



Тактика ведення пацієнток з вульвовагінальним кандидозом

Рекомендації Британської асоціації з питань сексуального здоров'я та ВІЛ 2019

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) – інфекційне запальне захворювання слизової оболонки статевих органів жінки, спричинене грибами роду *Candida*. За частотою поширення ВВК посідає друге місце серед інфекційних захворювань жіночих статевих органів після бактеріального вагінозу. Близько 75% жінок мали епізод ВВК принаймні один раз протягом життя. Пропонуємо до вашої уваги огляд рекомендацій Британської асоціації з питань сексуального здоров'я та ВІЛ 2019 р. щодо основних принципів ведення пацієнток з ВВК.

Нове у рекомендаціях 2019

Термінологія

Оновлені настанови стосуються загалом понять «гострого» та «рецидивуючого» ВВК, терміни «неускладнений» та «ускладнений» ВВК більше не використовують; нові поняття чіткіше відображають клінічний перебіг ВВК і визначають діагностичну та лікувальну тактики.

- Поняття ускладненого ВВК, при якому лікування однократним прийомом протигрибкових препаратів не завжди є ефективним, досі зустрічається в рекомендаціях у відповідних розділах.

Діагностика

- Мікроскопія – основний метод діагностики гострого ВВК; виділення культури вже не виступає основним лабораторним методом діагностики гострого ВВК.
- Культуральний метод рекомендований для діагностики рецидивуючого ВВК з визначенням специфічної чутливості до протигрибкових препаратів.
- Великий акцент зроблений на тому, що важливо не пропустити інші захворювання вульви при підозрі на рецидивуючий ВВК.
- При інтерпретації тесту на чутливість до протигрибкових лікарських засобів необхідно враховувати кислу реакцію рН піхви у порівнянні з нейтральним рН, при якому зазвичай проводять зазначений тест; активність азольних протигрибкових препаратів знижується у кислому середовищі, внаслідок чого

може мати місце клінічна резистентність, незважаючи на те що висіяна культура була мікробіологічно чутливою.

Лікування

- Слід уникати призначення пероральних азолів при підозрі на вагітність, під час вагітності та грудного вигодування.
- Кетоконазол більше не рекомендований для лікування ВВК.
- Неазольні препарати рекомендовано застосовувати для лікування ВВК, спричиненого резистентними до азолів штамми та *Candida non-albicans*.

Вступ і методологія

Мета

У даних рекомендаціях висвітлені методи діагностики, схеми лікування та основні принципи профілактики ВВК. Настави охоплюють лікування гострого та рецидивуючого ВВК.

Гострий ВВК

- Перший або одиночний ізольований епізод ВВК.
- У пацієнток зазвичай присутні клінічні ознаки та симптоми гострого вульвовагініту, а *Candida spp.* можна виявити за допомогою мікроскопічного та/або культурального методів дослідження.

Рецидивуючий ВВК

- Щонайменше чотири епізоди за 12 міс. Принаймні два з них мають бути підтверджені мікроскопічним або культуральним методом, один з них повинен мати позитивну культуру з помірним або вираженим ростом *Candida spp.*
- Пацієнток з рецидивуючим ВВК поділяють на дві групи залежно від реакції на терапію, що має значення для подальшої діагностики та лікування:
 - хороша або повна відповідь на терапію, без симптомний перебіг між епізодами *або*
 - погана або часткова відповідь на терапію зі збереженням симптомів між курсами лікування.

Етіологія

Збудниками ВВК є:

- *Candida albicans* в 80-89% випадків [1-3];

- інші види *Candida* або дріжджоподібних грибів, таких як *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* та *Saccharomyces cerevisiae*.

Фактори ризику

Як відомо, розвиток рецидивної форми ВВК у пацієнтки більшою мірою пов'язаний з наявністю у неї певних факторів ризику та меншою мірою з вірулентністю штамів або реінфікуванням статевих шляхів. Більшість випадків в основному спричинені *C. albicans* [15]. Зазвичай визначити ідентифікуючий фактор ризику не вдається, проте серед них можуть бути:

- персистенція *Candida spp.* (виявлена за допомогою ПЛР при негативному результаті культурального дослідження між епізодами) [16];
- погано контрольований цукровий діабет;
- імуносупресія;
- стани, пов'язані з ендогенним чи екзогенним підвищенням рівня естрогенів (включаючи вагітність, замісну гормональну терапію та можливо прийом комбінованих оральних контрацептивів) [17-20];
- нещодавня (до 3 міс перед епізодом ВВК) антибіотикотерапія, що спричиняє порушення флори піхви [17, 21, 22].

Клінічні особливості

Основні симптоми ВВК [35-39]:

- свербіж статевих органів;
- патологічні виділення з піхви.

До інших симптомів можна віднести [35, 38-40]:

- болісність або печіння в піхві;
- поверхневу диспареунію;
- циклічність симптомів.

Об'єктивні клінічні ознаки включають [35-40]:

- еритему;
- утворення тріщин;
- набряк;
- вагінальні виділення (що зазвичай не супроводжуються неприємним запахом) з сирнистою консистенцією, проте можуть бути нерясними або взагалі відсутніми;
- також можуть спостерігатись вторинні ушкодження та ексориації.

