

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ



12 /2018

■ Манухин И.Б., Абашова Е.И.,  
Базина М.И., Герасимов А.М.,  
Каткова Н.Ю., Мальцева Л.И.,  
Олина А.А., Ткаченко Л.В.

Лактобактерии LCR35 для  
профилактики рецидивов  
вульвовагинального кандидоза  
(результаты многоцент-  
рового открытого  
неинтервенционного исследования)

---

Scientific and practical journal **AND**  
**OBSTETRICS**  
**GYNECOLOGY**  
(Moscow)

■ Manukhin I.B., Abashova E.I.,  
Bazina M.I., Gerasimov A.M.,  
Katkova N.Yu., Maltseva L.I.,  
Olina A.A., Tkachenko L.V.

Lactobacteria LCR35 for prevention  
of relapse of vulvovaginal  
candidiasis: results of the multicenter  
open noninterventional study

ООО "БИОНИКА МЕДИА"

© Коллектив авторов, 2018

И.Б. МАНУХИН<sup>1</sup>, Е.И. АБАШОВА<sup>2</sup>, М.И. БАЗИНА<sup>3</sup>,  
А.М. ГЕРАСИМОВ<sup>4</sup>, Н.Ю. КАТКОВА<sup>5</sup>,  
Л.И. МАЛЬЦЕВА<sup>6</sup>, А.А. ОЛИНА<sup>2</sup>, Л.В. ТКАЧЕНКО<sup>7</sup>

## ЛАКТОБАКТЕРИИ LCR35 ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ОТКРЫТОГО НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>2</sup> НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

<sup>4</sup> Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Россия

<sup>5</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

<sup>6</sup> Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия

<sup>7</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Цель исследования.** Изучить эффективность и переносимость препарата, содержащего культуру лактобактерий LCR35, в профилактике рецидивов вульвовагинального кандидоза после системной и/или местной терапии противогрибковыми препаратами.

**Материал и методы.** Пациентки с диагнозом острый вульвовагинальный кандидоз (ВВК) ( $n=800$ ) в зависимости от назначенной терапии распределены в 2 группы. Пациентки 1 группы ( $n=200$ ) получали курс терапии ВВК системными и/или местными противогрибковыми препаратами. Пациентки 2 группы ( $n=600$ ) получали курс терапии ВВК системными и/или местными противогрибковыми препаратами, а затем препарат, содержащий культуру лактобактерий LCR35 по 1 капсуле вагинально на ночь в течение 21 дня. Период динамического наблюдения после окончания терапии составил 5 месяцев, во время которого проводилась регистрация рецидивов ВВК. Оценивали уровень приверженности пациентов к изучаемой терапии с помощью многофакторного опросника. Статистический анализ данных выполняли с использованием программы IBM SPSS 23.

**Результаты.** Время до рецидива ВВК было значимо большим в 2-ой группе  $98,08 \pm 7,66$  дней по сравнению с 1-ой группой —  $86,19 \pm 3,91$  дней,  $p=0,037$ . Общая частота рецидивов ВВК во 2-ой группе была достоверно ниже (4,7%) по сравнению с 1-ой группой (34,9%),  $p<0,001$ . Оценка приверженности пациентов к терапии исследуемым препаратом лактожиналь показала высокий уровень ( $178,16 \pm 1,16$  баллов). Анализируемые группы лечения были сопоставимы по количеству и выраженности нежелательных явлений.

**Заключение.** Представленные результаты показали эффективность и хорошую переносимость препарата, содержащего культуру лактобактерий LCR35 (лактожиналь), в комплексной терапии ВВК.

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

**Вклад авторов.** Манухин И.Б., Абашова Е.И., Базина М.И., Герасимов А.М., Каткова Н.Ю., Мальцева Л.И., Олина А.А., Ткаченко Л.В.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья опубликована при поддержке компании ООО «Безен Хелскеа РУС».

Для цитирования: Манухин И.Б., Абашова Е.И., Базина М.И., Герасимов А.М., Каткова Н.Ю., Мальцева Л.И., Олина А.А., Ткаченко Л.В. Лактобактерии LCR35 для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты многоцентрового открытого неинтервенционного исследования). Акушерство и гинекология. 2018; 12: 132-40. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.12.132-140>

I.B. MANUKHIN<sup>1</sup>, E.I. ABASHOVA<sup>2</sup>, M.I. BAZINA<sup>3</sup>,  
A.M. GERASIMOV<sup>4</sup>, N.YU. KATKOVA<sup>5</sup>,  
L.I. MALTSEVA<sup>6</sup>, A.A. OLINA<sup>2</sup>, L.V. TKACHENKO<sup>7</sup>

## LACTOBACTERIA LCR35 FOR PREVENTION OF RELAPSE OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS: RESULTS OF THE MULTICENTER OPEN NON-INTERVENTIONAL STUDY

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> D.O. Ott Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russia

<sup>4</sup> Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

<sup>5</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>6</sup> Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

<sup>7</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Objective.** To evaluate the efficacy and safety of the preparation containing the culture of lactobacilli LCR35 (vaginal capsules) in preventing recurrence of vulvovaginal candidiasis after local and/or systemic treatment with antifungal drugs.

**Subjects and methods.** A total of 800 patients diagnosed with acute vulvovaginal candidiasis (VVC) participated in the study. Depending on the therapy the patients were divided into two groups. Patients in group 1 (n = 200) received a course of VVC therapy with local and/or systemic antifungal drugs. Patients of group 2 (n = 600) received a course of VVC therapy with local and/or systemic antifungal drugs, and then a preparation containing a culture of lactobacilli LCR35 (lactogynal) in one capsule vaginally at night for 21 days. The period of dynamic observation of patients after the end of the therapy was five months, during which the recurrence of VVC was recorded. The study also assessed the level of patients' adherence to the therapy using a multifactorial questionnaire. Statistical data analysis was performed using IBM SPSS 23.

