

В. Ф. Нагорная, Н. В. Байло

## ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА У БЕРЕМЕННЫХ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 618.3-06:618.16-002.828-036.65-085.282

В. Ф. Нагорная, Н. В. Байло

### ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА У БЕРЕМЕННЫХ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В работе представлены данные о результатах комбинированного использования антимикотика сертаконазола нитрата и пробиотика фермалака в лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у беременных. Высокая клиническая (100 %) эффективность и благоприятные результаты бактериологического исследования: микологическое выздоровление (68 %) и стойко низкая степень обсеменения (32 %) — позволяют рекомендовать предложенную схему в оптимизации лечения указанной патологии во время гестации. В свою очередь, достоверное повышение сывороточного уровня IgA —  $(2,35 \pm 0,09)$  г/л в группе пациенток, которые получали антимикотическую терапию в комбинации с пробиотиком фермалаком, также свидетельствует об обоснованности комплексного лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. Клиническая эффективность, непродолжительный курс лечения, иммунобиологический эффект, отсутствие системного влияния и широкий спектр действия позволяют считать пробиотик фермалак эффективным и безопасным препаратом в комплексном лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита.

**Ключевые слова:** пробиотик фермалак, рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, беременность.

UDC 618.3-06:618.16-002.828-036.65-085.282

V. F. Nagorna, N. V. Baylo

### OPTIMIZATION POSSIBILITIES FOR TREATMENT OF RECURRENT CANDIDA VULVOVAGINITIS IN PREGNANT WOMEN

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** While occurring in 30–40% pregnant women, Candida vulvovaginitis is diagnosed in almost 45–50% patients before delivery. At the same time, unfavourable course and outcome of pregnancy in relation to the given pathology is, first of all, associated with high rate of gestational complications, complications in delivery and in postpartum period, as well as the risk of ante- and intranatal infecting of a fetus.

**Aim of the research.** Evaluation of the clinical effectiveness of using a probiotic Fermalak for treatment of recurrent Candida vulvovaginitis in pregnant women.

**Materials and methods.** 50 pregnant women with recurrent Candida vulvovaginitis have been examined and treated. The patients of the first group (the basic one) (n=25) received traditional antimycotic therapy combined with the probiotic. The patients of the second group (the control one) (n=25) received only intravaginal suppository of an antimycotic sertaconazole nitrate once.

**Results of the research and their discussion.** The conducted research allowed us to determine the clinical effectiveness (100%), mycotic recovery (68%) and stubbornly low degree of semination (32%) in pregnant women with recurrent Candida vulvovaginitis. A significant increase of serum IgA level  $(2.35 \pm 0.09)$  g/l) in the group of patients, who received antimycotic therapy combined with the probiotic Fermalak.

**Conclusions.** Clinical effectiveness, immunobiological effect and a broad spectrum of activity of the drug allow us to consider the probiotic Fermalak as a highly effective and safe remedy in complex treatment of recurrent Candida vulvovaginitis in pregnant women.

**Key words:** probiotic Fermalak, recurrent Candida vulvovaginitis, pregnancy.

По данным современной литературы, микотическая инфекция прочно занимает лидирующую позицию в структуре специфических инфекций репродуктивных органов, уступая лишь бактериальному вагינוзу [1; 2]. Согласно многочисленным научным исследо-

ваниям, грибковые поражения в 40–50 % случаев становятся причиной инфекционной патологии влагалища и одной из наиболее частых причин обращения женщины за специализированной медицинской помощью [3–5]. Однако до сих пор представление о фар-

макотерапии кандидоза остается довольно противоречивым, особенно во время беременности [1; 5]. Так, встречаясь у 30–40 % беременных (по различным данным), перед родами кандидозный вульвовагинит (КВВ) с характерным бессимптомным течением и час-



тыми рецидивами наблюдается почти у 45–50 % женщин. При этом неблагоприятное течение и исход беременности на фоне данной патологии связаны, прежде всего, с высокой частотой гестационных осложнений, осложнений в родах и послеродовом периоде, риском анте- и интранатального инфицирования плода [3]. Плохая курабельность кандидозной инфекции во время гестации — следствие как изменения гормонального баланса, так и иммуносупрессорного действия высокого уровня прогестерона в сыворотке крови беременных женщин [6]. Это, в свою очередь, обуславливает дальнейший поиск более четких и эффективных алгоритмов по рациональному лечению КВВ у таких пациенток.

В соответствии с современными представлениями, антимикотические препараты, используемые во время беременности, должны отвечать ряду требований: обладать широким спектром действия, не подавлять функциональную активность и биологический цикл лактобацилл, хорошо переноситься женщинами, быть безопасными для пациентки и плода [2; 4].

