

© Коллектив авторов, 2017

Н.В. БАШМАКОВА<sup>1</sup>, Н.Ю. ВОЛКОВА<sup>2</sup>, Е.П. ГНАТКО<sup>3</sup>, И.В. ДАНЬКОВА<sup>1</sup>,  
Ю.Э. ДОБРОХОТОВА<sup>4</sup>, Л.Ю. КАРАХАЛИС<sup>5</sup>, Л.И. МАЛЬЦЕВА<sup>6</sup>, Я.Г. НАДЕЛЯЕВА<sup>7</sup>,  
В.А. ПОТАПОВ<sup>8</sup>, О.Ф. СЕРОВА<sup>10</sup>, Л.В. СУТУРИНА<sup>7</sup>, М.А. ТАРАСОВА<sup>9</sup>, Т.Ф. ТАТАРЧУК<sup>11</sup>

## ПРОБИОТИК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА (РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РЕВОЛАКТ)

<sup>1</sup>Уральский НИИ охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup>Коммунальное некоммерческое предприятие «Консультативно-диагностический центр» Печерского района, Киев,  
Украина

<sup>3</sup>Киевский городской роддом № 6, Киев, Украина

<sup>4</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>5</sup>Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

<sup>6</sup>Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Казанской государственной медицинской академии, Казань, Россия

<sup>7</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

<sup>8</sup>Днепропетровский городской родильный дом № 1, Днепропетровск, Украина

<sup>9</sup>НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

<sup>10</sup>Московский областной перинатальный центр, Балашиха, Россия

<sup>11</sup>Киевский городской клинический эндокринологический центр, Киев, Украина

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность препарата, содержащего культуру *L. casei rhamnosus Doderleini* (лактожиналь, капсулы вагинальные), в профилактике рецидивов вульвовагинального кандидоза в рамках многоцентрового международного открытого исследования.

**Материал и методы.** Всего в исследовании приняли участие 154 пациентки с диагнозом рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз. После проведения комплексной антимикотической терапии сертаконазолом (залаин, суппозиторий 300 мг однократно и 2% крем 2 раза в сутки в течение 8 дней) пациентки основной группы (74 женщины) получали интравагинально препарат, содержащий культуру *L. casei rhamnosus Doderleini* (лактожиналь, капсулы вагинальные) в течение 21 дня; пациентки группы сравнения (80 пациенток) не получали пробиотик. Период динамического наблюдения за пациентками составил 5 месяцев, во время которого проводилась регистрация рецидивов вульвовагинального кандидоза (репортированных и лабораторно подтвержденных).

**Результаты.** Доказана эффективность и безопасность препарата, содержащего культуру *L. casei rhamnosus Doderleini* (лактожиналь, капсулы вагинальные) для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза. На основании полученных данных можно сделать вывод о снижении риска рецидива вульвовагинального кандидоза при комплексной терапии сертаконазолом (залаин, суппозиторий 300 мг однократно и 2% крем 2 раза в сутки в течение 8 дней) с последующим применением препарата *L. casei rhamnosus Doderleini* (лактожиналь, капсулы вагинальные) в течение 21 дня по сравнению с монотерапией сертаконазолом. Время до обострения вульвовагинального кандидоза после терапии сертаконазолом в группе лактожиналь составило  $148,45 \pm 2,04$  дня и  $137,40 \pm 4,41$  дня в группе сравнения. Частота обострения вульвовагинального кандидоза в группе лактожиналь была достоверно ниже: 12 пациенток (16,2%) и 24 пациентки (30%) в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Представленные результаты демонстрируют эффективность и безопасность препарата, содержащего культуру *L. casei rhamnosus Doderleini* (лактожиналь, капсулы вагинальные), в комплексной терапии вульвовагинального кандидоза для профилактики рецидива.

**Ключевые слова:** пробиотик, рецидив, вульвовагинальный кандидоз, лактожиналь, LCR35.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Башмакова Н.В., Волкова Н.Ю., Гнатко Е.П., Даныкова И.В., Доброхотова Ю.Э., Карахалис Л.Ю., Мальцева Л.И., Наделяева Я.Г., Потапов В.А., Серова О.Ф., Сутурина Л.В., Тарасова М.А., Татарчук Т.Ф. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОЛАКТ). Акушерство и гинекология. 2017; 6: 136-42. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.136-42>