**Results.** The period of time before the relapse of VVC was significantly longer in group 2 than in group 1, it was  $98.08 \pm 7.66$  days and  $86.19 \pm 3.91$  days, respectively,  $p = 0.037$ . The incidence of relapses of VVC was significantly lower in group 2 (4.7%) compared to group 1 (34.9%),  $p < 0.001$ . Evaluation of patients' adherence to the treatment with the investigational drug lactogynal showed a high level ( $178.16 \pm 1.16$  points). The treatment groups analyzed were comparable in the number and severity of adverse events.

**Conclusion.** The presented results demonstrate the efficacy and safety of the preparation containing the culture of lactobacilli LCR35 (lactogynal) in the complex therapy of VVC.

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

**Authors' contributions.** Manukhin I.B., Abashova E.I., Bazina M.I., Gerasimov A.M., Katkova N.Yu., Maltseva L.I., Olina A.A., Tkachenko L.V.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Financing.** The article published with the support of «Basins Healthcare RUS» LLC.

For citations: Manukhin I.B., Abashova E.I., Bazina M.I., Gerasimov A.M., Katkova N.Yu., Maltseva L.I., Olina A.A., Tkachenko L.V. Lactobacteria LCR35 for prevention of relapse of vulvovaginal candidiasis: results of the multicenter open non-interventional study. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2018; (12): 132-40. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.12.132-140>

### Список исследователей и медицинских центров, принявших участие в исследовании:

Кашковская Наталья Григорьевна,	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Ставропольская центральная районная больница»
Коновалов Игорь Павлович,	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области
Кувшинова Юлия Александровна,	Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская Городская Клиническая Больница Скорой Медицинской Помощи № 8»
Вохмянина Елена Михайловна,	Женская консультация города Сыктывкар
Гаврилюк Ольга Владимировна,	Медико-санитарная часть ООО «Газпром трансгаз Ухта»
Жорж Оксана Николаевна,	Научно-исследовательский институт медицинских микозов им П.Н. Кашкина
Абашова Елена Ивановна,	Научно-исследовательский институт им Д.О.Отта
Бородулина Елена Юрьевна,	Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова
Чувашова Марина Александровна,	Федерального Медико-Биологического Агентства России
Цхадая Эльза Шаликовна,	Женская консультация №37 Невского района, Санкт-Петербург
Абросимов Максим Евгеньевич,	Поликлиника метрополитена
Тропина Мария Александровна,	Кингисеппская Медико-санитарная часть
Грахмонова Савиндж Рашидовна,	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградской области «Тихвинская Межрайонная больница»- Женская консультация
Гуцол Ольга Николаевна,	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельская городская поликлиника №1»
Пonomarenko Лариса Анатольевна,	Женская консультация МУЗ „Городская поликлиника №3
Грачева Ольга Николаевна,	Кафедра Акушерства и Гинекологии Института Профессионального образования Самарского Государственного медицинского университета

Глухова Марина Владимировна,  
Красновская Елена Васильевна,  
Каткова Надежда Юрьевна,  
Тюрина Татьяна Валентиновна,  
Мальцева Лариса Ивановна,  
Александрова Диана Сергеевна,  
Кутлубаева Эльвира Рафиковна  
Даутова Лилиана Анасовна,

Юлбарисова Резеда Рифовна,  
Верещагина Елена Викторовна,  
Васильева Марина Валерьевна,  
Головкина Виктория Витальевна,  
Крикун Оксана Николаевна,  
Коновалова Мария Сергеевна,  
Барулина Элла Вячеславовна,  
Вороновская София Сергеевна,

Михайлова Наталья Александровна,

Алябугина Ольга Сергеевна,  
Алабугина Ирина Геннадьевна,  
Царенко Людмила Григорьевна,  
Масловская Виктория Борисовна,  
Базина Марина Ивановна,  
Асанова Елена Юрьевна,  
Колпакова Елена Владимировна,  
Курносенко Илона Владимировна,  
Долгушина Валентина Федоровна,  
Николаева Любовь Борисовна,  
Антонян Маринэ Саркисовна,  
Богатырева Ирина Константиновна,  
Сухогозов Владимир Александрович,  
Шулева Ольга Михайловна,  
Скрябина Елена Сергеевна,  
Гордий Лариса Николаевна,  
Дзюбенко Светлана Сергеевна,  
Олина Анна Александровна,  
Майер Юлия Игоревна,  
Сундукова Татьяна Тимофеевна,  
Орлеанская Елена Сергеевна,  
Сазанова Елена Рашидовна,  
Цирулева Ирина Евгеньевна,  
Лощанова Наталья Михайловна,  
Герасимов Алексей Михайлович,  
Аминова Изабелла Петровна,  
Голуцова Ольга Олеговна,  
Соломенцева Марина Викторовна,  
Удовницкая Ираида Александровна,  
Уварова Валерия Владимировна,  
Адамова Наталия Анатольевна,  
Лихолетова Наталья Эдуардовна,  
Ткаченко Людмила Владимировна,  
Голошва Оксана Олеговна,  
Ткачева Ольга Игоревна,  
Бардахчян Светлана Эдуардовна,  
Садовая Елена Виленовна,

Панова Ольга Юрьевна,  
Ионова Русудан Магометовна,  
Сулейманова Наида Даировна,  
Проскурина Елена Владимировна,  
Червоная Ирина Юрьевна,  
Мингалеева Наталия Вячеславовна,

