клотримазол интравагинально /овули/суппозитории и т.д.	200 мг один раз в сутки × 3 дня; или 500 мг однократно
Противогрибковые препараты, являющиеся производными триазола	Миконазол (крем/мазь)	2% один раз в сутки × 7 дней; или 4% один раз в сутки × 3 дня
	Миконазол интравагинально /овули/суппозитории и т.д.	100 мг один раз в сутки × 7 дней; или 400 мг один раз в сутки × 3 дня; или 1200 мг однократно.
Противогрибковые препараты, являющиеся производными триазола	Флуконазол (перорально) (безрецептурный препарат)	150 мг однократно
	Терконазол в форме крема (отпускается только по рецепту)	0,4% один раз в сутки × 7 дней
<b>Рецидивирующий ВВК<sup>1</sup></b>		
Индукция	Имидазол в форме крема	От 10 до 14 дней, как указано выше для неосложненного ВВК (M. Nurbai et al., 2007)
	Флуконазол (перорально)	150 мг 3 дозы с разницей в 72 ч (M.V. Pirrota, S.M. Garland, 2006)
	Борная кислота интравагинально	От 300 до 600 мг в сутки × 14 дней (J.D. Sobel et al., 2004)
Поддерживающая терапия <sup>2</sup>	Клотримазол интравагинально	500 мг один раз в мес × 6 мес (S. Guaschino et al., 2001)
	Флуконазол (перорально)	150 мг один раз в неделю (M.V. Pirrota, S.M. Garland, 2006)
	Борная кислота интравагинально	300 мг один раз в сутки × 5 дней при начале каждого менструального цикла (J.D. Sobel et al., 2004)
	Кетоконазол (перорально) <sup>3</sup>	100 мг один раз в сутки (P.G. Pappas et al., 2004)
<b>ВВК, вызванный грибами, не относящимися к виду <i>Candida albicans</i></b>		
	Борная кислота интравагинально <sup>4</sup>	От 300 до 600 мг на ночь × 14 дней
	Флуцитозин в форме крема <sup>4</sup>	5 г один раз в сутки × 14 дней
	Амфотерицин В в форме суппозитория <sup>4</sup>	50 мг один раз в сутки × 14 дней
	Нистатин в форме суппозитория <sup>4</sup>	100 000 единиц один раз в сутки в течение 3-6 мес

\*Эти типы режимов противогрибкового лечения одинаково эффективны, при этом разрешение симптомов отмечается почти у 90% пациенток (J.D. Sobel et al., 2001).

<sup>1</sup> Лечение рецидивирующего ВВК требует индукционной терапии, за которой сразу же следует поддерживающее лечение.

<sup>2</sup> Поддерживающая терапия должна проводиться в течение 6 мес. В случаях рецидива после завершенной терапии, индукционное и поддерживающее лечение следует повторить.

Показатели частоты рецидивов на фоне поддерживающего лечения являются низкими, но они могут достигать 50% у женщин, которые не получают никакой терапии.

<sup>3</sup> При долгосрочном использовании и возможности лекарственных взаимодействий рекомендуется осуществлять мониторинг с целью выявления редких случаев гепатотоксичности.

<sup>4</sup> Борная кислота с аппликатором для интравагинального введения, флуцитозин в форме крема и амфотерицин В могут быть использованы в комбинации.

выделений и идентификация дрожжевых грибов, поскольку в таких случаях существует повышенная вероятность, что заболевание вызвано штаммами *Candida non-albicans* (J.D. Sobel et al., 2001).

#### Лечение

Лечение ВВК необходимо проводить только при наличии клинических симптомов. Выявление дрожжевых грибов во влажном анатомическом препарате, окрашенном по Граму мазке/культуре или в мазке по Папаниколау при отсутствии ассоциированных симптомов не требует проведения терапии. Более чем у 20% женщин дрожжи могут быть составной частью их естественного вагинального микробиома, при этом у большинства из них может не отмечаться никаких клинических симптомов (M.V. Pirrota, S.M. Garland,

2006). Информация о вариантах лечения и дозирования лекарственных препаратов, применяемых в терапии неосложненного ВВК, рецидивирующего ВВК и ВВК, вызванного штаммами *Candida non-albicans*, обобщена в таблице (M. Nurbai et al., 2007; J.D. Sobel et al., 2004; P.G. Pappas et al., 2004; S. Guaschino et al., 2001; J.D. Sobel et al., 1986; A.C. Roth et al., 1990).

#### Беременность

Во время беременности ВВК может иметь более длительное течение и ассоциироваться с более тяжелыми симптомами, разрешение которых обычно требует назначения продолжительных курсов терапии. При беременности рекомендованы только местные азолы. Может потребоваться лечение с использованием наружного нанесения кремов на основе

имидазола и интравагинальных суппозиториях вплоть до 14 дней. Также могут потребоваться повторные курсы лечения. Во время беременности следует избегать перорального приема флуконазола, поскольку в результате этого может повышаться риск формирования тетрады Фалло у плода (D. Molgaard-Nielsen et al., 2013). Безопасность перорального приема флуконазола во втором и третьем триместрах беременности не изучалась. Интравагинальное введение борной кислоты было ассоциировано с более чем 2-кратным повышением риска врожденных пороков развития плода при использовании в течение первых 4 мес беременности (N. Acs et al., 2006), поэтому на данном сроке гестации его следует избегать.