N.V. BASHMAKOVA<sup>1</sup>, N.YU. VOLKOVA<sup>2</sup>, E.P. GNATKO<sup>3</sup>, I.V. DANKOVA<sup>2</sup>,  
Yu.E. DOBROKHOTOVA<sup>4</sup>, L.Yu. KARAHALIS<sup>5</sup>, L.I. MALTSEVA<sup>6</sup>, Ya.G. NADELYAEVA<sup>7</sup>,  
V.A. POTAPOV<sup>8</sup>, O.F. SEROVA<sup>10</sup>, L.V. SUTURINA<sup>7</sup>, M.A. TARASOVA<sup>9</sup>, T.F. TATARCHUK<sup>11</sup>

## PROBIOTICS FOR PROPHYLAXIS OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS RELAPSES (RESULTS OF THE INTERNATIONAL MULTICENTER OPEN-LABEL REVOLACT STUDY)

<sup>1</sup>Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Yekaterinburg, Repina str. 1, Russia

<sup>2</sup>Consultative and Diagnostic Center of Pechersky district, Kiev 01042 L. Ukrainka Boulevard, 36-V, Ukraine

<sup>3</sup>City Maternity Hospital № 6, Kiev 02125, P. Zaporozhets str. 26-A, Ukraine

<sup>4</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow 117997, Ostrovityanova str. 1, Russia

<sup>5</sup>Regional Clinical Hospital № 2, Krasnodar 350012, Krasniy Partizan str. 6/2, Russia

<sup>6</sup>Obstetrics and Gynecology Department One, Kazan State Medical Academy, Kazan 420012, Mushtari str. 11, Russia

<sup>7</sup>Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk 644003, Timiryazeva str. 16, Russia

<sup>8</sup>City Maternity Hospital № 1, Dnepropetrovsk 49000, Lenina str. 2, Ukraine

<sup>9</sup>D.O. Ott Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg 199034, Mendeleevskaya line, 3, Russia

<sup>10</sup>Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha 143900, sh. Enthusiasts, 12, Russia

<sup>11</sup>City Clinical Endocrinology Center, Kyiv 01034, Reitarskaya str. 22, Ukraine

**Objective.** To evaluate efficacy and safety of *L. casei rhamnosus Doderleini* strain (lactogynal, vaginal capsules), for prevention of recurrences of vulvovaginal candidiasis in the multicenter international multicenter open-label REVOLACT study.

**Subject and methods.** After antimycotic therapy using sertaconazole (zalain, suppository 300 mg once and 2% cream 2 times a day for 8 days), female patients from main group (74 women) received intravaginal lactobacillus lactogynal within 21 days; the comparison group (80 women) of patients did not receive any probiotics. The period of dynamic observation of patients was 5 months, during which the registration of recurrences of vulvovaginal candidiasis (reporter and laboratory confirmed) was conducted.

**Results.** Results demonstrate the effectiveness of combined therapy using sertaconazole (zalain, suppository 300 mg once and 2% cream 2 times a day for 8 days) followed by the application lactogynal within 21 days to prevent recurrence of vulvovaginal candidiasis compared to monotherapy with sertaconazole (zalain, suppository 300 mg once and 2% cream 2 times a day for 8 days). Time before relapse of vulvovaginal candidiasis after therapy with sertaconazole in the lactogynal group was  $148.45 \pm 2.04$  days and  $137.40 \pm 4.41$  days in the comparison group. The incidence of vulvovaginal candidiasis in the lactogynal group was significantly lower: 12 patients (16.2%) vs. 24 patients (30%) in the comparison group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Study demonstrates the efficacy and safety of *L. casei rhamnosus Doderleini* culture (lactogynal, vaginal capsules) in the complex treatment of vulvovaginal candidiasis for the prevention of relapse.

**Key words:** probiotic, relapse, vulvovaginal candidiasis, lactogynal, LCR35.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Bashmakova N.V., Volkova N.Yu., Gnatko E.P., Dankova I.V., Dobrokhotova Yu.E., Karahalis L.Yu., Maltseva L.I., Nadelyaeva Ya.G., Potapov V.A., Serova O.F., Suturina L.V., Tarasova M.A., Tatarchuk T.F. Probiotics for prophylaxis of vulvovaginal candidiasis relapses: Results of the international multicenter open-label REVOLACT study. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; (6): 136-42. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.136-42>

Несмотря на достижения фундаментальной науки, концептуальное переосмысление в последние годы принципов асептики, антисептики и динамического развития фармакологии, одной из проблем, неизменно сохраняющих свою актуальность для акушерства, гинекологии и перинатологии, являются воспалительные заболевания вульвы и влагалища [1, 2]. С 2012 г. после обнародования результатов Национального проекта Института здоровья США «Микробиом человека» мировое сообщество было вынуждено признать, что безальтернативной перспективой оздоровления человеческой популяции является профилактика инфекционных заболеваний, в основу которой, наряду с постулатами здорового образа жизни, должно быть положено

