

Данькова И.В., Чистякова Г.Н., Пестряева Л.А., Ремизова И.И.

Оценка эффективности интравагинального препарата, содержащего культуру лактобацилл при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, гинекологическое отделение, г. Екатеринбург

Dankova I.V., Remizova I.A., Chistyakova G.N. Pesrtryaeva L.A.

Efficacy evaluation of the intravaginal preparation containing lactobacilli culture in the case of recurrent vulvovaginal candidiasis

Резюме

С целью определения эффективности профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза препаратами лактобацилл в рамках многоцентрового международного исследования в ФГБУ «НИИ ОММ» наблюдалось 30 пациенток. После проведения антимикотической терапии сертаконазолом, пациентки основной группы (15 женщин) получали интравагинально препарат лактобацилл «Лактожиналь» в течение 21 дня; пациентки группы сравнения не получали пробиотик. Период динамического наблюдения за пациентками составил 5 месяцев, во время которого проводилась регистрация обострений (репортированных и лабораторно подтвержденных). Представленные результаты демонстрируют эффективность использования комплексной терапии сертаконазолом (Залаин) с последующим применением препарата Лактожиналь в течение 21 дня с целью профилактики рецидива вульвовагинального кандидоза по сравнению с монотерапией препаратами сертаконазола.

Ключевые слова: пробиотик, рецидив, вульвовагинальный кандидоз

Summary

To determine the effectiveness of the recurrence vulvovaginal candidiasis prevention by lactobacilli drugs within a multicenter international study at Mother and Child Care Research Institute in Russian Public Health Ministry, follow-up of 30 patients be carried out. After antimycotic therapy using a Sertaconazole, female patient from main group (15 women) received intravaginal lactobacillus preparation "Lactoginal" within 21 days; a comparison group of patients did not receive the probiotic. The period of dynamic observation up of patients was 5 months, during which carried out registration of exacerbations (reported and laboratory-confirmed). These results demonstrate the effectiveness of combined therapy using Sertaconazole (Zalain) followed by the application Lactoginal within 21 days to prevent recurrence of vulvovaginal candidiasis compared to monotherapy with Sertaconazole.

Key words: probiotic, relapse, vulvovaginal candidiasis

Введение

Более 75% женщин репродуктивного возраста переносят один эпизод неосложненного (острого) вульвовагинального кандидоза (ВВК), 40–45% отмечают два и более рецидивов заболевания, рецидивирующее течение ВВК встречается у 10–15% пациенток. Частота ВВК у больных с эндокринопатиями составляет 30%, у беременных женщин – 30–35%, у ВИЧ-инфицированных – до 40% случаев [1, 2].

Доказано, что 10–20% здоровых женщин являются бессимптомными носителями грибов рода *Candida*, а бессимптомное носительство у беременных женщин достигает 40%. На долю острого неосложненного процесса

приходится до 90% случаев, на долю рецидивирующего вульвовагинального кандидоза до 10% [1, 2, 3, 4].

В настоящее время большинство специалистов придерживается мнения о том, что многократное назначение имидазолов, в частности флуконазола в дозе 150 мг внутрь еженедельно в течение не менее 6 месяцев, позволяет предотвратить развитие рецидивов ВВК. Однако частое применение противогрибковых препаратов ведет к развитию резистентности штаммов *Candida* к терапии [5, 6, 7, 8]. Тем не менее, результаты доклинических и ряда сравнительных клинических исследований свидетельствуют о том, что отдельные штаммы лактобактерий, в том числе *L. casei rhamnosus Doderleini* способны пода-

влять адгезию *Candida albicans* к вагинальному эпителию и/или пролиферацию *Candida albicans* [6,7,8,9,10].

Результаты, полученные в доклинических и в ходе интервенционных клинических исследований, свидетельствуют о том, что бактерии *L. casei rhamnosus* способны предотвращать возникновение рецидивов и могут применяться в качестве профилактики возникновения рецидивов ВВК [8,11,12].

Цель исследования: оценить эффективность препарата, содержащего культуру *L. casei rhamnosus Doderleini* («Лактожиналь»), в отношении профилактики рецидивов при вульвовагинальном кандидозе на фоне приема препарата «Лактожиналь» и в течение последующих 5 месяцев наблюдения после окончания курса терапии, а также получить данные о количестве рецидивов ВВК у участниц исследования как репортированных, так и лабораторно подтвержденных, получить данные о безопасности, переносимости при вагинальном использовании препарата, содержащего культуру *L. casei rhamnosus Doderleini*.

