

Профилактика рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивной системы

В рамках XXV Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя» прозвучали доклады ведущих российских экспертов в области женского здоровья, в том числе посвященные профилактике рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивной системы, а также диагностике и лечению вагинальных инфекций.

Рецидивирующий кандидоз – проблема современности. Как быть практикующему врачу

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России (Краснодар), д.м.н. Наталья Вячеславовна МИНГАЛЕВА проанализировала актуальные проблемы лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ВВК). Она отметила, что ВВК относится к наиболее распространенным заболеваниям урогенитального тракта. В репродуктивном возрасте один эпизод ВВК переносят 75 женщин, два и более – 40–45%¹.

В настоящее время наблюдается тенденция к возрастанию встречаемости длительно протекающих, рецидивирующих форм ВВК^{2,3}.

Увеличение распространенности рецидивирующих форм ВВК обусловлено, в частности:

- разноликостью и вирулентностью грибов рода *Candida*;
- многообразием клинической симптоматики;

- сложностью нивелирования фоновых заболеваний, как генитальных, так и соматических;
- адаптивностью грибов к антимикотической терапии.

В отечественной научной литературе принято выделять две клинические формы ВВК – острую и рецидивирующую (хроническую). При этом о рецидивирующем ВВК говорят при наличии не менее четырех обострений ВВК в течение 12 месяцев. Такое деление учитывает фактор частоты эпизодов ВВК.

В классификации, предложенной D. Eschenbach и используемой в рекомендациях США (Центры по контролю и профилактике заболеваний, Centers for Disease Control and Prevention – CDC, 2015 г.) и других стран, выделяют неосложненный и осложненный ВВК. Неосложненный предполагает впервые выявленный или спорадически (менее четырех раз в год) возникающий ВВК с умеренными проявления-

ми вагинита без сопутствующих факторов риска, сопровождающихся подавлением иммунитета (сахарный диабет, прием цитостатиков, глюкокортикостероидов и др.), вызванный *C. albicans*. На осложненный ВВК указывают выраженные объективные симптомы – эритема, отек, изъязвления, трещины слизистых оболочек и кожи перианальной области, эпизоды кандидоза четыре раза в год и более (рецидивирующий ВВК). ВВК считают осложненным, когда возбудитель инфекции принадлежит к видам *Candida*, не относящимся к *C. albicans* (*non albicans Candida* – NAC), а также при выявлении факторов риска, ассоциированных со снижением иммунитета (сахарный диабет, прием цитостатиков, глюкокортикостероидов и др.).

В исследованиях последних лет показано, что высокая распространенность во всем мире и глубокое негативное воздействие ВВК на качество жизни женщин требуют дальнейшего изучения механизмов патогенеза заболевания, роли микробиома и поиска новых подходов к лечению⁴.

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; 22 (8): 421–429.

² Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012.

³ Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: новые критерии и международные рекомендации для врача клинициста, основанные на принципах доказательной медицины. Доктор.ру. 2011; 9 (68): 18–23.

⁴ Willems H.M.E., Ahmed S.S., Liu J., et al. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. J. Fungi (Basel). 2020; 6 (1): 27.



Род *Candida* включает 163 вида, однако клинически значимы лишь около 20. Эти грибы обладают способностью к адаптации, благодаря чему могут колонизировать различные органы человека. Принципиально важна для патогенных видов кандид (*C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. dubliniensis* и др.) их полиморфность, то есть способность существовать в разных формах: дрожжевой, псевдогифальной (псевдомицеллярной), гифальной (мицеллярной).

Гифальная форма, не характерная для «безобидных» представителей этого семейства, обеспечивает грибу возможность проникать в ткани влажной стенки и вызывать их воспаление. Именно гифы наблюдаются в образцах влажной ткани женщин с клиническими проявлениями ВВК⁵.

Практически каждая десятая женщина с самого первого эпизода острого ВВК – претендент на хронизацию процесса⁶.

Профессор Н.В. Мингалева отметила, что число пациенток с рецидивирующим течением ВВК стремительно растет⁷.

К 2030 г. численность женщин с рецидивирующим ВВК будет ежегодно увеличиваться почти до 158 млн, что приведет к 20 240 664 дополнительным случаям с текущими тенденциями с использованием оценок базового случая одновременно с предполагаемым ростом числа женщин с 3,34 до 4181 млрд. В странах с высоким уровнем дохода экономическое бремя из-за потери производительности может достигать 14,39 млрд долл. в год.

В другой публикации 2022 г. отмечено, что рецидивирующий ВВК может существенно влиять на качество жизни женщины, вызывая развитие как физических, так и психологических симптомов⁸.