Одним из инновационных и перспективных средств в оптимизации лечения нарушений биоциноза влагалища на современном этапе является применение пробиотиков. Нами в комплексной терапии КВВ предложено использование пробиотика фермалак. Действие препарата основано на уникальной комбинации в нем двух активных ингредиентов: более 2 млрд стабилизированной культуры лиофилизированных молочнокислых бактерий — *Lactobacillus rhamnosus R0011* ( $1,6 \cdot 10^9$ ) и *Yogurt Culture Rosell-94: Streptococcus thermophilus* ( $0,2 \cdot 10^9$ ) и *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* ( $0,2 \cdot 10^9$ ). Препарат также содержит стеарат магния, аскорбиновую кислоту и лактозу.

*Lactobacillus rhamnosus R0011* поддерживают баланс влажной экосистемы и местного иммунитета путем конкуренции за адгезию к рецепторам эпителия (выработка экзополисахаридов и муцина с формированием биопленок на поверхности эпителия), за питательные вещества, а также путем продукции противомикробных веществ (перекиси водорода, молочной кислоты и бактериоцинов) и стимуляции пролиферации клеток иммунной системы.

Продуцируя перекись водорода и фолиевую кислоту, *Yogurt Culture Rosell-94*, в свою очередь, регулирует кислотный баланс во влагалище, стимулирует активное размножение лактобактерий и предотвращает при этом размножение патогенных и условно-патогенных микробов.

Сочетание бактерицидного, вирус-разрушающего (пероксид водорода, бактериоцины) и иммуномодулирующего действия лактобацилл определяет их уникальную роль в сохранении физиологической вагинальной среды с рН в диапазоне 3,8–4,5 и предотвращении возникновения дисбаланса биотопа влагалища [3; 4]. Вышеперечисленные фармакологические свойства препарата указывают на целесообразность возможного его использования при лечении КВВ во время беременности.

**Цель** исследования — оценка клинической эффективности применения пробиотика фермалака в лечении рецидивирующего КВВ у беременных.

#### **Материалы и методы исследования**

Для решения поставленной цели на базе Одесского областного перинатального центра проведено обследование и лечение 50 беременных женщин с рецидивирующим вульвовагинитом, вызванным *Candida*. В зависимости от метода лечения пациентки были разде-

лены на две группы. Пациентки I группы (основная, n=25) получали традиционную антимикотическую терапию в комбинации с пробиотиком: за однократным интравагинальным применением суппозитория антимикотика сертаконазола нитрата с 8-го дня проводимой терапии следовало ежедневное интравагинальное введение пробиотика по 1 суппозиторию в сутки. На фоне пробиотика, обычно на 3–4-е сутки приема, отмечалось возобновление клинических проявлений КВВ, что было показанием для повторного однократного интравагинального назначения антимикотика сертаконазола нитрата. Пациентки II группы (контрольная, n=25) получали только интравагинальный суппозиторий антимикотика сертаконазола нитрата однократно.

Клинический мониторинг беременных I группы осуществлялся до начала лечения, на 7-й день после первого интравагинального введения антимикотика, при возобновлении клинических проявлений КВВ на фоне приема пробиотика, на 7-й день повторного интравагинального применения антимикотика и через 28 дней после завершения лечения. Эффективность терапии КВВ оценивали путем проведения микробиологического исследования влагалищных выделений до начала лечения, на 7-й день лечения, на 4-е сутки приема фермалака, на 7-е сутки повторного введения антимикотика. Клинико-лабораторные исследования проводились на базе лаборатории Областной клинической больницы.

Критериями включения в исследование были: клинико-лабораторная верификация рецидивирующего КВВ, отсутствие аллергической реакции на компоненты используемых препаратов, добровольно подписанное женщиной информированное согласие на соблюдение предписаний врача, что



не исключало возможности выхода пациентки из исследования на любом этапе.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики в программах Excel и Statistica. Для оценки достоверности различий до и после лечения применяли t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$  [7].

### Результаты исследований и их обсуждение

Возраст обследованных женщин колебался от 18 до 37 лет, средний возраст составил  $(29,1 \pm 0,4)$  года. Достоверных отличий в распределении групп по возрастным категориям не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Среди соматической патологии в группах исследования преобладали хронические заболевания желудочно-кишечного тракта: 19 (76 %) — в I и 21 (84 %) — во II группах ( $p > 0,05$ ).

Фоновая генитальная патология была представлена кольпитом различной этиологии, аднекситом, эндоцервицитом и наблюдалась в I группе у 22 (88 %) пациенток, во II группе — у 20 (80 %) женщин ( $p > 0,05$ ).