поддержание нормоценоза естественных биосистем организма [1–3]. Кандидозное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища — вульвовагинальный кандидоз (ВВК) — самая распространенная форма урогенитального кандидоза. Частота регистрации ВВК за последние 10 лет почти удвоилась и в настоящее время составляет 30–45% в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища. По данным исследователей, 70–75% женщин в течение жизни имеют хотя бы один эпизод ВВК, при этом в 5–10% случаев заболевание становится рецидивирующим. ВВК редко встречается у девочек до наступления менархе, однако к 25 годам уже около 50% женщин, а к началу периода менопаузы около 75% женщин имеют хотя бы один диагностирован-

ный врачом эпизод заболевания. Также известно, что ВВК почти не встречается в постменопаузе, за исключением женщин, получающих заместительную гормональную терапию [2, 4, 5]. Наряду с клинически выраженным заболеванием существует бессимптомная колонизация влагалища дрожжеподобными грибами. Следует подчеркнуть, что около 20% здоровых женщин являются носителями дрожжеподобных грибов во влагалище, что не требует лечения. Частота ВВК у больных с эндокринопатиями составляет 30%, у беременных женщин – 30–35%, у ВИЧ-инфицированных – до 40% случаев [2, 6, 7].

В настоящее время большинство специалистов придерживается мнения, 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 [6–9]. 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 подавлять адгезию *Candida albicans* к вагинальному эпителию и/или пролиферацию *Candida albicans* [10–12], а также предотвращать рецидивы, и могут применяться в качестве профилактики рецидивов ВВК [10–13].

Цель проведенного исследования – оценить эффективность и безопасность применения препарата, содержащего культуру *L. casei rhamnosus Doderleini* (лактожиналь, капсулы вагинальные), для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза после антимикотического лечения препаратом сертраконазол (залаин).

## Материал и методы исследования

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 сертраконазолом (залаин). Расчет объема выборки осуществлялся исходя из того, что пропорция пациенток без рецидива в группе сравнения приблизительно составит 30%.

Предполагаемое различие между группами – 20%. Расчет объема выборки проводился с учетом необходимой мощности 80% ( $\beta$ -ошибка 20%) и допустимой  $\alpha$ -ошибки 5%, а также возможным 10% выбывании пациенток в группах.

Всего в анализ эффективности и безопасности были включены данные 154 пациенток (6 женщин из 160 преждевременно выбыли из исследования в связи с потерей контакта). Возраст включенных пациенток составил 20–45 лет ( $31,3 \pm 6,9$ ), средний индекс массы тела –  $21,9 \text{ кг/м}^2$  ( $19,8–23,8$ ). У всех 154 женщин на момент включения в исследование имел место диагноз – рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, обусловленный *Candida albicans*, по данным анамнеза (медиана количества обострений ВВК за прошедший календарный год, включая текущее обострение 5 ( $4,0–5,0$ )) и подтвержденный данными микроскопического и микробиологического исследования. Согласно дизайну исследования пациентки были разделены на две группы в зависимости от способа лечения ВВК: основную группу составили 74 женщины, принимавших после терапии сертраконазолом (залаин, суппозиторий 300 мг однократно и 2% крем 2 раза в сутки в течение 8 дней) препарат *L. casei rhamnosus Doderleini* (лактожиналь) в течение 21 дня по 1 капсуле в сутки, группе сравнения – 80 человек только с монотерапией антимикотиком (залаин, суппозиторий 300 мг однократно и 2% крем 2 раза в сутки в течение 8 дней).

По антропометрическим показателям, АД и ЧСС группы пациентов были статистически однородны и сопоставимы (табл. 1).

При проведении исследования соблюдались следующие критерии включения/исключения пациентов.

### Критерии включения в исследование:

1. Наличие хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВВК) по данным анамнеза (начало заболевания, частота обострений, результаты лабораторного исследования, лечение), а именно, наличие не менее 4 эпизодов обострения за календарный год, включая текущее обострение; лабораторное подтверждение хотя бы одного эпизода ВВК в течение последних 2 лет;

2. Обострение ВВК на момент включения в исследование (не менее двух локальных признаков и симптомов: зуд, жжение, отек слизистой, обильные выделения «творожистого характера»);

3. Данные лабораторного исследования (выявление бластоспор и псевдомицелия дрожжеподобных

Таблица 1. Общая характеристика обследованных женщин

	Всего	Группа 1. Лактожиналь	Группа 2. Сравнение
Возраст средний	31,3±6,95	31,4±6,46	31,3±7,42
Масса тела (кг)	64,7±4,52	63,56±10,17	67,24±13,31
Рост (см)	166,00±5,7	166,60±5,7	165,4±5,67
ЧСС (уд. в минуту)	73,2±6,28	73,0±6,61	73,4±5,99
Систолическое АД (мм рт. ст.)	111,5±9,66	111,6±8,94	111,4±10,34
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	72,3±7,53	71,7±7,81	72,9±7,26



грибов рода *Candida* при микроскопическом исследовании клинических материалов из влагалища, окрашенных по Граму);

4. Возраст от 18 лет до 45 лет;

5. Использование надежных методов контрацепции, исключая резиновые и латексные изделия и спермициды, в течение всего периода исследования;

6. Подписанный информационный листок пациента с формой письменного информированного согласия.