Очевидно, что проблема ВВК крайне актуальна, поскольку количество пациенток неуклонно растет, а бесконтрольный прием антибактериальных средств и самолечение усугубляют ситуацию. Несмотря на то что ВВК протекает без выраженной интоксикации и болевого синдрома, он доставляет женщине массу неприятных ощущений. Развитию ВВК, особенно рецидивирующего, могут способствовать экзогенные и эндогенные факторы. К первым относят повышенную влажность и температуру, ношение плотно облегающей или синтетической одежды, микротравмы, химические повреждения, побочные действия антибактериальных препаратов, ко вторым – менструации, беременность, сахарный диабет, недостаточность функций надпочечников, щитовидной и паращитовидной желез, гинекологические заболевания, ожирение, метаболический синдром, железодефицитную анемию, гиповитаминозы, дисбиоз кишечника.

Как известно, *C. albicans* – возбудитель, который в норме у здоровой женщины колонизируется на слизистых оболочках полости рта, кишечника и половых органов. Но различные факторы могут усиливать колонизацию грибами слизистой оболочки и адгезию к ней, что приводит к очередному рецидиву заболевания.

Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что ввиду важности этиотропного подхода при любом рецидивирующем процессе целесообразно учитывать основные причины рецидивирующего ВВК. *Candida* является полиморфным грибом, способным существовать в организме как в виде почкующихся дрожжевых грибов, так и в виде мицелия. При этом вирулентность различных видов кандид и их способность вызывать рецидивирующий процесс напрямую зависит от способности к образованию нитей мицелия с последующим прорастанием в эпителий слизистой оболочки влажной стенки. Лактобактериальная флора эффективно препятствует образованию кандидозных биопленок, конкурирует с кандидами за нутриенты и снижает их вирулентность.

По мнению ученых, распространение резистентности микроорганизмов рода *Candida* к противогрибковым препаратам, высокая частота встречаемости видов NAC, плохо поддающихся терапии, и ряд других факторов снижают результаты лечения рецидивирующего кандидоза⁹.

По данным отечественных авторов, регистрируется увеличение удельного веса хронического рецидивирующего ВВК, вызываемого NAC, обладающими зачастую генетически детерминированной или появляющейся в процессе лечения резистентностью к наиболее широко используемым противогрибковым препаратам¹⁰.

⁵ Ордянц И.М., Бебнева Т.Н. Двойная жизнь кандиды. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017; 6 (43): 29–38.

⁶ Логутова Л.С., Гаспарян Н.Д., Горенкова О.С. и др. Фармакоэкономический анализ эффективности различных антимикотиков местного действия, применяемых при остром кандидозном вульвовагините. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009; 5: 57–59.

⁷ Логутова Л.С., Матюхина Е.Г. Рационализация подходов к лечению пациенток с кандидозным вульвовагинитом. Status Praesens. 2016; 1 (30): 91–94.

⁸ Neal C.M., Martens M.G. Clinical challenges in diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. SAGE Open Med. 2022; 10: 20503121221115201.

⁹ Бурьяк Д.В. Рецидивирующий кандидоз в практике врача – акушера-гинеколога. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2020; 10 (4): 400–407.

¹⁰ Олина А.А., Карпунина Т.И., Машуров М.Г. Особенности фармакокинетических свойств антимикотических препаратов и эффективность терапии вульвовагинального кандидоза. Уральский медицинский журнал. 2009; 3: 54–58.

Полученные данные подтверждаются результатами зарубежных исследований. Установлено, что *C. albicans* остается наиболее распространенным грибковым агентом, выделенным из клинических образцов пациенток с диагнозом ВВК. Тем не менее в последнее время произошел заметный сдвиг в этиологии кандидоза, все большее распространение приобретают виды *Candida*, не относящиеся к *albicans*. В некоторых исследованиях виды НАС составляют примерно 10–45 случаев ВВК. Это связано с трудностями лечения и несколько иной клинической картиной. Вагинит, вызванный НАС, протекает мягче, часто возникает у пациенток с хроническими заболеваниями, а симптомы носят характер более рецидивирующих или хронических по сравнению с вагинитом, вызванным *C. albicans*. Показано, что *C. glabrata* является наиболее частой причиной ВВК, вызванного грибами видов НАС. Кроме того, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii* являются другими часто встречающимися причинами. Неэффективное лечение часто наблюдается при ВВК, в этиологии которого главную роль играют НАС, поскольку некоторые из этих видов обладают внутренней резистентностью или низкой чувствительностью к обычно используемым противогрибковым препаратам¹¹. Систематический обзор 720 статей, посвященных лечению рецидивирующего ВВК, показал,

что как пациентки, так и медицинские работники сталкиваются с неопределенностью при лечении рецидивирующего кандидоза. В частности, несоответствия, выявленные в различных статьях, свидетельствуют о существующих пробелах в знаниях клиницистов о потребностях больных в информации о заболевании и поддержке в ходе лечения. Выявлена необходимость в просвещении пациенток и улучшении коммуникации между ними и медицинскими работниками¹².