Диференційна діагностика (табл. 1, 2)

- У більшості жінок (за даними одного дослідження, більше половини самостійно діагностованих випадків [44]) з вищезазначеними симптомами було виявлено інші патологічні стани, такі як:
 - дерматит/екзема;

Таблиця. 1 Клінічні особливості та диференційна діагностика ВВК – симптоми

Симптом	ВВК	Склерозуючий лишай	Вульво-/вестибулодинія	Контактний дерматит/екзема	Простий хронічний лишай/хронічна екзема
Свербіж	Так	Так, значний	Ні	Так	Так
Болісність	Так, але не завжди; відчуття поколювання	Так, значна	Переважно відчуття печіння	Так	Можлива
Виділення	Так, як правило, без запаху, (сирнисті, але можуть бути нерясними або відсутніми (відсутність не виключає діагноз)	Ні	Ні	Можливі, але це екссудат із запаленої шкіри, а не справжні виділення	Ні
Поверхнева диспареунія	Можлива	Так (особливо якщо вульва анатомічно змінена)	Так, точковий біль при проникненні	Можлива	Можлива
Дизурія	Можлива	Можлива	Не завжди	Можлива	Не завжди
Набряк	Можливий	Ні	Ні	Можливий	Можливий (внаслідок ліхеніфікації – потовщення шкіри в результаті постійного роздрядування)
Відповідь на місцеві стероїдні препарати	Поліпшення/без змін/погіршення	Поліпшення, але потребує високих доз	Ні	Поліпшення	Поліпшення



Таблиця. 2 Клінічні особливості та диференційна діагностика ВБК – об'єктивні ознаки

Ознака	ВБК	Склерозуючий лишай	Вульводинія	Контактний дерматит	Простий хронічний лишай
Еритема	Так	Так, але зазвичай у поєднанні з іншими ознаками	Можлива	Так	Можлива
Тріщини	Можливі	Можливі	Ні	Можливі	Можливі
Виділення	Так, як правило, без запаху, сирнисті, але можуть бути нерясними або відсутніми (відсутність не виключає діагноз)	Ні**	Ні**	Можливі, але це ексудат із запаленої шкіри, а не справжні виділення	Ні**
Набряк	Можливий	Ні	Ні	Можливий	Можливий
Інші ознаки	Вторинні ушкодження	Блідість, атрофія, анатомічні зміни вульви, ділянки крововиливів, зчуження входу у піхву	Підвищена чутливість при доторкуванні ватною паличкою	Еритема, ексудат	Ліхеніфікації (потовщення шкіри як результат постійного роздряпування)
Екскоріації	Можливі	Можливі	Ні	Часто	Часто

** Окрім випадків поєднаної патології.

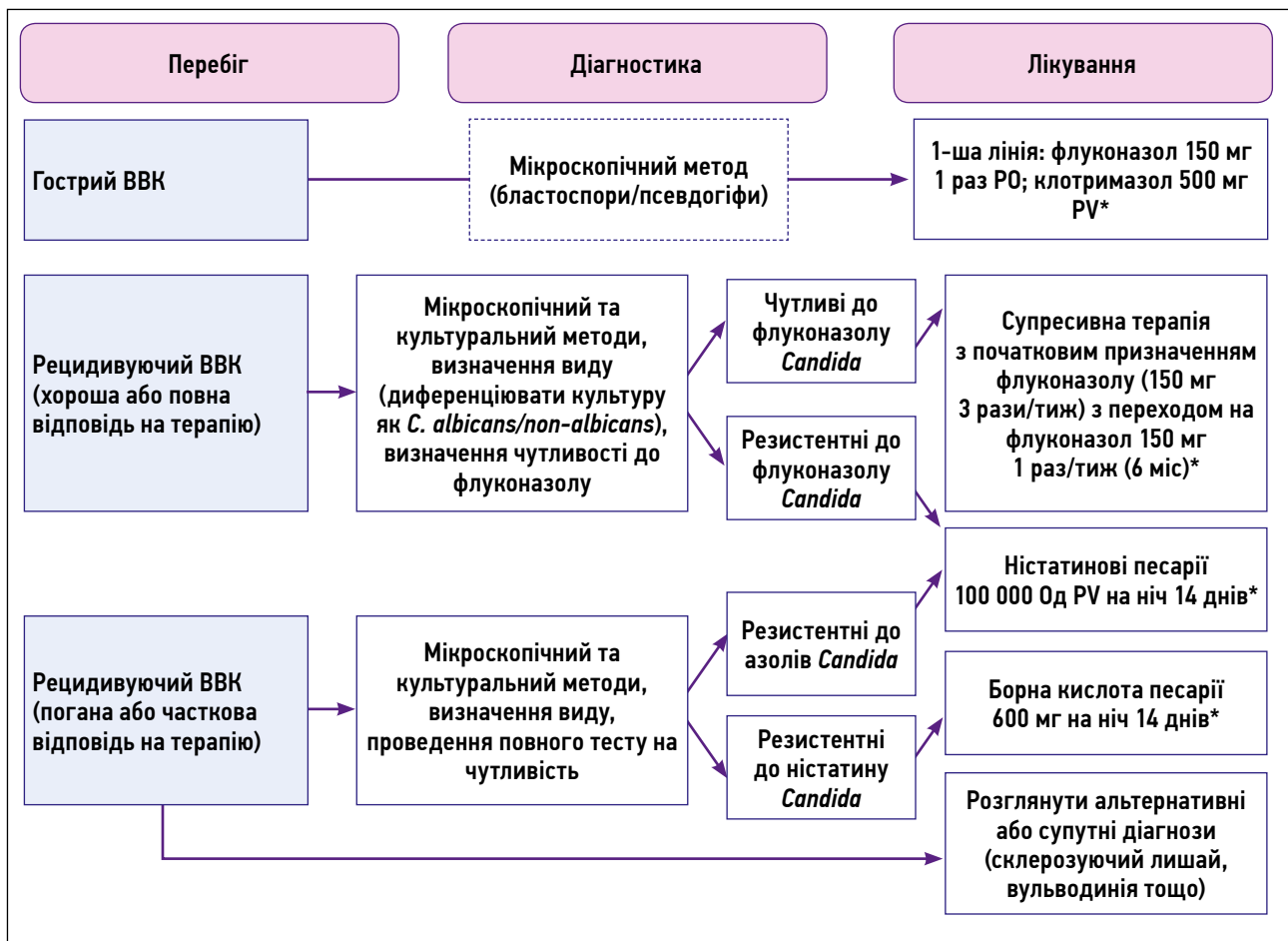
- склерозуючий лишай;
- інші інфекції (наприклад простий герпес, вагінальний трихомоніаз);
- вульводинія;
- аеробний вагініт;
- цитолітичний вагіноз.
- Превалювання певних симптомів та ознак (до того ж непатогномонічних) може більшою мірою свідчити про інші патології.
- У деяких жінок можливе поєднання ВБК з однією з вищеперерахованих патологій.
- Існує ймовірність того, що спровокована вестибулодинія пов'язана з ВБК, а у деяких осіб може бути ним викликана [45, 46].
- Аеробний вагініт слід розглядати у випадках, коли основною скаргою є гнійні виділення, що не супроводжуються неприємним запахом [47].
- Цитолітичний вагіноз може мати дуже схожу клінічну картину у вигляді сирнистих виділень та свербіж, але результати мікроскопічного та культурального досліджень будуть негативними [48, 49].
- До 20% жінок репродуктивного віку можуть бути безсимптомними носіями *Candida spp.* [50, 51]; ця категорія пацієнток не потребує лікування.