Головкина Виктория Витальевна,  
Дзюбенко Светлана Сергеевна,

АО «Самарский диагностический центр»  
Медицинский центр „Тонус Мама”  
Кафедра Акушерства и Гинекологии Приволжский исследовательский медицинский университет  
Женская консультация №1  
Кафедра акушерства и гинекологии Государственного Медицинского университета  
Медицинский центр «Благое дело»  
Оренбургский клинический перинатальный центр  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан Городская клиническая больница №8  
города Уфа  
Женская консультация роддома № 4  
Медицинский Центр «МедикалКлаб»  
Медицинское бюджетное учреждение здравоохранения „Городская поликлиника №56”  
Женская консультация № 32 (Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Филиал № 2  
Роддом Городской клинической больницы имени Д.Д. Плетнева  
Медицинский центр «Спектра»  
Женская консультация Филиала № 3 Городской поликлиники № 52 Департамента здравоохранения города Москвы  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения клинко-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения  
Москвы Филиал № 1  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения клинко-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения  
Москвы Филиал № 1  
Медицинский Центр „MedSwiss”  
Новосибирский Городской Перинатальный Центр  
Женская консультация «Родильный дом №2»  
Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения Клинко-диагностический Центр  
Клиника «Три сердца»  
Городская поликлиника № 9, Женская консультация  
Женская консультация №2 роддома им. Н.А.Семашко  
Женская консультация Медицинское бюджетное учреждение здравоохранения „Городская клиническая больница №8”  
Медицинское бюджетное учреждение здравоохранения городская клиническая поликлиника № 5 города Челябинска  
Кемеровский кардиологический диспансер Женская консультация  
Женская консультация городская клиническая больница №7 города Ижевска  
Центральная городская больница №3 Женская консультация №1 города Екатеринбург  
Медицинский центр «Гармония»  
Городская больница №41 города Екатеринбург  
Женская консультация городской клинической больницы №6 города Ижевска  
Бюджетное учреждение здравоохранения омской области женская консультация родильного дома №2  
Бюджетное учреждение здравоохранения омской области женская консультация родильного дома №6  
Консультативно-диагностическая клиника Пермского государственного медицинского университета им. Вагнера  
Сургутский клинический перинатальный центр  
Медицинский центр «Доктор-А»  
Медицинский центр «Мать и дитя» Ярославль  
Государственное автономное учреждение здравоохранения Ярославля «Клиническая больница №2», Женская консультация  
Областной перинатальный центр, консультативно-диагностическое отделение  
Государственное автономное учреждение здравоохранения «Брянский клинко-диагностический центр»  
Медицинский центр „Женес”  
Городская клиническая больница №8 города Иваново  
Медицинский центр «Медассист»  
Женская консультация, Липецкая городская больница скорой медицинской помощи № 1  
ООО «Медхелп»  
Женская консультация, Воронежская городская поликлиника №4  
Бюджетное учреждение здравоохранения ВО «Воронежская городская клиническая больница №11», Женская консультация  
Женская консультация, Государственное учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом №2»  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2»  
Женская консультация, Медицинское бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная городская больница» г. Батайска  
Государственное автономное учреждение «Областной консультативно-диагностический центр»  
Женская консультация, Медицинское бюджетное учреждение здравоохранения Родильный дом №5  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им  
Н.А.Семашко»  
Медицинский центр «ЗимаМед»  
Бюджетное государственное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская поликлиника №6»  
Медицинский центр «Family»  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Клинический родильный дом»  
Клиника «Екатерининская»  
Кафедра факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Кубанского государственного  
медицинского университета  
Женская консультация №32  
БУЗОО ЖК РД №6

По данным ВОЗ, пятая часть населения Земли страдает тем или иным грибковым заболеванием. Общая заболеваемость микозами трудно поддается точной оценке, так как до сих пор они не относятся к категории заболеваний, подлежащих строгому учету [1]. До 45% обращений по поводу инфекционной патологии нижнего отдела женской репродуктивной системы приходится на долю вульвовагинального кандидоза (ВВК) [2]. Заболеваемость ВВК занимает ведущее место в структуре инфекционно-воспалительной патологии влагалища и не имеет тенденции к значительному снижению [3]. Более 75% женщин репродуктивного возраста переносят

один эпизод неосложненного (острого) ВВК, 40–45% отмечают два и более рецидива заболевания, рецидивирующее течение ВВК встречается у 10–15% [2, 4]. Частота ВВК у беременных женщин достигает 30–35%, бессимптомное носительство – до 40%, что является одной из актуальных проблем современного здравоохранения [5–7].

В связи с выраженной тенденцией к распространению вагинального кандидоза особую важность приобретает проблема его лечения. По причине того, что этиологические возбудители этого заболевания, чаще всего *Candida albicans*, могут входить в состав нормальной микрофлоры влагалища,

конечной целью лечения ВВК является восстановление нормальных показателей микроэкологии влагалища, предотвращающих гиперколонизацию грибов [8–10]. Необычайно широкая распространенность заболевания, его устойчивость к терапии и длительное течение заставляют обращать внимание на причины, приводящие к развитию грибковой инфекции и обуславливающие ее существование [1, 3].

Наибольший интерес в патогенезе ВВК представляют факторы, снижающие сопротивляемость макроорганизма. В большинстве случаев вагинального кандидоза, в том числе при его рецидивирующем течении, достаточно сложно выявить какое-либо состояние, однозначно предрасполагающее к инфекции. В связи с этим считается, что в патогенезе принимают участие многие факторы, находящиеся в сложном взаимодействии. К ним традиционно относят дисбаланс нормальной микрофлоры влагалища [11, 12].