Более того, до сих пор многие женщины не обращаются к врачу при появлении симптомов ВВК, предпочитая лечиться самостоятельно. По данным исследования, ВВК поражает около трех четвертей всех женщин репродуктивного возраста, но точную частоту ВВК определить сложно, поскольку многие пациентки занимаются самолечением¹³.

В настоящее время основу терапии ВВК по-прежнему составляют противогрибковые препараты. Несмотря на применение традиционных методов противогрибковой терапии, ведение пациенток с ВВК все чаще сопровождается высоким риском развития рецидивов и появлением видов *Candida*, устойчивых к лекарственным препаратам. В связи с этим важной задачей практических врачей является изучение альтернативных дополнительных методов лечения ВВК для использования в клинической работе. Пробиотики – наиболее широко изученный класс терапевтических

средств, обладающих иммуномодулирующим, антибиопленочным и противогрибковым эффектами, а также способностью восстанавливать нормальные сообщества микробиоты человека. В лечении ВВК пробиотические препараты могут играть более активную роль при использовании в комбинации с пребиотиками или традиционными противогрибковыми препаратами¹⁴.

Сегодня в многочисленных исследованиях доказана ключевая роль превалирования представителей семейства *Lactobacillaceae* в нормальной вагинальной микробиоте. Так, здоровый вагинальный микробиом определен как состав, в котором доминируют представители семейства *Lactobacillaceae*¹⁵. Лактобактерии хорошо адаптированы к влажной среде и служат первой линией защиты от колонизации патогенами. Молочная кислота является основным побочным продуктом ферментации лактобактерий и поддерживает низкий уровень pH во влагалище, в идеале между 3,5–4,2. Этот диапазон pH также помогает подавлять многие другие вторгающиеся микробы¹⁶. Лактобактерии дополнительно защищают среду влагалища, производя бактериоцины, которые работают как природные антибиотики узкого спектра действия, увеличивая проницаемость мембран клеток мишеней¹⁷. Кроме того, лактобактерии оказывают стимулирующее влияние на врожденную иммунную систему путем повышения регуляции интерлейкина 23,

¹¹ Mekanjuola O., Bongomin F., Fayemiwo S.A. An Update on the Roles of Non-albicans Candida Species in Vulvovaginitis. J. Fungi (Basel). 2018; 4 (4): 121.

¹² Ford T., Talbot A., Hayward G., et al. Managing recurrent vulvovaginal thrush from patient and healthcare professional perspectives: A systematic review and thematic synthesis. Patient Educ. Couns. 2024; 118: 108004.

¹³ Dovnik A., Golle A., Novak D., et al. Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat. 2015; 24 (1): 5–7.

¹⁴ Wang Y., Liu Z., Chen T. Vaginal microbiota: Potential targets for vulvovaginal candidiasis infection. Heliyon. 2024; 10 (5): e27239.

¹⁵ Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. Microb. Cell Fact. 2020; 19 (1): 203.

¹⁶ Gong Z., Luna Y., Yu P., Fan H. Lactobacilli inactivate Chlamydia trachomatis through lactic acid but not H2O2. PLoS One. 2014; 9 (9): e107758.

¹⁷ Aroutcheva A.A., Simoes J.A., Faro S. Antimicrobial protein produced by vaginal Lactobacillus acidophilus that inhibits Gardnerella vaginalis. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2001; 9 (1): 33–39.

тем самым потенциально активизируя путь CD4-положительных Т-лимфоцитов (Т-хелперов) подтипа 17¹⁸.

В исследовании получены прямые доказательства наличия биопленок *Candida* при рецидивирующем ВВК и роли образования биопленок в персистенции заболевания¹⁹. Z. Mollazadeh-Narestan и соавт. оценивали влияние пробиотика и флуконазола на лечение и рецидивирование ВВК. Анализ данных показал, что пробиотики с *Lactobacillus acidophilus* оказывают действие, сходное с действием флуконазола, при лечении большинства симптомов ВВК, но менее эффективны в предотвращении рецидива, чем флуконазол²⁰.