- Також можливо, що жінки з вульварними симптомами внаслідок інших патологій (наприклад екземи, склерозуючого лишая, вульводинії) можуть бути носіями *Candida*, що не обов'язково посилюватиме симптоми зазначених захворювань.

Діагностика

- ВБК — це клінічний діагноз, що ґрунтується на наявності типових клінічних проявів з лабораторним підтвердженням *Candida spp.* у мазку з піхви.
- Для підтвердження діагнозу гострого ВБК у жінок з типовими клінічними симптомами, що звернулися до спеціалізованих відділень надання допомоги хворим з інфекціями, що передаються статевим шляхом, необхідно провести рутинну мікроскопію [41, 52-57] (рівень доказовості та сила рекомендацій 1В) (схема).
- Діагноз рецидивуючого ВБК встановлюють за наявності чотирьох або більше симптомних епізодів захворювання протягом 12 міс; принаймні два з цих епізодів мають бути підтверджені мікроскопічним або культуральним методом, при цьому за результатами одного

Схема. Алгоритм діагностики та лікування ВВК



* Більш детально з описаними режимами та іншими схемами лікування можна ознайомитись у відповідних розділах.

із аналізів повинна ідентифікуватися позитивна культура *Candida spp.* з помірним або вираженим ростом (1С) [58-61].

Особливості клінічного обстеження залежно від перебігу ВВК

- Клінічне обстеження зовнішніх статевих органів у жінок із симптомами гострого ВВК рекомендоване для виключення альтернативних або супутніх вульвовагінальних патологій.
- Жінкам з клінікою рецидивуючого ВВК необхідно завжди проводити клінічне обстеження (1С) [62].
- Якщо клінічне обстеження неможливе або не є необхідним, то самостійний забір мазка з піхви для мікроскопічного та/або культурального дослідження є прийнятною альтернативою взяття мазка лікарем (1С) [63].
- Призначення емпіричного лікування гострого ВВК, діагноз якого встановлено на основі скарг пацієнтки, можливе при відсутності спеціалізованих умов для клінічного обстеження [64]; якщо симптоми захворювання не вдалося усунути або вони виникли повторно, слід виконати клінічне обстеження та мікробіологічне дослідження (як зазначено нижче) [62].

Мікроскопічний метод

- Необхідно брати високий мазок з піхви для мікроскопії зафарбованого за Грамом препарату та/або фазово-контрастної мікроскопії вологого препарату.
- Наявність бластоспор, псевдогіфів і нейтрофілів свідчить про інфекцію, спричинену штамми *Candida*.
- Наявність лише бластоспор і нейтрофілів може вказувати на інфекцію, спричинену *C. glabrata*.
- Наявність нейтрофілів у мазках з піхви є ознакою запального процесу, тобто наявності інфекційної патології, причиною якої може бути не лише *Candida*. Відсутність нейтрофілів за наявності *Candida* може свідчити на користь носійства.

Культуральний метод

Гострий ВВК

- Виділення грибової культури більше не вважається економічно вигідним доповненням до мікроскопічного методу дослідження. Також культуральний метод без мікроскопії не є надійним для діагностики гострого ВВК через неможливість віддиференціювати носійство від інфекції.