#### Критерии исключения:

1. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), по данным лабораторного исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) менее чем за месяц или в момент включения в исследование;

2. Заболевания шейки матки (дисплазия эпителия или карцинома *in situ*, интраэпителиальная неоплазия и пр.);

3. Отсутствие лабораторного подтверждения кандидоза (результат мазка по Граму на первом визите);

4. Нарушения менструального цикла по типу менометроррагии; отказ от контрацепции, беременность, клинически значимые иммунодефицитные состояния;

5. Применение других препаратов из группы пре- и/или пробиотиков (препараты, закисляющие влагалищную среду и/или содержащие другие виды лактобацилл);

6. Непереносимость исследуемого препарата и/или одного из его компонентов; сертаконазола и/или одного из их компонентов.

Для постановки диагноза и оценки эффективности лечения всем пациенткам был проведен следующий объем обследования:

Клиническое: жалобы, анамнез, общий и гинекологический осмотр;

Лабораторное: микроскопия мазка на степень чистоты влагалищного содержимого, окрашенного по Граму, бактериологическое, молекулярно-генетическое (ПЦР), оценка по критериям Амсея, включая рН-метрию влагалищного секрета.

Комплексное обследование проводилось дважды: до начала лечения и после завершения курса терапии; микроскопия влагалищного мазка, оценка критериев Амсея, включая рН-метрию влагалищного секрета – на каждом приеме.

У всех пациенток на момент включения в исследование клинически и лабораторно было подтверждено обострение вульвовагинального кандидоза. Длительность обострения до момента включения в исследование у всех 154 пациенток составила  $23,1 \pm 13,06$  дня (у пациенток группы лактожиналь составляла  $23,9 \pm 14,58$  дня, у пациенток группы сравнения  $22,3 \pm 11,50$  дня). Данные осмотра свидетельствовали о текущем ВВК по состоянию слизистых, характеру выделений, значениям рН.

Исследование состояло из трех этапов. Первый этап – терапия противогрибковыми препаратами: всем пациенткам с рецидивом вульвовагинального кандидоза 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 начинался сразу после окончания курса противогрибковой терапии. Во время второго этапа предполагался прием исследуемого препарата лактожиналь по одной вагинальной капсуле ежедневно в течение 21 дня. Во время этого этапа пациентки группы сравнения не получали какую-либо терапию и находились под наблюдением. Третий этап – наблюдение в течение 5 месяцев с момента окончания терапии препаратом лактожиналь.

Критериями эффективности терапии служили: время до следующего рецидива ВВК (дни), а также частота клинических и лабораторно подтвержденных обострений кандидоза, количество клинических обострений, не подтвержденных лабораторным исследованием; общее количество обострений ВВК в течение всего исследования.

Оценка безопасности включала сбор и последующий анализ частоты и тяжести всех нежелательных явлений со стороны пациентки, в том числе частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с введением препарата.

Количественные данные были суммированы с использованием средней, стандартного отклонения, медианы, минимальных и максимальных величин. Качественные данные суммированы по частоте и процентам. Все статистические тесты являются двусторонними при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Демографические и другие исходные характеристики, собранные на скрининге, были представлены описательной статистикой по популяциям и группам терапии. Для обработки результатов исследования были использованы стандартные методы дескриптивной статистики, представленные как средние величины и стандартное отклонение (для нормально распределенных величин) или медиана и процентиля (для распределений, отличающихся от нормального). Для анализа времени до рецидива были построены кривые по методу Каплана–Меира. Тестирование первичной гипотезы проведено путем проведения лог-ранк анализа. При сравнении данных в группах был применен двухвыборочный тест Стьюдента для нормально распределенных величин и тест Манна–Уитни при отклонении от нормального распределения. Сопоставление частоты событий проведено с помощью тестов  $\chi^2$  и точного теста Фишера. Частота событий описана в виде абсолютного и относительного рисков с приведением 95% доверительных интервалов. Нулевая гипотеза (отсутствие различий во времени до наступления рецидива) отвергнута при уровне значимости менее 0,05. Для сопоставления других величин также был принят уровень значимости 0,05.