Эффективность противогрибковых средств при лечении ВВК может достигать 80–90%. Препаратами выбора по многочисленным публикациям и международным клиническим рекомендациям являются препараты группы имидазолов [3, 6]. Как при наружном (сертаконазол, кетоконазол), так и при пероральном приеме (флуконазол) эффективность имидазолов достаточно высока. Тем не менее, долгосрочное и частое лечение противогрибковыми препаратами является фактором риска формирования резистентных штаммов *Candida*. Частота развития ВВК, вызванного *Candida albicans* и *non-albicans*, существенно возросла в популяции после того, как некоторые антимикотики и их дженерики (в частности флуконазол) были отнесены к безрецептурным препаратам, что связано с развитием устойчивости к ним (до 30% штаммов). При этом наиболее высокий уровень резистентности (45–75%) зафиксирован для *non-albicans* штаммов – *C. krusei* и *C. glabrata*, являющихся наиболее частой этиологической причиной рецидивирующей формы ВВК [13]. Таким образом, возникает проблема поиска и применения альтернативных методов предотвращения рецидивов ВВК [14, 15].

Результаты доклинических и ряда сравнительных клинических исследований свидетельствуют о том, что отдельные штаммы лактобактерий, в том числе *L. casei rhamnosus* 35 (*LCR35*) способны подавлять адгезию *Candida albicans* к вагинальному эпителию и/или пролиферацию *Candida albicans* [16]. В исследовании *in vitro* было показано прямое ингибирующее действие, направленное на штаммы грибка *Candida albicans*, а также *non-albicans*, при их совместном лабораторном культивировании с лактобактериями *LCR35*, входящих в состав препарата лактожиналь. При этом полной элиминации грибка удалось достичь в течение первых трех суток ко-инкубации [17]. Обнадёживающие результаты клинических исследований эффективности препарата *LCR35* обусловлены особенностями механизма действия этого штамма. Помимо обладания высокими адгезивными свойствами, *LCR35* способны выделять бактерицидные факторы,

подавляя при этом рост патогенной флоры, в том числе грибковой. Результаты, полученные в доклинических и в ходе интервенционных клинических исследований, свидетельствуют о том, что бактерии *LCR35* способны предотвращать возникновения рецидивов и могут применяться в качестве профилактики возникновения рецидивов ВВК [18–20].

Все эти полезные свойства лактобактерии *LCR35* обретают в результате уникального технологического процесса, отличного от ряда иных, используемых при производстве других вагинальных и пероральных пробиотиков. Благодаря этому удается достичь уникального трибиотического эффекта препарата, сочетающего в себе 3 компонента: штамм *LCR35* (пробиотик), секретлируемые метаболиты, обладающие противомикробным действием (постбиотик) и лактозы моногидрат – питательная среда для *LCR35* (пребиотик). По данным 2018 года на территории России штамм *LCR35* в вагинальной форме представлен только в составе лекарственного препарата лактожиналь.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность препарата, содержащего культуру лактобактерий *LCR35* (лактожиналь, капсулы вагинальные), в профилактике рецидивов вульвовагинального кандидоза после системной и/или местной терапии противогрибковыми препаратами.

## Материал и методы исследования

В рамках многоцентрового открытого проспективного сравнительного неинтервенционного исследования эффективности и переносимости препарата лактожиналь для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза после системной и/или местной терапии противогрибковыми препаратами приняло участие 800 пациенток с диагнозом острый вульвовагинальный кандидоз (ВВК) в 78 лечебно-профилактических учреждениях России, обеспечивающих медицинскую помощь женщинам с данной патологией. Расчет объема выборки осуществлялся, исходя из того, что пропорция пациенток без рецидива ВВК в группе сравнения приблизительно составит 30% (в соответствии с данными ранее проведенного исследования Револакт) [16]. Предполагаемое различие между группами – не менее 20%. Расчет объема выборки проводился с учетом необходимой мощности 80% (бета ошибка 20%) и допустимой альфа-ошибки 5%.

Пациентки в зависимости от назначенной им терапии распределялись в две группы в соотношении 1:3. Пациентки 1 группы (200 пациенток) получали курс терапии ВВК системной и/или местной терапии противогрибковыми препаратами. Пациентки 2 группы (600 пациенток) получали курс терапии ВВК системной и/или местной терапии противогрибковыми препаратами, а затем препарат, содержащий культуру лактобактерий *LCR35* (лактожиналь) по 1 капсуле вагинально на ночь в течение 21 дня. У всех пациенток на момент включения в исследование был диагностирован острый вульвовагинальный кандидоз.

При проведении исследования соблюдались следующие критерии включения\невключения пациентов.

Критерии включения в исследование:

- Наличие подписанного информированного согласия пациентки на участие в исследовании;
- Наличие острого вульвовагинального кандидоза (не менее двух локальных признаков и симптомов: зуд, жжение, отек слизистой, обильные выделения «ворожистого характера»);
- Женщины в возрасте 18–45 лет;

Назначение пациентке системной и/или местной терапии противогрибковыми препаратами, а также, в зависимости от выбранной тактики лечения, назначение препарата Лактожиналь.

Решение врача о выборе терапии, а также о тактике дальнейшего лечения должно быть принято до включения пациентки в исследование и независимо от него.