Подготовила Елена Терещенко



#### Ключевые моменты

1. ВВК развивается у 75% женщин как минимум один раз в жизни. Местные и пероральные противогрибковые лекарственные препараты из группы азолов одинаково эффективны (I).
2. Рецидивирующим ВВК считается при развитии 4 и более эпизодов заболевания в год (II-2A).

#### Основные рекомендации

1. После проведения первоначальной терапии шансы на успех лечения рецидивирующего ВВК можно повысить посредством еженедельной поддерживающей терапии флуконазолом, продолжающейся вплоть до 6 мес (II-2A).
2. Для разрешения симптоматического ВВК, лечение которого проводится местными азолами, могут потребоваться более длительные курсы терапии (I-A).

## НОВОСТИ

### Преимущества дополнительного приема пробиотиков на фоне стандартной антибиотикотерапии при бактериальном вагинозе и аэробном вагините

Недавно польские клиницисты завершили многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого было изучение влияния дополнительного перорального приема пробиотика, содержащего 3 штамма *Lactobacillus*, на частоту рецидивов бактериального вагиноза (БВ) и аэробного вагинита (АВ) у 578 пациенток в возрасте 18-50 лет, получавших стандартную терапию метронидазолом или специфическую антибиотикотерапию (в случае неэффективности метронидазола). В исследовании приняли участие пациентки частных гинекологических клиник Польши, которые имели в анамнезе рецидивирующий БВ/АВ и клиническую симптоматику на момент начала исследования. Они были рандомизированы в группу терапии метронидазолом в комбинации с пробиотиком (n=285) или в группу терапии метронидазолом с плацебо (n=293). Клиническое обследование пациенток с обязательным взятием вагинальных мазков проводилось ежемесячно во время каждого посещения клиники (общее количество визитов составило 5-6 раз). Пробиотик назначался по 1 капсуле 2 р/сут в течение 10 дней, а затем (в период последующего наблюдения) – по 1 капсуле 1 р/сут в течение еще 10 дней.

Первичными исходами в данном исследовании являлся клинический или микробиологический рецидив БВ/АВ и безопасность пробиотика, а вторичными – вагинальный pH, балльная оценка по шкале Нугента и количество лактобацилл в вагинальной микрофлоре. БВ/АВ был микробиологически подтвержден у 241 пациентки (пробиотик: n=118; плацебо: n=123), которые продолжили участие в исследовании. Исследование завершили 154 женщины (пробиотик: n=73; плацебо: n=81). Как показал анализ полученных результатов, включение пробиотика на основе *Lactobacillus* в схему лечения БВ/АВ на 51% (p<0,05) увеличивало время до наступления клинического рецидива БВ/АВ в сравнении с плацебо, при этом данный эффект был более выражен у пациенток с АВ. Дополнительное применение пробиотика также позволило снизить значение вагинального pH и поддерживать его на низком уровне, а также снизить показатель балльной оценки по шкале Нугента и увеличить количество лактобацилл во влагалище после стандартного лечения. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что пероральный прием пробиотика увеличивал период ремиссии у пациенток с БВ/АВ и улучшал клинические и микробиологические показатели.

P.V. Heczko et al., BMC Womens Health. 2015 Dec 3;15:115.

### Роль тестирования на ВПЧ и цитологического исследования после конизации шейки матки

Адекватное последующее наблюдение за женщинами, которым была выполнена конизация шейки матки по поводу цервикальных изменений высокой степени, имеет решающее значение в программах скрининга рака шейки матки (РШМ). Ученые из Дании провели проспективное когортное исследование, в ходе которого оценили роль тестирования на различные типы вируса папилломы человека (ВПЧ), только цитологического исследования и комбинированного тестирования в прогнозировании цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 степени и выше (CIN2+) после конизации шейки матки. Участие в нем приняли 667 пациенток. Во время первого визита после конизации у них брали цервикальные мазки для цитологического исследования и определяли наличие ВПЧ высокого риска. Затем за женщинами осуществлялось пассивное наблюдение в течение 2 лет.

Как показали полученные результаты, на момент первого визита после конизации (медиана времени – 3,4 мес) 20,4% пациенток были ВПЧ-положительными, а 17,2% – имели атипичные плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения или более тяжелые поражения (ASCUS+). Частота выявления CIN2+ через 2 года после конизации составляла 3,6%. Показатель чувствительности в плане обнаружения CIN2+ после конизации составлял 81% (95% ДИ 58,1-94,6) для положительного результата цитологического исследования (порог ASCUS+) и 95,2% (95% ДИ 76,2-99,9) для анализа на ВПЧ и комбинированного тестирования. Авторы исследования пришли к выводу, что тестирование на ВПЧ высокого риска через 3-4 мес после конизации является более чувствительным методом, чем цитологическое исследование с выявлением ASCUS+, для идентификации женщин с риском рецидива CIN2+ в течение 2 лет.

C.F. Gosvig et al., Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Apr;94(4):405-11.

Подготовила Елена Терещенко