## Результаты исследования

Всего в анализ эффективности и безопасности были включены данные 154 пациенток (74 пациентки основной группы и 80 пациенток группы сравнения).

Клинические проявления рецидива ВВК, как подтвержденные лабораторно, так и неподтвержденные, являются важным критерием эффективности терапии и улучшения качества жизни пациенток. При наличии рецидивирующего ВВК именно клинические симптомы кандидоза являются маркером обострения, снижают качество жизни пациенток даже без лабораторного подтверждения, а эффективность лечения оценивается с позиций удлинений времени до рецидива процесса. В результате проведенного исследования рецидив вульвовагинального кандидоза был диагностирован у 12 пациенток (16,2%) группы лактожиналь и 24 (30,0%) пациенток группы сравнения. Проведенный статистический анализ данных показал эффективность препарата лактожиналь в профилактике рецидива вульвовагинального кандидоза после проведенного курса противогрибковой терапии, различия в группах статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Анализ данных зафиксированных обострений ВВК представлен в табл. 2.

В ходе плановых визитов по протоколу исследования у 3 пациенток группы лактожиналь и 4 пациенток группы сравнения имели место клинические проявления рецидива вульвовагинального кандидоза (жалобы на зуд, жжение, выделения), однако на проведенном дополнительно визите ни данные осмотра, ни лабораторные исследования не подтвердили наличие *Candida albicans*. Эти данные вошли в общую статистику как репортированные обострения. Дополнительная терапия этим пациенткам не проводилась. Данные табл. 2 демонстрируют, что при учете всех случаев рецидива вульвовагинального кандидоза в группах меньшая частота обострений наблюдается в группе исследуемого препарата лактожиналь. Данные различия в группе статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Расчет абсолютного и относительного риска рецидива ВВК в исследуемых группах представлен в табл. 3.

Отношение шансов рецидива вульвовагинального кандидоза 0,4516 (95% ДИ 0,2067–0,9867). Снижение относительного риска рецидива ВВК в группе лактожиналь составляет -0,1378 (95% ДИ -0,2687 – -0,0069). Таким образом, различия в группах по риску рецидива вульвовагинального кандидоза статистически значимы.

Целью проведенного исследования было выяснить, возможно ли с помощью препарата, содержащего *L.*

*casei rhamnosus Doderleini* (лактожиналь, капсулы вагинальные), предотвратить рецидив вульвовагинального кандидоза. В качестве критерия эффективности работы препарата лактожиналь после антимикотической терапии оценивалось время до следующего обострения ВВК. По полученным данным, в среднем время до обострения ВВК в группе пациенток, получивших терапию исследуемым препаратом лактожиналь, составило  $148,454 \pm 2,039$  дня, а в группе сравнения (пациентки, получившие только терапию препаратами сертаконазола) –  $137,4 \pm 4,41$  дня. Таким образом, полученные данные демонстрируют тенденцию к пролонгации периода ремиссии при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе в группе пациенток, получавших терапию исследуемым препаратом лактожиналь.

Нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было, как и нежелательных изменений в сопутствующей терапии у пациенток обеих групп.

### Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности препарата, содержащего *L. casei rhamnosus Doderleini* (лактожиналь, капсулы вагинальные), для профилактики обострений в комплексной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Частота обострения вульвовагинального кандидоза в группе лактожиналь составила 16,2% (12 пациенток), что статистически достоверно ниже, чем в группе сравнения – 30% (24 пациентки) ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют, что препарат лактожиналь может эффективно предотвращать рецидив вульвовагинального кандидоза. Статистически значимо и снижение относительного риска рецидива ВВК в группе лактожиналь, которое составляет -0,1378 (95% ДИ -0,2687 – -0,0069). Аналогичные результаты были опубликованы в 2016 г. исследователем R. Davar, где было продемонстрировано достоверное снижение частоты рецидивов кандидоза при использовании пробиотиков вместе с азолами (150 мг флуконазола),  $p = 0,01$ , OR 0,14 (95% ДИ 0,028–0,7) [12].

В исследуемой группе время до рецидива вульвовагинального кандидоза составило  $148,454 \pm 2,039$  дня,

Таблица 2. Обострения ВВК на всех визитах исследования

	Группа 1. Лактожиналь N=74	Группа 2. Сравнение N=80	P
Обострения ВВК у пациентки: микроскопия или репортированные	12 (16,2%)	24 (30%)	<0,05

Таблица 3. Абсолютный и относительный риск рецидива ВВК

	Абсолютный риск	95% ДИ	Относительный риск	95% ДИ
Группа лактожиналь	0,1622	0,0867-0,2661	0,5405	0,2918–1,0015
Группа сравнения	0,3000	0,2026-0,4128	1,1969	1,0048–1,4258

а в группе сравнения –  $137,4 \pm 4,41$  дня. Полученные данные демонстрируют тенденцию к пролонгации периода ремиссии при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе в группе пациенток, получавших терапию исследуемым препаратом лактожиналь.