Рецидивуючий ВВК

- Після взяття мазка із заднього склепіння піхви виділення слід наносити безпосередньо на тверде середовище для росту грибів (середовище Сабуро). Перевага прямого нанесення полягає в тому, що такий метод дає можливість забезпечити певний рівень концентрації *Candida* у зразку.
- Якщо метод прямого посіву неможливий, як альтернативу можна використовувати збереження виділень в транспортному середовищі, що підходить для грибкових культур. Однак кількісна оцінка є ненадійною для зразків, що зберігаються в транспортному середовищі понад 12 год, через надмірний ріст.
- При рості грибів в ідеалі необхідно ідентифікувати їхню видову приналежність або принаймні диференціювати культуру як *C. albicans/non-albicans* [58-61] (1В), а також визначити їх чутливість до флуконазолу. У випадках рецидивуючого ВВК з поганою або частковою відповіддю на терапію слід провести повне дослідження на видоутворення та чутливість до протигрибкових препаратів.
- Змішана інфекція, викликана *C. albicans* та *non-albicans*, не є рідкістю, тому її слід мати на увазі під час проведення лабораторного дослідження [65].
- Дослідження самостійно зібраних мазків з піхви можна розглядати при рецидивуючому ВВК, якщо при аналізі первинних зразків, зібраних у клініці, отримано негативні результати [66, 67] (2С).
- У пацієток, які повідомляють про погану або часткову відповідь на протигрибкову терапію, призначену відповідно до визначеної чутливості, негативна грибкова культура після мікологічного лікування вказує на необхідність розглянути альтернативні або супутні захворювання з подібними клінічними ознаками (див. вище розділ «Диференційна діагностика»).

Інтерпретація тесту на чутливість до протигрибкових препаратів

- Важливо знати, що стандартний тест на чутливість *Candida spp.* до протигрибкових препаратів *in vitro* проводиться при рН 7,0, а активність більшості азольних лікарських засобів, особливо тих, що застосовуються проти *Candida non-albicans*, значно знижується в кислому середовищі [68, 69].
- При ВВК рН піхви зазвичай знаходиться в межах від 4 до 4,5, тому ізоляти з підвищеними МІК навряд чи відреагують на лікування азолами у стандартних дозах, незважаючи на те що всі вони визначені як чутливі до цих препаратів. Наприклад, *C. glabrata* має змінну первинну резистентність до азольних протигрибкових засобів, а їх гранична ефективність втрачається при рН 4,5.

- Якщо під час перевірки чутливості використовувався стандартний нейтральний рН, потрібно з обережністю інтерпретувати результати тесту, оскільки під час його проведення могли не використовувати **граничні концентрації** (1В).
- З практичної точки зору зазначене вище слід розглядати так: підтверджена резистентність до протигрибкового препарату вірогідно прогнозує погану клінічну відповідь, проте підтверджена чутливість *in vitro* не обов'язково виключає клінічну резистентність.

Менеджмент

Загальні поради для жінок із симптомами ВВК

Пацієнткам слід надати інформацію про важливість дотримання правил особистої гігієни:

- уникати використання місцевих подразників, таких як парфумоване мило або серветки;
- необхідно використовувати емолієнти для особистої гігієни замість мила, такі як зволожуючий або бар'єрний крем (жінці слід повідомити, що вони призначені виключно для зовнішнього використання).

Не слід уникати статевих контактів з точки зору можливості зараження, оскільки ВВК не відноситься до інфекцій, що передаються статевим шляхом. Жінки можуть за власним бажанням відмовитись від сексу, поки не відчують зниження інтенсивності симптомів, особливо за наявності утворення тріщин на шкірі.

Загальні поради при рецидивуючому ВВК

Слід ретельно зібрати анамнез у пацієток з рецидивуючим ВВК щодо їхнього щоденного гігієнічного режиму, адже це дає можливість виявити наявність потенційних місцевих подразників, на які жінка могла не звертати уваги, наприклад миття волосся під час прийняття ванни або надмірне очищення статевих органів (ступінь 2D). Жодні інші особливості гігієни статевих органів остаточно не пов'язані з рецидивуючим ВВК, проте у певної групи пацієток було виявлено деякі фактори, які можливо варто враховувати:

- носіння тісної білизни, виготовленої з недишаючої тканини (2С) [17, 73, 74];
- використання між менструаціями щоденних прокладок (2С) [74-77];
- спринцювання піхви (2С) [22, 74, 78, 79].

Спостереження і подальше ведення

Не рекомендується рутинно проводити додаткові обстеження пацієток з гострим ВВК без клінічних показань. При рецидивуючому ВВК слід розглянути проведення скринінгу на визначення нижче перерахованих станів:

- цукрового діабету (додатково провести загальний аналіз сечі, виміряти рівень глюкози в крові або HbA_{1c}) (2С);
- залізодефіцитної анемії (додатково провести розгорнутий аналіз крові або визначити рівень сироваткового феритину) (2С).