Критерии не включения в исследование:

- Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) на момент включения в исследование;
- Беременность;
- Любые клинические состояния, которые, по мнению врача-исследователя, противоречат критериям включения, могут стать причиной досрочного прекращения ее участия в исследовании или затруднят трактовку результатов последнего;
- Противопоказания к терапии препаратом лактожиналь, перечисленные в утвержденной инструкции;
- Клинически значимые иммунодефицитные состояния;

Применение других препаратов из группы пре- и/или пробиотиков, препаратов, закисляющих влагалищную среду и/или содержащих другие виды лактобацилл.

Для постановки диагноза и оценки эффективности лечения всем пациенткам был проведен следующий объем обследования: клиническое (жалобы, анамнез, общий и гинекологический осмотр), лабораторное (микроскопическое исследование мазка влагалищного секрета для верификации диагноза ВВК, определение рН). У всех пациенток на момент включения в исследование был подтвержден диагноз острый вульвовагинальный кандидоз. Данные осмотра свидетельствовали о текущем ВВК по состоянию слизистой влагалища и характеру выделений, значениям рН.

Исследование состояло из трех этапов. Первый этап – всем пациенткам проводилась терапия системными и/или местными противогрибковыми препаратами. Второй этап – начинался сразу после окончания курса противогрибковой терапии. Во время второго этапа осуществлялся прием исследуемого препарата лактожиналь по одной вагинальной капсуле ежедневно в течение 21 дня. В это время 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);
- общее количество обострений вульвовагинального кандидоза в течение всего исследования;

- оценка приверженности пациентов к терапии исследуемым препаратом (с помощью валидированного многофакторного опросника на исследование приверженности к фармакотерапии).

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 приемом препарата.

При проведении статистического анализа 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  $p < 0,05$ . Для проверки гипотезы об исходной однородности групп исследования было проведено тестирование нулевых гипотез при помощи t-критерия Стьюдента (для количественных показателей между независимыми выборками с нормальным распределением в исследуемой популяции), критерия Манна-Уитни (для показателей с распределением, отличающимся от нормального) или критерия  $\chi^2$  (для качественных признаков). Если предпосылки применения критерия  $\chi^2$  не выполнялись, применялся точный двусторонний критерий Фишера.

Статистические сравнения ДО – ПОСЛЕ терапии были проведены с помощью методов непараметрического теста знаковых рангов Уилкоксона внутри групп, а сравнение полученных изменений между терапевтическими группами – с помощью непараметрического критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Доли пациентов в группах сравнивались на основе критерия  $\chi^2$  (или точного критерия Фишера). Для оценки и сравнения времени до следующего рецидива ВВК после проведенной терапии между исследуемыми группами был использован анализ выживания Каплана-Майера (статистический критерий Log rank).

## Результаты исследования и обсуждение

Клинические проявления рецидива ВВК, как подтвержденные лабораторно, так и неподтвержденные, являются важным критерием эффективности терапии. При наличии рецидива ВВК именно клинические симптомы кандидоза являются маркером обострения, снижают качество жизни пациенток даже без лабораторного подтверждения, а эффективность лечения оценивается с позиций удлинения времени до следующего рецидива. Целью проведенного исследования было выяснить, возможно ли с помощью препарата, содержащего культуру *LCR35*, профилактировать рецидивы острого вульвовагинального кандидоза. В качестве критерия эффективности препарата после курса антимикотической терапии оценивалось время до следующего обострения (рецидива) ВВК.

По антропометрическим показателям и гинекологическому анамнезу пациентки достоверно не различались между исследуемыми группами (табл. 1).

Однако, по данным гинекологического анамнеза количество обострений ВВК за прошедший год до включения в исследование, включая текущее обострение, было значимо большим в группе пациентов, включенных в исследуемую группу, получавших терапию препаратом лактожиналь ( $p=0,009$ ), таблица 1.

Все пациентки исследования на первом этапе терапии получали местные и/или системные прогестогенные препараты (табл. 2). Полученные в исследовании данные показали, что время до рецидива ВВК было значимо большим в группе 2 (где применялся препарат лактожиналь)  $98,08 \pm 7,66$  дней по сравнению с группой 1 –  $86,19 \pm 3,91$  дней,  $p=0,037$ . Таким образом, полученные данные демонстрируют тенденцию к пролонгации безрецидивного периода после терапии острого ВВК в группе пациенток, получавших терапию исследуемым препаратом лактожиналь (табл. 3, рисунок).

Общая частота обострения (рецидивов) ВВК в группе лактожиналь была достоверно ниже (4,7%) по сравнению с группой, где не применялся исследуемый препарат (34,9%),  $p < 0,001$ , что также подтверждает доказываемую эффективность исследуемого препарата лактожиналь в профилактике рецидивов острого ВВК (табл. 3).

Оценка приверженности пациентов к терапии исследуемым препаратом лактожиналь показала высокий уровень ( $178,16 \pm 1,16$  баллов) по шкале валидированного многофакторного опросника на исследование приверженности к фармакотерапии (171–200 баллов – высокий уровень приверженности).