Материалы и методы

В рамках международного (Россия, Украина) многоцентрового, открытого, сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Лактожиналь, капсулы вагинальные, для профилактики обострений вагинального кандидоза планировалось включить 160 пациенток с рецидивирующим процессом, после курса местной терапии антимикотиком сертаконазолом (залаин). В ФГБУ «НИИ ОММ» в 2015 году в исследование включено 30 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с рецидивирующей инфекцией, обусловленной *Candida albicans*, подтвержденной данными микроскопического и микробиологического исследования, подразделенных на две группы в зависимости от способа лечения; основную группу составили 15 пациенток, принимавших после терапии сертаконазолом («Залаин») препарат «Лактожиналь», группу сравнения – 15 женщин только с монотерапией антимикотиком (препарат «Залаин»).

Исследование состояло из трех этапов. На первом этапе – интенсивная фаза – всем пациенткам с обострением рецидивов ВВК проводилась терапия препаратом сертаконазола («Залаин») (суппозиторий вагинальный 300 мг) вагинально однократно на ночь перед сном в сочетании с ежедневным использованием препарата «Залаин» (крем для наружного применения 2%) для обработки кожи в области вульвы 2 раза в день в течение 8 дней. Второй этап – интенсивная фаза – начинался через 9-15 дней с момента включения в исследование, фаза терапии исследуемым препаратом «Лактожиналь» (по одной вагинальной капсуле ежедневно в течение 21 дня). Третий этап – наблюдение 5 месяцев с момента окончания терапии препаратом лактобактерий. Критерием включения в исследование служило наличие клинически и лабораторно подтвержденного обострения хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВВК): наличие не менее 4-х эпизодов обострения за календарный год, включая текущее обострение; лабораторное подтверждение хотя бы одного эпизода ВВК в течение

последних двух лет. Из исследования исключались пациентки с выявленными на первом визите *S.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, *M.genitalium*. Критериями эффективности и безопасности терапии пробиотиком служили: время до рецидива ВВК (дни), а так же частота клинических и лабораторно подтвержденных обострений кандидоза, частота нежелательных явлений, количество клинических обострений, не подтвержденных лабораторным исследованием; общее количество обострений ВВК в течение всего исследования.

Для статистической обработки результатов исследования были использованы стандартные методы дескриптивной статистики, представленные как средние величины и стандартные отклонения (для нормально распределенных величин) или медианы и процентиля (для распределений, отличающихся от нормального). Количественные данные были суммированы с использованием средней, стандартного отклонения, медианы, минимальных и максимальных величин. Качественные данные суммированы по частоте и проценту. При сравнении данных в группах применялся двухвыборочный тест Стьюдента для нормально распределенных величин и тест Манна-Уитни при отклонении от нормального распределения. Все статистические тесты являлись двусторонними при уровне значимости (p) 0,05.

Сравнение частотных показателей проводилось с помощью точного критерия Фишера или хи-квадрат критерия (в зависимости от применимости критерия), непрерывных показателей – с использованием дисперсионной модели ANOVA.

Первичная конечная точка оценивалась путем расчета абсолютного риска в сравнении с популяционным показателем, взятым из литературных данных. Представлены 95% доверительные интервалы для относительного риска и выявленного снижения относительного риска.

Оценка безопасности включала определение общего количества, частоты и тяжести нежелательных явлений (НЯ).

Результаты и обсуждение

В 2015-2016 гг в ФГБУ «НИИ ОММ» в исследовании приняли участие 30 пациенток. Медиана возраста пациенток основной группы (Лактожиналь) 31 год (27,0-36,0) в группе сравнения 31 год (26,0-36,0); медиана роста в основной группе 166,5 см (164-170), в группе сравнения 165 см (163-170); медиана веса в основной группе 60 кг (55,0-64,2), в группе сравнения 60 кг (55-65) с индексом массы тела в основной группе медиана 21,7 (19,7-22,7) в группе сравнения индекс массы тела медиана 22 (19,9-24,1). Все пациентки имели обострения ВВК в течение предшествующего года: медиана количества обострений за год в обеих группах, включая текущее 5 (4,0-5,0).

Длительность начала обострения до момента включения в исследование у пациенток группы Лактожиналь составляла 23,9±14,58 дней, у пациенток группы сравнения 22,3±11,50 дней. После проведения антимикотической терапии препаратами сертаконазола (вагинальный суппозиторий 300 мг, однократно), 2% крем в течение 8

дней 2 раза в день, пациентки основной группы получали препарат лактобацилл (Лактожиналь) вагинально, ежедневно в течение 21 дня.