Таблиця. 3 Варіанти лікування ВВК

	Рекомендована схема		Альтернативна схема
Гострий ВВК	Невагітні жінки	Флуконазол 150 мг 1 раз РО (1В) Якщо пероральна терапія протипоказана: клотримазол 500 мг 1 раз PV (1В)	Клотримазол вагінальний крем (10%) 5 г 1 раз** (1В) Клотримазол 1 вагінальна табл. (песарій) 200 мг PV перед сном 3 дні** (1С) Еконазол 1 вагінальна табл. (песарій) 150 мг PV 1 раз або 150 мг PV** перед сном 3 дні** (1В) Фентиконазол 1 капс. 600 мг PV 1 раз або 200 мг PV перед сном 3 дні** (1В) Ітраконазол 200 мг РО 2 рази на день (1 день)* (1В) Міконазол 1 вагінальна табл. (песарій) 1200 мг PV 1 раз або 400 мг PV перед сном 3 дні** (1В) Міконазол вагінальний крем (2%) 5 г PV перед сном 7 днів** (1В)
	Важитні	Клотримазол 1 вагінальна табл. (песарій) 500 мг PV перед сном до 7 днів поспіль (1С)	Клотримазол вагінальний крем (10%) 5 г перед сном до 7 днів** (1С) Клотримазол 1 вагінальна табл. (песарій) 200 мг або 100 мг PV перед сном 7 днів** (1С) Еконазол 1 вагінальна табл. (песарій) 150 мг PV перед сном 7 днів** (1С) Міконазол 1 вагінальна табл. (песарій) 1200 мг або 400 мг PV перед сном 7 днів** (1С) Міконазол вагінальний крем (2%) 5 г PV перед сном 7 днів** (1С)
	NAC та резистентні до азолів види <i>Candida</i>	Ністатинові вагінальні таблетки (песарії) 100 000 Од PV перед сном протягом 14 днів (1В)	Борна кислота супозиторії вагінальні 600 мг перед сном протягом 14 днів* (1В) Амфотерицин В супозиторії вагінальні 50 мг перед сном протягом 14 днів (2С) Флуцитозин крем 5 г або 1 вагінальна табл. (песарій) 1 г з амфотерицином або ністатином PV перед сном протягом 14 днів (2С)
Рецидивуючий ВВК	Невагітні жінки	Початкова терапія: флуконазол 150 мг РО кожні 72 год x 3 дози* (1А) Підтримуюча терапія: флуконазол 150 мг РО 1 раз на тиждень протягом 6 міс* (1А)	Початкова терапія: місцева терапія імідазолом може бути продовжена до 10-14 днів відповідно до клінічної відповіді (2С). Підтримуюча терапія протягом 6 міс: клотримазол 1 вагінальна табл. (песарій) 500 мг PV 1 раз на тиждень (1В) або ітраконазол 50-100 мг РО щодня* (2С)
	Важитні	Індукція: місцева терапія імідазолом може бути продовжена до 10-14 днів відповідно до клінічної відповіді (2С) Підтримуюча терапія: клотримазол песарій 500 мг PV щотижня (1С)	
	NAC та резистентні до азолів види <i>Candida</i>	Ністатинові вагінальні таблетки (песарії) 100000 Од PV перед сном протягом 14 днів на місяць протягом 6 міс (2С)	Можна розглядати альтернативні схеми в режимі 14 днів на місяць протягом 6 міс (2Д)
Тяжка форма ВВК		Флуконазол 150 мг РО в 1-й та 4-й день (1В)	Клотримазол 1 вагінальна табл. (песарій) 500 мг PV в 1-й та 4-й день (1В). Міконазолу нітрат 1 вагінальна капс. 1200 мг в 1-й та 4-й день (1В)
Годування грудьми	Зазначені вище рекомендовані схеми лікування гострого та рецидивуючого ВВК у невагітних жінок з використанням місцевих імідазолів		

РО – *per os*; PV – *per vaginum*; NAC – *C. non-albicans*.

* Пероральної терапії слід уникати під час вагітності, за підозри на вагітність та при грудному вигодовуванні (1В).

** Креми та вагінальні таблетки (песарії) можуть пошкоджувати латексні вироби (презервативи та контрацептивні діафрагми).



Обстеження для виявлення дефіциту манозозв'язуючого лектину може розглядатися за наявності додаткових клінічних показань (наприклад рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів або отиту, аутоімунних станів в анамнезі) (2B) [82].

Лікування

Гострий ВВК

Рекомендована схема:

- флуконазол* 1 капс. 150 мг однократно перорально (1B).

Рекомендована схема для місцевого застосування (якщо пероральна терапія протипоказана):

- клотримазол 1 вагінальна табл. (песарій) 500 мг однократно інтравагінально** (1B).

Альтернативні схеми:

- клотримазол вагінальний крем (10%) 5 г однократно інтравагінально** (1B);
- клотримазол 1 вагінальна табл. (песарій) 200 мг інтравагінально перед сном протягом 3 днів поспіль** (1C);
- еконазол 1 вагінальна табл. (песарій) 150 мг інтравагінально однократно або 150 мг інтравагінально перед сном протягом 3 днів поспіль** (1B);
- фентиконазол 1 капс. 600 мг інтравагінально однократно або 200 мг інтравагінально перед сном протягом 3 днів поспіль** (1B);
- ітраконазол 200 мг перорально двічі на день протягом 1 дня* (1B);
- міконазол 1 капс. 1200 мг інтравагінально однократно або 400 мг інтравагінально перед сном протягом 3 днів поспіль** (1B);
- міконазол вагінальний крем (2%) 5 г інтравагінально перед сном протягом 7 днів поспіль** (1B).

Вибір схеми лікування

Опубліковані за останні 10 років результати досліджень та дані, що стосуються лікування гострого ВВК, підтримують схему терапії, рекомендовану в настановах 2007 р. (табл. 3).