Акушерский анамнез был отягощен: искусственными абортми у 17 (68 %) беременных I группы и 20 (80 %) пациенток II группы; самопроизвольными абортми — у 9 (36 %) и 8 (32 %) женщин; операцией кесарева сечения — у 5 (20 %) и 3 (12 %) беременных соответственно.

При анализе данных анамнеза болезни было выявлено, что в большинстве своем манифестация КВВ наступила впервые во время беременности у 19 (76 %) пациенток в I группе и 17 (68 %) во II группе.

Ведущими клиническими проявлениями рецидивирующего КВВ в I группе были: вульвовагинальный зуд у 16

(64 %); вульвовагинальная эритема у 12 (48 %); инфильтрация у 7 (28 %) и творожистые выделения, покрывающие налетами очагово или сплошь слизистую оболочку влагалища, у 11 (44 %) женщин. Клиническое течение рецидивирующего КВВ у пациенток II группы достоверно от I группы не отличалось и проявлялось в виде: вульвовагинального зуда у 13 (52 %); вульвовагинальной эритемы у 16 (64 %); отечности у 7 (28 %), творожистых выделений, покрывающих налетами очагово или сплошь слизистую оболочку влагалища, у 14 (56 %) и дизурических явлений у 2 (8 %) женщин ( $p > 0,05$ ).

При обследовании микробиологическими методами грибы рода *Candida albicans* были выявлены у 19 (76 %) пациенток I группы и 16 (64 %) женщин II группы; *Candida tropicalis* — у 3 (12 %) женщин в I группе и у 5 (20 %) беременных II группы; *Candida glabrata* — у 3 (12 %) и 4 (16 %) беременных соответственно. Такая картина подтверждает данные литературы о ведущей роли *Candida albicans* в этиологической структуре КВВ у женщин репродуктивного возраста [5]. В монокультуре *Candida* выделены в 20 % случаев в обеих группах, в сочетании с другой флорой — в 80 %.

Клинические исследования показали, что на фоне антимикотической терапии сертаконазолом нитрата терапевтический эффект (исчезновение или значительное уменьшение симптомов заболевания) у большинства женщин — 18 (72 %) в I группе и 16 (64 %) во II группе — наступал уже в первые сутки. К третьим суткам от начала лечения клиническое выздоровление констатировали у 22 (88 %) беременных I группы и 24 (96 %) пациенток II группы, на пятые сутки все пациентки I и II групп исследования констатировали положительный клинический

эффект от проводимой терапии. Микробиологический контроль на 7-й день после применения сертаконазола констатировал: без клинических проявлений *Candida* в количестве  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/мл обнаруживалась у 22 (88 %) пациенток I группы и 20 (80 %) беременных II группы. В минимальном количестве ( $10^2$  КОЕ/мл) *Candida* была выявлена у 3 (12 %) женщин I группы и 5 (20 %) пациенток II группы. Отмечено снижение условно-патогенной флоры (не определялся *Staph. haem.*, значительно снизился титр *E. coli*).

Возобновление клинических проявлений заболевания у пациенток I группы на 3–4-й день интравагинального применения иммунобиологического пробиотика сопровождалось достоверным ухудшением бактериологических показателей. Количество *Candida* возрастало в бактериологическом материале до  $10^8$ – $10^{11}$  КОЕ/мл абсолютно у всех пациенток I группы ( $p < 0,05$ ).

Проведение третьего этапа лечения рецидивирующего КВВ — повторное интравагинальное введение антимикотика сертаконазола нитрата — приводило к исчезновению возобновившихся клинических проявлений заболевания уже в первые сутки у 21 (84 %) пациентки I группы. Остальные 4 (16 %) женщины констатировали улучшение самочувствия к концу третьих суток.

Проведение микробиологической диагностики на 7-й день после повторного использования антимикотика сертаконазола нитрата свидетельствовало об элиминации возбудителя из вагинального отделяемого у 13 (52 %) пациенток I группы. У 12 (48 %) пациенток на фоне нормальной микроскопии вагинального мазка при культуральном исследовании повторно были выделены *Candida albicans* в небольшом количестве  $10^2$ – $10^3$  КОЕ/мл ( $p < 0,05$ ).



Контрольные исследования через 28 дней после окончания антимикотической терапии позволили установить полное клиническое и этиологическое выздоровление большинства, а именно 17 (68 %) пациенток I группы. На фоне 100 % клинического выздоровления у 8 (32 %) беременных было констатировано кандидоносительство — *Candida albicans* в количестве  $10^2$ – $10^3$  КОЕ/мл ( $p < 0,05$ ). Микологическое выздоровление в указанный срок не регистрировалось ни в одном случае у пациенток II группы. О персистенции *Candida* во влагалищном биотопе свидетельствовали результаты бактериологических исследований, где возбудитель обнаруживался в количестве  $10^4$ – $10^8$  КОЕ/мл ( $p > 0,05$ ). Бессимптомное течение заболевания было констатировано у 9 (36 %) беременных II группы. Это, в свою очередь, обуславливало необходимость дополнительного проведения антимикотической терапии.