Таким образом, результаты проведенного наблюдательного исследования свидетельствуют об эффективности препарата, содержащего культуру лактобактерий LCR35 для профилактики обострений в комплексной терапии острого вульвовагинального

Таблица 1. Антропометрические и гинекологические характеристики пациенток исследования

	Группа 1 Контроль	Группа 2 Лактожиналь	<i>p</i>
Количество пациентов	200	600	
Возраст средний (годы)	$30,9 \pm 0,5$	$31,5 \pm 0,3$	0,232
Масса тела (кг)	$64,2 \pm 0,8$	$63,4 \pm 0,5$	0,620
Рост (см)	$165,3 \pm 0,4$	$165,5 \pm 0,2$	0,273
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	$23,5 \pm 0,3$	$23,1 \pm 0,2$	0,319
Гинекологический анамнез			
Продолжительность менструального цикла (дни)	$29 \pm 0,2$	$29 \pm 0,1$	0,703
День менструального цикла на момент начала терапии (дни)	$14,1 \pm 0,5$	$13,4 \pm 0,3$	0,638
Характер менструального цикла: Регулярный Нерегулярный	175 (91,1%) 17 (8,9%)	497 (88,8%) 63 (11,3%)	0,353
Метод контрацепции Барьерный КОКи Внутриматочная контрацепция Гормональное кольцо Календарный метод Прерванный половой акт Спермициды Гормональный имплантат Хирургический Половое воздержание Не предохраняется	107 (57,5%) 40 (21,5%) 11 (5,9%) 3 (1,6%) 0 (0%) 11 (5,9%) 1 (0,5%) 0 (0%) 0 (0%) 6 (3,2%) 7 (3,8%)	286 (53,8%) 129 (24,2%) 31 (5,8%) 13 (2,4%) 1 (0,2%) 19 (3,6%) 5 (0,9%) 3 (0,6%) 1 (0,2%) 17 (3,2%) 27 (5,1%)	0,525
Рецидивы ВВК за последний год Первый случай 2–3 случая 4 и более случаев	126 (64,3%) 64 (32,7%) 6 (3,1%)	309 (54,7%) 220 (38,9%) 36 (6,4%)	0,009



Таблица 2. Противогрибковая терапия, применяемая в исследовании

	Группа 1. Контроль (n=200)	Группа 2. Лактожиналь (n=600)	p
Системные противогрибковые препараты			
Флуконазол	137 (83,0%)	400 (85,3%)	0,372
Натамицин	6 (3,6%)	15 (3,2%)	
Итраконазол	18 (10,9%)	49 (10,4%)	
Нистатин	2 (1,2%)	2 (0,4%)	
Кетаконазол	2 (1,2%)	3 (0,6%)	
Всего	165 (100%)	469 (100%)	
Местные противогрибковые препараты			
Бутоконазол	14 (8,0%)	18 (3,6%)	0,127
Сертаконазол	54 (30,7%)	146 (29,0%)	
Итраконазол	6 (3,4%)	9 (1,8%)	
Кетаконазол	35 (19,9%)	88 (17,5%)	
Клотримазол	22 (12,5%)	46 (9,1%)	
Натамицин	25 (14,2%)	82 (16,3%)	
Нистатин	6 (3,4%)	35 (7,0%)	
Фентиконазол	7 (4,0%)	42 (8,3%)	
Другое	7 (4,0%)	37 (8,0%)	
Всего	176 (100%)	503 (100%)	

Таблица 3. Обострения (рецидивы) ВВК в процессе исследования

	Группа 1. Контроль (n=200)	Группа 2. Лактожиналь (n=600)	p
Время до следующего рецидива ВВК после проведенной терапии (дни, среднее значение и 95% ДИ)	86,19±3,91 95% ДИ 78,5–93,9	98,08±7,66 95% ДИ 83,1–113,1	0,037*
Время до следующего рецидива ВВК после проведенной терапии (дни, медиана и 95% ДИ)	89±6,2 95% ДИ 76,9–101,1	90±13,8 95% ДИ 63,0–117,0	
Общее количество обострений ВВК (ед.)	34,9%	4,7%	<0,001

\* Анализ выживания Каплана-Майера (Log Rank)

кандидоза (вторым этапом после курса системной и/или местной противогрибковой терапии).

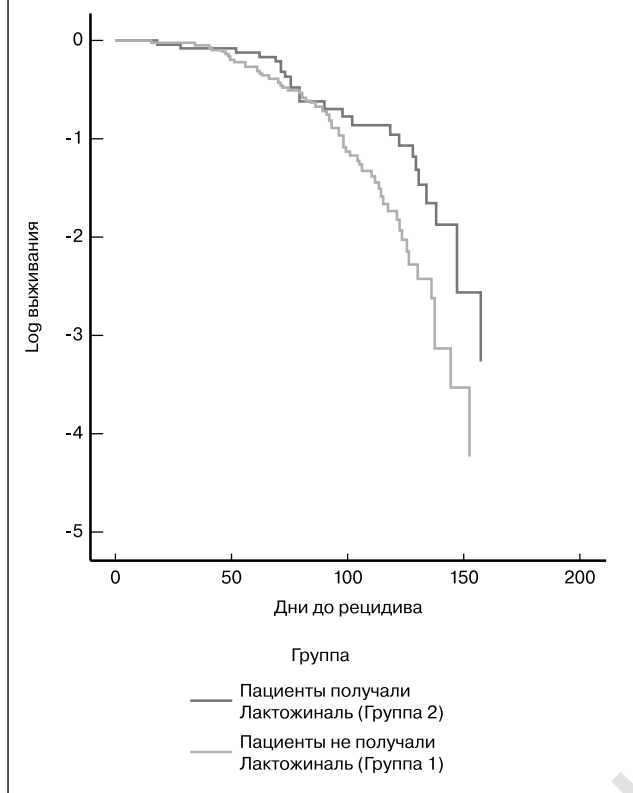
За время проведения настоящего наблюдательного исследования нежелательные явления были зарегистрированы у 62 пациенток: 44 (7,33%) исследуемой группы и 18 (9,0%) группы контроля. Анализ количества и выраженности нежелательных явлений, выявляемых в процессе исследования, показал, что группы лечения были сопоставимы по параметрам безопасности, без статистически значимых различий,  $p > 0,05$ . Таким образом, препарат лактожиналь, содер-

жащий культуру лактобактерий *LCR35* (капсулы для вагинального применения), имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости.