После 20 недель наблюдения клинических проявлений рецидива ВВК у пациенток обеих групп не отмечалось, однако при контрольном микроскопическом исследовании у 3-х пациенток (20%) группы сравнения выявлены грибы рода *Candida*, что было расценено как рецидив.

Время до обострения вульвовагинального кандидоза после терапии сертраконазолом составило $137,4 \pm 4,41$ дней в группе сравнения. В группе сравнения относительный риск рецидива ВВК составил 0,20 (95% ДИ 0,07 – 0,37).

Снижение риска рецидива ВВК составила в основной группе – 0,20 (95% ДИ -0,47 – -0,06). Отношение шансов 0,4458 (95% ДИ 0,1989 – 0,9992).

Нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было.

Наличия нерепортированных СНЯ/НЯ (кроме обострения кандидоза) не зарегистрировано, как и нежелательных изменений в сопутствующей терапии у пациенток обеих групп.

Заключение

На основании полученных данных можно сделать вывод о снижении риска рецидива вульвовагинального кандидоза при комплексной терапии сертраконазолом (Залаин) с последующим применением препарата Лактожи-

наль (*L.casei rhamnosus Doderleini*) в течение 21 дня по сравнению с монотерапией препаратами сертраконазола.

Таким образом, препарат Лактожиналь (лиофилизированная культура лактобактерий *L.casei rhamnosus Doderleini* (не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных лактобактерий), капсулы для вагинального применения, имеет благоприятный профиль эффективности и безопасности. Представленные результаты демонстрируют эффективность использования комплексной терапии сертраконазолом (Залаин) с последующим применением препарата Лактожиналь в течение 21 дня с целью профилактики рецидива вульвовагинального кандидоза по сравнению с монотерапией препаратами сертраконазола. ■

Данькова Ирина Владимировна, старший научный сотрудник гинекологического отдела ФГБУ НИИ ОММ Минздрава России, г. Екатеринбург; Чистякова Гузель Нуховна, д.м.н., профессор, руководитель научного отдела иммунологии и клинической микробиологии ФГБУ НИИ ОММ Минздрава России, г. Екатеринбург; Пестряева Людмила Анатольевна, к.б.н., руководитель научного отдела биохимических методов исследования ФГБУ НИИ ОММ Минздрава России, г. Екатеринбург; Ремизова Ирина Ивановна, к.б.н., старший научный сотрудник научного отдела иммунологии и клинической микробиологии ФГБУ НИИ ОММ Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Данькова Ирина Владимировна, 620028, г. Екатеринбург, Репина, 1, тел.(343)3710878, e-mail: ivdankova@gmail.com

Литература:

1. Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS. European IUSTI European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. 2011 *Int J STD AIDS*. 2011; 22(8):421-9.
2. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения. // *Фарматека*. – 2005. – № 15 (110). – С.38–43.
3. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2011;53 Suppl 3:S59-63.
4. Sobel JD. Management of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Drugs* 2003; 63:1059-66.
5. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus GR-1* and *Lactobacillus reuteri RC-14*. *Lett Appl Microbiol* 2009; 48: 269-74.
6. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58(2): 266-72.
7. Coudeyras S, Jugie G, Vermerie M, Forestier C. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis and vaginitis-associated pathogens. 2008. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*.
8. Kern A.M., Bohbot J.M., Cardot J.M. Traitement préventif de la candidose vulvovaginale récidivante par probiotique vaginal: résultats de l'étude observationnelle Candiflore. *La Lettre du Gynécologue* 2012; 370: 34-7.
9. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Исследование *In Vitro* роста, размножения, антибиотикорезистентности, конкурентных взаимоотношений штамма *Lactobacillus casei rhamnosus*. *Акушерство и гинекология*, 2014, №7, с. 79–83.
10. Adrien Nivoliezza, Olivier Camares. Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus Lcr35*. *Journal of Biotechnology* 160 (2012) 236– 241.
11. Linhares IM, Summers PR, Larsen B, et al. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:120.e1-5.
12. Paiva LC, Vidigal PG, Donatti L, Svidzinski TI, Consolaro ME. Assessment of in vitro biofilm formation by *Candida* species isolates from vulvovaginal candidiasis and ultrastructural characteristics. *Micron*. 2012; 43(2-3):497-502.