- Усі інтравагінальні імідазоли та пероральні азоли мають понад 80% клінічної та мікологічної ефективності в лікуванні гострого ВВК (1B) [83, 84].
- Інтравагінальні імідазоли та пероральні азоли мають однакову ефективність і переносимість при лікуванні гострого ВВК без різниці в результатах лікування (1B) [84-87].
- Рекомендовані та альтернативні схеми, зазначені в оновлених настановах, були розроблені на основі відмінностей за вартістю і зручністю дозування (вартість лікування флуконазолом 150 мг однократно перорально в 7-30 разів є нижчою за всі інші перераховані схеми; поточні ціни у Великій Британії на лютий 2019).
- В одному рандомізованому клінічному дослідженні було зазначено, що однократний пероральний прийом флуконазолу може бути більш ефективним, ніж тривале застосування

клотримазолу дозою 200 мг (протягом 6 днів) інтравагінально при клінічному одужанні через 7 днів (1C) [85].

Особливості застосування

- *Пероральної терапії слід уникати під час підозри на вагітність, вагітності та грудного вигодування (1B) [51, 73, 84]. У такому разі безпечною та ефективною альтернативою є місцеві імідазоли (див. нижче розділ «Вагітність та грудне вигодовування») [88, 89].
- *Препарати для інтравагінального та місцевого лікування можуть пошкоджувати латексні вироби (презервативи та контрацептивні діафрагми) та призводити до непланованої вагітності [85]; жінок слід належним чином проконсультувати щодо цього ризику.
- Оскільки під час місцево застосовуваних імідазолів відбувається мінімальне їх всмоктування через вульвовагінальну слизову оболонку, вони мають обмежений ризик розвитку системних побічних ефектів.
- Побічним ефектом місцевої терапії може бути подразнення вульвовагінальної слизової. Це слід запідозрити при погіршенні або персистенції симптомів.
- При зборі анамнезу важливо уточнити, які лікарські засоби наразі приймає жінка, адже пероральний флуконазол та інші азоли можуть взаємодіяти з іншими препаратами. Зазвичай взаємодія виникає не при прийомі однієї дози, а у разі багаторазового застосування флуконазолу:
- флуконазол є помірним інгібітором ізоензиму 2C9 цитохрому P₄₅₀ (CYP) та помірним інгібітором CYP3A4;
- ензимний інгібіторний ефект флуконазолу зберігається протягом 4-5 днів після його відміни, що пов'язано з тривалим періодом напіввиведення діючої речовини;
- застосування деяких азолів, включаючи флуконазол, пов'язують з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі;
- слід індивідуально підходити до призначення двох або більше препаратів, що викликають подовження інтервалу QT, та оцінювати додаткові фактори ризику, такі як вік, жіноча стать, серцево-судинні захворювання та деякі порушення обміну речовин (особливо гіпокаліємія), які сприяють даному патологічному стану;
- лікарські засоби, що подовжують інтервал QT і метаболізуються через цитохром P₄₅₀ (CYP) 3A4, такі як цизаприд, астемізол, пімозид, хінідин та еритроміцин, протипоказані пацієнтам, які отримують флуконазол.

Тяжка форма ВВК

Рекомендована схема:

- флуконазол 1 капс. 150 мг перорально в 1-й та 4-й день (1B).

Альтернативні схеми:

- клотримазол 1 вагінальна табл. (песарій) 500 мг інтравагінально в 1-й та 4-й день (1B);
- міконазол 1 вагінальна капс. 1200 мг в 1-й та 4-й день (1B).

Пацієнткам з тяжкою формою ВВК (зі значною еритемою та набряком вульви, тріщинами, рясними виділеннями) [90] незалежно від наявності в анамнезі випадків рецидивів флуконазол 150 мг слід призначити повторно через три дні з огляду на покращення клінічної відповіді на лікування, проте це не впливає на ризик і частоту виникнення рецидиву (1B) [91]. Немає більшої користі від 7-денного курсу місцевого лікування у порівнянні з прийомом разової пероральної дози флуконазолу [92]. Якщо пероральна терапія протипоказана, більш раціональним буде повторне застосування вагінальних таблеток (песаріїв) однократно через 3 дні. Було доведено, що у пацієнток з тяжкою формою ВВК призначення двох доз клотримазолу 500 мг у формі вагінальних таблеток або міконазолу нітрату 1200 мг у формі вагінальних супозиторіїв було таким же ефективними, як і пероральний прийом двох доз флуконазолу 150 мг (1B) [93, 94]. Проте рекомендованою схемою є саме призначення флуконазолу через значну різницю у вартості.

Низькоактивні кортикостероїдні креми рекомендовані деякими фахівцями для швидшого полегшення симптомів у поєднанні з адекватною протигрибковою терапією (2D) [95].

Рецидивуючий ВВК

Рекомендована схема:

- початкова терапія: флуконазол 150 мг перорально кожні 72 год x 3 дози* (1A);
- підтримуюча терапія: флуконазол 150 мг перорально 1 раз на тиждень протягом 6 міс* (1A).

Альтернативні схеми:

- початкова терапія: місцева терапія імідазолом може бути продовжена до 7-14 днів відповідно до клінічної відповіді (2C).
- Підтримуюча терапія протягом 6 міс:
- клотримазол 1 вагінальна табл. (песарій) 500 мг інтравагінально 1 раз на тиждень (1B);
- ітраконазол 50-100 мг перорально щодня* (2C).

*Слід уникати призначення пероральної терапії під час вагітності, за підозри на вагітність та при грудному вигодовуванні (1B) [51, 73, 84].

Вибір схеми лікування

Основний принцип лікування передбачає призначення початкової терапії для забезпечення клінічної ремісії з наступним переходом на підтримуючий режим.