### Заключение

На основании полученных данных проведенного наблюдательного исследования можно сделать вывод, что применение препарата лактожиналь, содержащего культуру лактобактерий *LCR35*, в комплексной терапии ВВК после системных и/или

Рисунок. Время до следующего рецидива ВВК после проведенной терапии. Анализ выживания Каплана–Майера



местных противогрибковых препаратов способствует снижению риска рецидива заболевания в 7 раз по сравнению с монотерапией противогрибковыми препаратами.

При этом исследуемый препарат продемонстрировал хорошую переносимость и приверженность к терапии.

Предлагаемый двухэтапный метод терапии с интравагинальным применением лактобактерий *LCR35* после завершения базового курса антимикотика направлен на снижение рецидива ВВК и имеет преимущество над используемым одноэтапным методом лечения данного заболевания.

## Литература/References

1. *Workowski K.A., Bolan G.A.*; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm. Rep. 2015; 64(RR-03): 1-137.
2. *Vermitsky J.P., Self M.J., Chadwick S.G., Trama J.P., Adelson M.E., Mordechai E., Gyax S.E.* Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. J. Clin. Microbiol. 2008; 46(4): 1501-3.
3. *Кира Е.Ф.* Пробиотики в гинекологической практике. Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2008; 3: 6-11. [Kira E.F. Probiotics in gynecological practice. Journal of Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2008; 3: 6-11. (in Russian)]
4. *McClelland R.S., Richardson B.A., Hassan W.M., Graham S.M., Kiarie J., Baeten J.M.* et al. Prospective study of vaginal bacterial flora and other risk factors for vulvovaginal candidiasis. J. Infect. Dis. 2009; 199(12): 1883-90.
5. *Манухин И.Б., Силаев К.А., Вученович Ю.Д.* Влияние современной методики дородовой психопрофилактической подготовки беременных и альтернативных способов вагинального родоразрешения на течение и исход родов. Акушерство и гинекология. 2018; 2: 115-9. [Manukhin I.B., Silaev K.A., Vuchenovich Yu.D. The impact of modern methods of prenatal psychoprophylactic preparation of pregnant women and alternative ways of vaginal delivery on the course and outcome of childbirth. Obstetrics and gynecology. 2018; 2: 115-9. (in Russian)]
6. *Прилепская В.Н., Мирзабалаева А.К., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р.* Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2013. [Prilepskaya V.N., Mirzabalayeva A.K., Kira E.F., Gomberg M.A., Apolikina I.A., Bayramova G.R. Federal clinical guidelines "Diagnosis and treatment of diseases involving pathological secretions from the genital tract of women." М.: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2013. (in Russian)]
7. *Манухин И.Б., Силаев К.А.* Роль психопрофилактической подготовки беременных к родам. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(6): 9-13. [Manukhin I.B., Silaev K.A. The role of psychoprophylactic preparation of pregnant women for childbirth. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2016; 16 (6): 9-13. (in Russian)]
8. *Zhou X., Westman R., Hickey R., Hansmann M.A., Kennedy C., Osborn T.W., Forney L.J.* Vaginal microbiota of women with frequent vulvovaginal candidiasis. Infect. Immun. 2009; 77(9): 4130-5.
9. *Swidsinski A., Guschin A., Tang Q., Dörffel Y., Verstraelen H., Tertychnyy A.* et al. Vulvovaginal Candidiasis: Histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 25 October.
10. *Babic M., Hukic M.* *Candida albicans* and non-*albicans* species as etiological agent of vaginitis in pregnant and non-pregnant women. Bosn. J. Basic Med. Sci. 2010; 10(1): 89-97.
11. *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.
12. *Dan M., Leshem Y., Yeshaya A.* Performance of a rapid yeast test in detecting *Candida* spp. in the vagina. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2010; 67: 52.
13. *Bauters T.G., Dhont M.A., Temmerman M.I., Nelis H.J.* Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 187(3): 569-74.
14. *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.
15. *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.
16. *Coudeyras S., Jugie G., Vermerie M., Forestier C.* Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2008; 2008: 549640.
17. *Савичева А.М., Рыбина Е.В.* Исследование in vitro роста, размножения, антибиотикорезистентности, конкурентных взаимоотношений штамма *Lactobacillus casei rhamnosus*. Акушерство и гинекология. 2014; 7: 79-83. [Savicheva A.M. Rybina E.V. In vitro study of growth, reproduction, antibiotic resistance, competitive relationships of the strain *Lactobacillus casei rhamnosus*. Obstetrics and gynecology. 2014; 7: 79-83. (in Russian)]
18. *Башмакова Н.В., Волкова Н.Ю., Гнатко Е.П., Данькова И.В., Доброхотова Ю.Э., Карахалис Л.Ю., Мальцева Л.И., Наделева 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: 135-42. [Bashmakova, N.V., Volkova, N.Yu., Gnatko, EP, Dan'kova, I.V.,