Препарат лактожиналь (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий), капсулы для вагинального применения) имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости.

### Заключение

На основании полученных данных можно сделать вывод о снижении риска рецидива вульвовагинального кандидоза при комплексной терапии сертаконазолом (залаин, суппозиторий 300 мг однократно и 2% крем 2 раза в сутки в течение 8 дней) с последующим применением препарата лактожиналь (*L. casei rhamnosus Doderleini*) в течение 21 дня по сравнению с монотерапией препаратами сертаконазола. При этом исследуемый препарат лактожиналь продемонстрировал достаточную безопасность и хорошую переносимость.

Полученные в результате проведенного клинического исследования данные позволили зарегистрировать новое показание лекарственного препарата лактожиналь – «Профилактика рецидивов вульвовагинального кандидоза (включая обострения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза) после местной и/или системной терапии противогрибковыми препаратами». Препарат лактожиналь на настоящий момент – первый и единственный пробиотик, имеющий данное зарегистрированное показание на территории Российской Федерации.

### Литература/References

1. Sherrard J., Donders G., White D., Jensen J.S. European IUSTI European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. Int. J. STD AIDS. 2011; 22(8): 421-9.
2. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. М.: Деловой экспресс; 2012. 112с. [Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Clinical recommendations for management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. Moscow: Business express; 2012. 112p. (in Russian)]
3. Workowski K.A., Berman S.M. Centers for disease control and prevention sexually transmitted disease treatment guidelines. Clin. Infect. Dis. 2011; 53 (Suppl. 3): S59-63.
4. Rosa M.I., Silva B.R., Pires P.S., Silva F.R., Silva N.C., Silva F.R. et al. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013; 167(2): 132-6.
5. Савичева А.М., Шипицына Е.В. Рецидивирующий урогенитальный кандидоз: особенности диагностики и лечения Медицинский совет. 2015; 9: 12-5. [Savicheva A.M., Shipitsyna E.V. Recurrent urogenital candidiasis: features of diagnosis and treatment. Meditsinsky sovet. 2015; 9: 12-5. (in Russian)]
6. Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. J. Antimicrob. Chemother. 2006; 58(2): 266-72.
7. Martinez R.C., Franceschini S.A., Patta M.C., Quintana S.M., Candido R.C., Ferreira J.C. 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(3): 269-74.
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. Linhares I.M., Summers P.R., Larsen B., Giraldo P.C., Witkin S.S. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204(2): 120. e1-5.
10. Paiva L.C., Vidigal P.G., Donatti L., Svidzinski T.I., Consolaro M.E. Assessment of in vitro biofilm formation by *Candida* species isolates from vulvovaginal candidiasis and ultrastructural characteristics. Micron. 2012; 43(2-3): 497-502.
11. Ribeiro F.C., de Barros P.P., Rossoni R.D., Junqueira J.C., Jorge A.O. *Lactobacillus rhamnosus* inhibits *Candida albicans* virulence factors in vitro and modulates immune system in *Galleria mellonella*. J. Appl. Microbiol. 2017; 122(1): 201-11. doi: 10.1111/jam.13324.
12. Davar R., Nokhostin F., Eftekhari M., Sekhavat L., Bashiri Zadeh M., Shamsi F. Comparing the recurrence of vulvovaginal candidiasis in patients undergoing prophylactic treatment with probiotic and placebo during the 6 months. Probiotics Antimicrob. Proteins. 2016; 8(3): 130-3. doi: 10.1007/s12602-016-9218-x.
13. Hanson L., VandeVusse L., Jermé M., Abad C.L., Safdar N. Probiotics for treatment and prevention of urogenital infections in women: A systematic review. J. Midwifery Women's Health. 2016; 61(3): 339-55. doi: 10.1111/jmwh.12472.

Поступила 21.04.2017

Принята в печать 28.04.2017

Received 21.04.2017

Accepted 28.04.2017

#### Сведения об авторах:

Башмакова Надежда Васильевна, д.м.н., профессор, директор Уральского НИИ охраны материнства и младенчества. Адрес: Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1  
Волкова Наталья Юрьевна, зав. гинекологическим отделением Консультативно-диагностического центра Печерского района г. Киева.