Клинико-лабораторные исследования через 28 дней после окончания антимикотической терапии также включали изучение уровня сывороточного IgA в I и II группах. Использование предложенных терапевтических схем в лечении рецидивирующего КВВ у беременных показало, что у пациенток I группы уровень сывороточного IgA составлял  $(2,35 \pm 0,09)$  г/л, что достоверно превышало уровень IgA среди пациенток II группы —  $(1,78 \pm 0,10)$  г/л ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Высокая бактериологическая (68 %) и клиническая (100 %) эффективность комбинированного лечения рецидивирующего КВВ у беременных по предложенной схеме позволяет рекомендовать включение иммунобиологического пробиотика в алгоритмы оптимизации лечения указанной патологии во время гестации.

2. О полном предотвращении или существенном отдалении комбинированным лечением (антимикотик + пробиотик) развития рецидива КВВ свидетельствуют результаты отдаленного (через 28 дней) бактериологического исследования: микологическое выздоровление (68 %) и стойко низкая степень обсеменения (32 %) *Candida* ( $10^2$ – $10^3$  КОЕ/мл).

3. О целесообразности использования иммунобиологического пробиотика в комплексном лечении рецидивирующего КВВ у беременных свидетельствует достоверное повышение уровня сывороточного IgA —  $(2,35 \pm 0,09)$  г/л в группе пациенток, получавших традиционную антимикотическую терапию в комбинации с пробиотиком фермалак.

4. Клиническая эффективность, короткий курс лечения, иммунобиологический эффект, удобство применения, отсутствие системного воздействия и широкий спектр действия препарата позволяют считать пробиотик фермалак высокоэффективным и безопасным средством в комплексном лечении рецидивирующего КВВ у беременных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов В. М. Оптимизация лечения хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста / В. М. Астахов, П. Ф. Шаганов, Г. М. Алиева // Здоровье женщины. – 2008. – № 3. – С. 81–85.

2. Modified classification of microscopic evaluation of vulvovaginal infections / J. Masata, M. Poislova, A. Jedlickova [et al.] // Ceska gynekologie. – 2010. – Vol. 75, N 3. – P. 199–208.

3. Бойко Е. Н. Вагинальный кандидоз при беременности / Е. Н. Бойко, В. А. Зозуля // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2. – С. 208–209.

4. Игнатовский А. В. Новые возможности в терапии патологии вульвы и влагалища / А. В. Игнатовский, Е. В. Соколовский // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 1. – С. 56–59.

5. Attitudes and experience of women to common vaginal infections /

S. R. Johnson, H. Griffiths, F. J. Humberstone [et al.] // Journal of lower genital tract disease. – 2010. – Vol. 14, N 4. – P. 287–294.

6. Венцовский Б. М. Местная терапия вульвовагинального кандидоза у беременных / Б. М. Венцовский, В. А. Товстановская // Здоровье женщины. – 2010. – № 5. – С. 75–78.

7. Андронов А. М. Теория вероятности и математическая статистика / А. М. Андронов, Е. А. Копытов, Л. Я. Гринглаз. – СПб. : Питер, 2004. – 460 с.

### REFERENCES

1. Astakhov V.M., Shaganov P.F., Alieva G.M. Optimization of treatment of chronic recurrent candidal vulvovaginitis of women in reproductive age. *Zdorovyе zhenshchiny* 2008; 3: 81-85.

2. Masata J., Poislova M., Jedlickova A. et al. Modified classification of microscopic evaluation of vulvovaginal infections. *Ceska gynekologie* 2010; 75 (3): 199-208.

3. Boiko Ye.N., Zozulia V.A. Vaginal candidiasis in pregnancy. *Reporter of Russian State Medical University* 2006; 2: 208-209.

4. Ignatovskii A.V., Sokolovskii Ye.V. New possibilities in treatment of pathology of vulva and vagina. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2009; 58 (1): 56-59.

5. Johnson S.R., Griffiths H., Humberstone F.J. et al. Attitudes and experience of women to common vaginal infections. *Journal of lower genital tract disease* 2010; 14 (4): 287-294.

6. Ventskovskiy B.M., Tovstanskaia V.A. Local treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnant women. *Zdorovyе zhenshchiny* 2010; 5: 75-78.

7. Andronov A.M., Kopytov Ye.A., Gringlaz L.Ya. Probability theory and mathematical statistics. SPb., Piter, 2004. 460 p.

Поступила 5.09.2014