- Dobrokhotova, Yu.E., Karahalish, L.Yu., Maltseva, L.I., Nadelyaeva, Ya.G., Potapov V.A., Serova O.F.F., Suturina L.V., Tarasova M.A., Tatarchuk T.F. Probiotic for the prevention of recurrence of vulvovaginal candidiasis (results of an international multicenter open source study of revolact). *Obstetrics and gynecology*. 2017; 6: 135-42. (in Russian)]
19. Сгибнев А.В., Кремлева Е.А. Потенцирование активности антибиотиков метаболитами нормальной вагинальной микрофлоры. *Акушерство и гинекология*. 2017; 3:108-14. [Sgibnev A.V., Kremleva E.A. Potentiation of antibiotic activity by metabolites of normal vaginal microflora. *Obstetrics and gynecology*. 2017; 3: 108-14. (in Russian)]
20. Сгибнев А.В., Кремлева Е.А., Щетинина Ю.С., Черкасова Ю.И. Совместное применение антимикробных и пробиотических препаратов как способ повышения эффективности терапии генитальных инфекций. *Акушерство и гинекология*. 2018; 4: 113-8. [Sgibnev A.V., Kremleva E.A., Schetinina Yu.S., Cherkasova Yu.I. The combined use of antimicrobial and probiotic drugs as a way to increase the effectiveness of treatment of genital infections. *Obstetrics and gynecology*. 2018; 4: 113-8. (in Russian)]

Поступила 30.11.2018

Принята в печать 07.12.2018

Received 30.11.2018

Accepted 07.12.2018

#### Сведения об авторах:

**Манухин Игорь Борисович**, д.м.н, заслуженный врач России, профессор, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета.

Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д.20/1. Телефон: 8(499)178-59-71. E-mail: mgmsugyn@mail.ru

**Абашова Елена Ивановна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. Телефон: 8 (812) 328-98-20, 8 (921) 945-90-90. E-mail: abashova@yandex.ru

**Базина Марина Ивановна**, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, зав. кафедрой акушерства и гинекологии. Адрес: 660034, Россия, г. Красноярск, проспект Красноярский рабочий, д.170

**Мальцева Лариса Ивановна**, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии №1 Казанской ГМА Минздрава России.

Адрес: 420012, Россия, Казань, ул. Муштары д. 11. Телефон: 8(843)233-34-87. E-mail: laramalc@mail.ru

**Олина Анна Александровна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Пермского государственного медицинского университета

им. академика Е.А.Вagnera Минздрава России. Адрес: 6140000, Россия, Пермь, ул.Петропавловская, д.26. Телефон: 8(342)236-44-72. E-mail: olina29@mail.ru

**Ткаченко Людмила Владимировна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета.

Адрес: 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. Телефон: 8 (8442) 38-50-05. E-mail: tkachenko.fuv@mail

**Каткова Надежда Юрьевна**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПКВ ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России.

Адрес: 603106, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. Телефон: 8 (831) 465-75-75. E-mail: rector@gma.nnov.ru

**Герасимов Алексей Михайлович**, д.м.н., Ивановская государственная медицинская академия.

Адрес: 153462, Иваново, проспект Ф. Энгельса, д. 8. Телефон: 8(4932) 30-17-66

#### About the authors:

**Manukhin, Igor B.**, MD, Honored Doctor of Russia, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia.

127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str. 20, bldg. 1. Tel.: +74991782831. E-mail: mgmsugyn@mail.ru

**Abashova, Elena I.**, PhD, senior researcher, Department of Endocrinology Reproduction, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line str. 3. Tel.: +78123289820, +79219459090. E-mail: abashova@yandex.ru

**Bazina, Marina I.**, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenskiy. 660034, Russia, Krasnoyarsk, Krasnoyarskiy rabochiy pr. 170

**Maltseva, Larisa I.**, MD, professor, Department of obstetrics and gynecology № 1, Kazan State Medical Academy.

420012, Russia, Kazan, Mushtari str.1. Tel: +7 (843)233-34-87. E-mail:laramalc@mail.ru

**Olina, Anna A.**, MD, professor of Department of obstetrics and gynecology, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia.

614990, Russia, Perm, Petropavlovskaya str. 26. Tel.: +73422172020. E-mail: olina29@mail.ru

**Tkachenko, Ludmila V.**, MD, professor, head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of advanced training of doctors, Volgograd State Medical University.

400131, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq. str. 1. Tel.: +78442385005. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

**Katkova, Nadezhda Yu.**, MD, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Postgraduate Education Faculty, Nizhny Novgorod State Medical Academy. 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq. str. 10/1. Tel.: +78314657575. E-mail: rector@gma.nnov.ru

**Alexey, Gerasimov M.**, MD, Ivanovo State Medical Academy. 153462, Russia, Ivanovo, F. Engels Ave. str. 8. Tel.: +74932301766

## Трибиотик для нормализации вагинальной микрофлоры после противомикробной терапии<sup>1</sup>

Способствует **нормализации pH и микрофлоры** влагалища после противомикробной терапии<sup>2,3</sup>

Обеспечивает **стойкую** защиту от рецидивов БВ и ВВК<sup>4-6</sup>

**Удобен** в применении, действует местно, в очаге заболевания<sup>7</sup>



Узнайте больше на [www.lactozinal.ru](http://www.lactozinal.ru)

1. После антибактериальной терапии бактериального вагиноза, после местной и/или системной терапии ВВК противогрибковыми препаратами;  
2. Сгибнев А. В. и др. Акушерство и гинекология. 2018; 4: 112–117; 3. Савичева А. М., Рыбина Е. В. «Акушерство и гинекология» 2014, №7; 79–83; 4. Башмакова Н.В. и др. Акушерство и гинекология. 2017; 6: 136–42; 5. Манухин И. Б и др. Акушерство и гинекология. 2018. №12; 130–138; 6. Провоторова Т. В. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; №4. С. 87–94; 7. Инструкция по медицинскому применению Лактожиналь®.

ЛАСТО.01.2019.0287 Реклама

ООО «Безен Хелскеа РУС». Россия, 123557, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13. Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. [www.Безен.рф](http://www.Безен.рф)