Адрес: 01042, Украина, г. Киев, бульвар Л. Украинки, д. 36-В

Гнатко Елена Петровна, д.м.н., профессор, Киевский городской роддом № 6. Адрес: 02125, Украина, г. Киев, ул. П. Запорожца, д. 26-А

Данькова Ирина Владимировна, к.м.н., с.н.с. научного отдела сохранения репродуктивной функции Уральского НИИ охраны материнства и младенчества.

Адрес: Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, краевая клиническая больница № 2. Адрес: 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2

Мальцева Лариса Ивановна, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Казанской государственной медицинской академии.

Адрес: 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Наделяева Яна Геннадьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека. Адрес: 644003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

Потапов Валентин Александрович, д.м.н., профессор, Днепропетровский городской родильный дом № 1. Адрес: 49000, Украина, г. Днепропетровск, ул. Ленина, д. 2

Серова Ольга Федоровна, главный врач Московского областного перинатального центра. Адрес: 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ш. Энтузиастов, д. 12

Сутурина Лариса Викторовна, д.м.н., профессор, руководитель отдела репродуктологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека.

Адрес: 644003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

*Тарасова Марина Анатольевна*, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН.

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: tarasova@ott.ru

*Татарчук Татьяна Феофановна*, д.м.н., профессор, Киевский городской клинический эндокринологический центр.

Адрес: 01034, Украина, г. Киев, ул. Рейтарская, д. 22

**About the authors:**

*Bashmakova Nadezhda*, MD, professor, director of the Ural Research Institute for Maternity and Infancy. Russia, Yekaterinburg, Repina str. 1

*Volkova Natalia*, head of the gynecological department of the Consultative and Diagnostic Center of Pechersky district, Kiev.

01042 Ukraine, Kiev, L. Ukrainka Boulevard, 36-V

*Gnatko Elena*, MD, Professor, City Maternity Hospital № 6. 02125, Ukraine, Kyiv, P. Zaporozhets str. 26-A

*Dankova Irina*, candidate of medical science, senior researcher, Research Department of Preservation of Reproductive Function,

Ural Research Institute for Maternity and Infancy. Address: Russia, Yekaterinburg, Repina str. 1

*Dobrokhotova Yulia*, MD, Professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str. 1

*Karakhalis Lyudmila Yurievna*, MD, professor, Regional Clinical Hospital No. 2. 350012, Russia, Krasnodar, Krasnyy Partizan str. 6/2

*Maltseva Larisa*, Head of the Obstetrics and Gynecology Department One, Kazan State Medical Academy. 420012, Russia, Kazan, Mushtari str. 11

*Nadeliaeva Yana*, Ph.D., researcher of the laboratory of gynecological endocrinology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction.

644003, Russia, Irkutsk, Timiryazeva str. 16

*Potapov Valentin*, MD, Professor, City Maternity Hospital № 1. 49000, Ukraine, Dnepropetrovsk, Lenina str. 2

*Serova Olga Fedorovna*, chief physician of the Moscow Regional Perinatal Center. 143900, Russia, Moscow Region, Balashikha, sh. Enthusiasts, 12

*Suturina Larissa Viktorovna*, MD, professor, head of the reproductive department of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction.

644003, Russia, Irkutsk, Timiryazeva str. 16

*Tarasova Marina Anatoliievna*, MD, Professor, D.O. Ott Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3. E-mail: tarasova@ott.ru

*Tatarchuk Tatiana Feofanovna*, MD, Professor, City Clinical Endocrinology Center. 01034, Ukraine, Kyiv, Reitarskaya str. 22



## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата  
**ЛАКТОЖИНАЛЬ®****Регистрационный номер:** ЛП-001340**Торговое наименование:** ЛАКТОЖИНАЛЬ®**Группировочное наименование:** Лактобактерии**Лекарственная форма:** капсулы вагинальные**Состав на одну капсулу***Содержимое капсулы:**Действующее вещество:*Лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ жизнеспособных бактерий.*Вспомогательные вещества:* крахмал картофельный ~ 139,810 мг, лактозы моногидрат ~ 74,676 мг, натрия глутамат ~ 15,345 мг, натрия тиосульфат ~ 91,388 мг, магния стеарат 3,410 мг;*Оболочка:* желатин.**Описание**

Прозрачные желатиновые капсулы размера «0», заполненные порошком светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.