- Схема: флуконазол 150 мг кожні 72 год x 3 дози з наступним призначенням 150 мг щотижня протягом 6 міс добре переноситься та має належну ефективність з досягненням клінічної ремісії у 82-90% випадків, що було доведено в двох рандомізованих контрольованих дослідженнях (1A) [96].

- Терапія флуконазолом супроводжувалась зниженням частоти рецидивів ВВК у 88% випадків одразу після припинення лікування, у 64% — через 3 міс і у 61% — через 6 міс після його закінчення [96].
- Якщо пероральна терапія протипоказана, як альтернативу можна призначити клотримазол 500 мг інтравагінально щотижня (1B).
- Немає доказів щодо переваги застосування ітраконазолу над флуконазолом, поширеною є перехресна мікробіологічна резистентність, тому призначення ітраконазолу у флуконазол-резистентних випадках є неефективним.
- Наявні дані не підтверджують ефективність застосування низькодозових тривалих режимів лікування, таких як призначення флуконазолу 50 мг 1 раз на добу протягом 14-28 днів при рецидивуючому ВВК, проте зазначено, що даний режим має потенційний ризик розвитку протигрибкової резистентності [98].
- Існує низький ризик розвитку ідіосинкратичного медикаментозно-індукованого гепатиту, індукованого пероральними азолами, хоча застосування флуконазолу рідше асоціюється з гепатотоксичністю, ніж ітраконазолу.
- Пероральний прийом кетоконазолу більше не рекомендований для лікування грибкових інфекцій через високий ризик виникнення гепатотоксичності, що переважає потенційну користь [99].

Тривалість лікування

Не проводилось досліджень щодо оптимальної тривалості супресивної терапії, в більшості досліджень призначали лікування протягом 6 міс як стандарт:

- Якщо рецидиви після проведеного курсу лікування нечасті, кожен епізод слід лікувати незалежно.
- При повторному виникненні рецидивуючого ВВК рекомендовано повторно призначити початковий та підтримуючий режими терапії (2C).
- Під час проведення одного дослідження було досягнуто клінічної ремісії у 90% жінок при 6-місячній та у 77% — при 12-місячній терапії з використанням індивідуалізованої схеми призначення флуконазолу з поступовим зниженням його дози [100]. Однак незрозуміло, якою є ефективність даної стратегії порівняно зі стандартною 6-місячною схемою. Необхідно провести додаткові дослідження для порівняння цих режимів і надання рекомендацій щодо призначення схем з поступовим зниженням дози препарату.

ВВК, викликаний *Candida non-albicans*

та резистентними до азолів штамами *Candida*

Рекомендована схема:

- ністатинові вагінальні таблетки (песарії) 100 000 Од інтравагінально перед сном протягом 12-14 днів поспіль (1B).



Альтернативні схеми:

- борна кислота супозиторії вагінальні 600 мг 1 раз на день протягом 14 днів* (1B);
- амфотерицин В супозиторії вагінальні 50 мг 1 раз на день протягом 14 днів (2C);
- флуцитозин крем 5 г або вагінальні таблетки (песарії) 1 г інтравагінально з амфотерицином або ністатином щодня протягом 14 днів (2C).

*Слід уникати застосування під час вагітності або за підозри на вагітність.

Рецидивуючий ВВК, спричинений штамми *Candida*, резистентними до азолів

- Ністатинові вагінальні таблетки (песарії) 100 000 Од інтравагінально перед сном 14 днів на місяць протягом 6 міс (2C).
- Можна розглядати альтернативні схеми в режимі 14 днів на місяць протягом 6 міс (2D).

Чутливість до протигрибкових препаратів:

- *Candida albicans*, як правило, чутлива до всіх протигрибкових препаратів, що мають вплив на дріжджеподібні гриби, хоча інколи може розвиватися резистентність у разі тривалих або повторних курсів лікування азолами; резистентність до препаратів інших груп буває дуже рідко.
- Найбільш поширеними видами *Candida non-albicans*, що викликають вульвовагініт, є *Candida glabrata* та *Candida krusei*:
- спостерігаються випадки як моноінфекції, так і змішаної з *C. albicans*;
- більшість вагінальних штамів *C. glabrata* виявляються сприйнятливими до азолів [102], проте мають підвищені МІК і, як наслідок, погану клінічну реакцію на лікування стандартними дозами;
- *C. krusei* є стійкою до флуконазолу [103].
- Деякі види *Candida non-albicans*, такі як *Candida guilliermondii* та *Candida parapsilosis*, зазвичай сприйнятливі до азолів, тому спостерігається хороша клінічна відповідь на лікування цими препаратами.
- Для інфекцій, спричинених резистентними до азолів видами *Candida*, рекомендовані більш тривалі курси терапії неазолами, хоча немає даних про оптимальну тривалість лікування; пропонується 14 днів.
- Для ізолятів з підвищеними МІК, але все ж сприйнятливих, може бути ефективним застосування більш високих доз та збільшена кратність прийому флуконазолу (200-300 мг кожні 48 год протягом 7 днів), але слід уникати призначення повторних курсів, щоб запобігти подальшому розвитку резистентності.

Лікування

- Препарати ністатину добре переносяться і мають 70-90% ефективність у лікуванні гострого ВВК [51, 104]. Вони є єдиною ліцензованою альтернативою терапії азолами.

- Вагінальні супозиторії борної кислоти 600 мг щодня протягом 14 днів є безпечною та ефективною альтернативою (1B) [102, 105, 106]. Якщо відмічається подразнення слизової оболонки, дозу можна знизити до 300 мг (можливі додаткові витрати, оскільки форму з вказаним дозуванням необхідно спеціально виготовити) [107]. Також можливий тератогенний вплив борної кислоти, тому не слід її призначати жінкам, які планують зачаття або під час вагітності [108].
- Вагінальні супозиторії амфотерицину В по 50 мг 1 раз на день протягом 14 днів мають ефективність у 70% випадків (2C) [109].
- Інтравагінальний флуцитозин разом з амфотерицином або ністатином для зниження ризику виникнення резистентності (для яких існує низький генетичний бар'єр) також можна застосовувати протягом 14 днів (2C) [8, 102, 110].
- Не проводилось досліджень, в яких було порівняно ефективність та переносимість вищевказаних препаратів. Для досягнення кращого результату при зниженій чутливості можливе підвищення дози або комбінація місцевих та системних лікарських засобів.
- Препарати для інтравагінального та місцевого лікування можуть пошкоджувати латексні вироби (презервативи та контрацептивні діафрагми) та призводити до непланованої вагітності [85]; жінок слід належним чином проконсультувати щодо цього ризику.

Рецидивуючий ВВК, спричинений резистентними до азолів видами *Candida*

У пацієток з рецидивуючим ВВК, спричиненим резистентними до флуконазолу видами *Candida*, застосування ністатинових песаріїв протягом 14 днів на місяць упродовж 6 міс виявилось ефективним. Дана категорія пацієток вірогідніше досягала мікологічного одужання, ніж у разі лікування флуконазолом (2C) [111]. Немає доказів для альтернативних схем лікування, проте було б доречним розглянути можливість екстраполяції запропонованої схеми 14 днів на місяць протягом 6 міс як альтернативні варіанти (2D).

Вагітність та грудне вигодовування

Рекомендована схема (гострий ВВК під час вагітності):

- клотримазол вагінальні таблетки (песарії) 500 мг інтравагінально перед сном до 7 днів поспіль* (1C).

Альтернативні схеми (гострий ВВК під час вагітності):

- клотримазол вагінальний крем (10%) 5 г інтравагінально перед сном до 7 діб поспіль* (1C);
- клотримазол вагінальні таблетки (песарії) 200 мг інтравагінально перед сном до 7 днів поспіль (1C);

- еконазол вагінальні таблетки (песарії) 150 мг інтравагінально перед сном до 7 днів поспіль (1С);
- міконазол капсула 1200 мг* або 400 мг інтравагінально перед сном до 7 днів поспіль (1С);
- міконазол вагінальний крем (2%) 5 г інтравагінально перед сном до 7 днів поспіль (1С).

Рекомендована схема (рецидивуючий ВВК під час вагітності):

- початкове лікування: місцева терапія імідазолом може бути продовжена до 7–14 днів відповідно до клінічної відповіді (2С);
- підтримуюча терапія: клотримазол вагінальні таблетки (песарії) 500 мг інтравагінально щотижня (1С).

Рекомендована схема (гострий та рецидивуючий ВВК під час грудного вигодовування):

- схеми лікування з використанням місцевих імідазолів повинні відповідати зазначеним вище рекомендаціям для невагітних жінок з гострим та рецидивуючим ВВК.

Публікується зі скороченнями за матеріалами:
C. Saxon et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis (2019)// <https://www.bashh.org/guidelines>

Реферативний огляд підготувала Марія Грицуля

ДАЙДЖЕСТ

Коронавирус влияет на плаценту

Коронавирус SARS-CoV-2 может повреждать плаценту. Это показало новое исследование, опубликованное в American Journal of Clinical Pathology. При этом патология плаценты, связанная с COVID-19, может никак не влиять на будущих детей, но, как полагают авторы, — это не повод расслабляться. Описанные учеными патологии плаценты никак не отразились на здоровье детей, которые родились у участниц исследования. Но авторы предупреждают, что такие повреждения потенциально могут нарушать течение беременности.

Многие вирусы и бактерии не способны проходить через плаценту, в то время как в подавляющем большинстве известных случаев вирус не передавался от матери ребенку.

Ученые исследовали плаценты 16 женщин, больных COVID-19, сразу после родов. Они обнаружили, что инфекция может играть роль в нарушении кровотока между матерью и плодом. Авторы исследования не исключают, что это может оказаться причиной осложнений, о которых должны знать медработники, ведущие беременность.

«Я не хочу делать поспешных выводов из небольшого исследования, но эти предварительные данные свидетельствуют в пользу того, что

COVID-19 может приводить к изменениям в плаценте, которые имеют важное значение для здоровья при беременности», — отмечает Эмили Миллер, доцент Северо-Западного университета (Эванстон, штат Иллинойс, США), соавтор исследования.

Также ученые обнаружили в плаценте при COVID-19 аномальные кровеносные сосуды (мальперфузию) и межворсинчатые тромбы. Мальперфузия обычно встречается у лиц с повышенным артериальным давлением и преэклампсией. Но в этом исследовании только у одной женщины наблюдалось осложнение течения беременности.

По словам Эмили Миллер: «Дети были здоровыми, доношенными, совершенно нормальными. Но наши данные показывают, что многие сосуды были затромбированы и многие плаценты оказались меньше, чем должны были быть. Плацента — орган с большим запасом прочности. Даже когда только половина этого органа работает, ребенок может оказаться полностью в порядке. В то же время для большинства детей это не несет опасности, осложнения могут возникнуть в отдельных случаях».

По материалам: <https://medportal.ru>