**Характеристика препарата***Lactobacillus casei* – вид грамположительных палочкообразных анаэробных неспорообразующих бактерий.*Lactobacillus casei* – нормальная облигатная флора ротовой полости, кишечника, вульвы и влагалища человека.**Фармакотерапевтическая группа:** эубиотик**Код АТХ:** G01AX14**Фармакологические свойства***Lactobacillus casei*, наряду с другими видами лактобактерий (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. cellobiosum* и др.), представлены в нормальной флоре вульвы и влагалища женщины. Колонизация влагалища живыми палочками *L. casei rhamnosus Doderleini* создает сходную с физиологической среду во влагалище. Штамм *L. casei rhamnosus Doderleini* в составе препарата Лактожиналь® обладает антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий (включая *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, энтеропатогенную *Escherichia coli*), улучшает местные обменные процессы и способствует восстановлению естественного местного иммунитета.При введении капсулы препарата Лактожиналь® во влагалище желатиновая оболочка капсулы растворяется с высвобождением лиофилизированной культуры живых лактобактерий. *In vitro* было показано, что *L. casei rhamnosus Doderleini* в течение нескольких часов снижают pH. Указанное свойство *L. casei rhamnosus Doderleini* при введении препарата во влагалище способствует восстановлению его естественной микрофлоры.Дефицит лактобактерий является одним из важных факторов развития кандидозных вульвовагинитов. Лактобактерии являются физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов рода *Candida* за счет секреции антифунгальных веществ и конкуренции за рецепторы на эпителиоцитах влагалища (подавляют прикрепление *Candida* к эпителиоцитам влагалища, тормозят их рост и размножение).

Результаты клинического исследования показали эффективность препарата Лактожиналь® в восстановлении нормальной микрофлоры влагалища и профилактике рецидивирующего кандидозного вульвовагинита при его применении после завершения терапии противогрибковыми препаратами.

**Показания к применению**

Восстановление нормальной микрофлоры влагалища после антибактериальной терапии бактериального вагиноза; при подготовке к проведению плановых гинекологических операций; при предродовой подготовке беременных женщин, входящих в группу риска в отношении бактериального вагиноза.

**Профилактика рецидивов вульвовагинального кандидоза (включая обострения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза) после местной и/или системной терапии противогрибковыми препаратами.****Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата
- Вульвовагинальный кандидоз («молочница»)
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).



### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Препарат Лактожиналь® может применяться при беременности и в период грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

Способ применения — интравагинально.

Ввести капсулу глубоко во влагалище, смочив её в небольшом количестве воды для ускорения растворения препарата.

*Восстановление нормальной микрофлоры влагалища после антибактериальной терапии бактериального вагиноза:* по одной капсуле утром и вечером в течение 7 дней или по одной капсуле ежедневно в течение 14 дней.

*При подготовке к плановым гинекологическим операциям, предродовой подготовке беременных женщин, входящих в группу риска в отношении бактериального вагиноза:* по одной капсуле утром и вечером в течение 7 дней или по одной капсуле ежедневно в течение 14 дней — в составе комплексной терапии.

Режим дозирования должен корректироваться в зависимости от выраженности клинического эффекта.

*Профилактика рецидивов вульвовагинального кандидоза (включая обострения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза) после местной и/или системной терапии противогрибковыми препаратами:* по 1 капсуле на ночь. Длительность терапии препаратом определяется врачом. Курс лечения не должен превышать более 21 дня. Вопрос о проведении повторных курсов решается индивидуально.

### **Побочное действие**

Аллергические реакции (включая зуд, жжение, покраснение в области половых органов; усиление слизистых выделений из влагалища).

### **Передозировка**

Случаев передозировки не зарегистрировано.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Не рекомендуется применение препарата вместе со спермицидными средствами.

Возможно одновременное применение с антибактериальными, противовирусными и иммуномодулирующими препаратами.

Клинически значимых случаев взаимодействия не зарегистрировано.

### **Особые указания**

После введения капсула растворяется, не оставляя пятен на белье или запаха.

Препарат предназначен для применения у женщин старше 18 лет.

### **Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами**

Применение препарата Лактожиналь® не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

### **Форма выпуска**

Капсулы вагинальные. По 14 капсул в бесцветный прозрачный стеклянный флакон, закупоренный пробкой из хлорбутилового эластомера; горловина флакона с пробкой обхвачены защитной прозрачной термоусадочной пленкой из ПВХ. Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Условия отпуска**

Отпускают без рецепта.

### **Название и адрес владельца регистрационного удостоверения:**

Безен Хелскеа СА

Авеню Луиз 287, 1050 Брюссель, Бельгия

### **Название и адрес производителя:**

БИОС ИНДАСТРИ

Авеню Жорж Помпиду 24, 15000 Ориак, Франция

### **Претензии потребителей направлять по адресу:**

ООО «Безен Хелскеа РУС»

123022 Москва, ул. Сергея Макеева, 13

Тел: +7 (495) 980 10 67; факс: +7 (495) 980 10 68

<http://grls.rosminzdrav.ru>