В свою очередь T. Zahedifard и соавт. показали, что пробиотики оказывают благоприятный эффект при лечении женщин с ВВК. Лечение пробиотиком эффективно в снижении частоты рецидивов²¹. В отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин (2019), рассматривается целесообразность применения препаратов, содержащих лактобактерии. В исследованиях *in vitro* показано, что культивирование *C. albicans* в присутствии *L. casei rhamnosus Doderleini* (LCR, препарат Лактожиналь®) снижает ак-

тивность и размножение грибов. В последующих многоцентровых международных исследованиях установлено, что назначение вагинальных пробиотических капсул, содержащих штамм *L. casei rhamnosus Doderleini* (LCR, препарат Лактожиналь®), после интравагинального применения сертоконазола в случаях рецидивирующего ВВК в два раза снижает частоту рецидивов.

В обновленном метаанализе 35 статей оценивали роль пробиотиков в качестве профилактики и вспомогательного лечения вагинальных инфекций. Применение пробиотиков ассоциировалось с заметным увеличением показателей излечения бактериального вагиноза и ВВК по сравнению с контрольными группами. В группе пациентов, принимавших пробиотики, наблюдалось значительное увеличение частоты излечения от ВВК, а также более низкая частота рецидивов²².

Доказано, что штамм *L. casei rhamnosus* в составе препарата Лактожиналь® обладает высокими адгезивными свойствами и способностью разрушать патогенные микробные биопленки. Кроме того, штамм *L. casei rhamnosus* формирует собственную защитную биопленку, препятствуя адгезии патогенных микроорганизмов и снижая риск рецидивов²³.

В исследованиях показано, что *L. casei rhamnosus* способствуют

нормализации pH уже в течение первых суток применения. *L. casei rhamnosus* вырабатывают молочную кислоту в шесть раз активнее, чем обычные лактобактерии²⁴.

Препарат Лактожиналь® содержит лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* – 341 мг, что соответствует не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных лактобактерий, а также лактозы моногидрат, магния стеарат, желатин. В исследованиях доказана эффективность препарата Лактожиналь® в форме вагинальных капсул в восстановлении нормальной микрофлоры влагалища после противомикробной терапии и профилактике рецидивов ВВК. Пребиотик лактозы моногидрат, входящий в состав препарата, служит питательной средой для лактобактерий. *L. casei rhamnosus Doderleini* оказывают тройное действие: образуют защитную биопленку, нормализуют pH влагалища и способствуют восстановлению местного иммунитета. Кроме того, метаболиты лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* («ассистенты антибиотиков») ингибируют рост патогенов *Candida*, *Gardnerella*, *Prevotella*, оказывая постбиотический эффект. Таким образом, препарат Лактожиналь® можно рассматривать как эффективный «трибиотик» для восстановления микрофлоры влагалища^{25, 26}.

¹⁸ Witkin S.S., Alvi S., Bongiovanni A.M., et al. Lactic acid stimulates interleukin-23 production by peripheral blood mononuclear cells exposed to bacterial lipopolysaccharide. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2011; 61(2): 153–158.

¹⁹ Pan Y., Sun Y., Chen L., et al. *Candida* causes recurrent vulvovaginal candidiasis by forming morphologically disparate biofilms on the human vaginal epithelium. *Biofilm.* 2023; 6: 100162.

²⁰ Mollazadeh-Narestan Z., Yavarikia P., Homayouni-Rad A., et al. Comparing the effect of probiotic and fluconazole on treatment and recurrence of vulvovaginal candidiasis: a triple-blinded randomized controlled trial. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2023; 15 (5): 1436–1446.

²¹ Zahedifard T., Khadivzadeh T., Rakhshkhorshid M. The role of probiotics in the treatment of vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Ethiop J. Health Sci.* 2023; 33 (5): 881–890.

²² Faraji N., Abavisani M., Sahebkar A. The Wnt signaling cascade: a potential but untapped therapeutic target for monkeypox infection. *Drug Discov. Today.* 2024; 29 (12): 104204.

²³ 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.

²⁴ 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.

²⁵ Nivoliez A., Veisseire P., Alaterre E., et al. Influence of manufacturing processes on cell surface properties of probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus Lcr35*®. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2015; 99 (1): 399–411.

²⁶ Инструкция по медицинскому применению препарата Лактожиналь®.

Исследования последних нескольких десятилетий дали более полное представление о вкладе бактерий и грибов в микробиоту, связанную с кишечником, и потенциальном влиянии на здоровье человека²⁷. Несбалансированный состав микробиоты может привести к нарушению регуляции гомеостаза, способствуя возникновению или прогрессированию многих заболеваний. Действительно, дисбактериоз кишечной микробиоты связан с патогенезом кишечных (воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника и др.), а также внекишечных заболеваний (аллергия, бронхиальная астма, нарушения иммунной системы, метаболические, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания)²⁸. Взаимодействие между микробиотой и иммунитетом хозяина является фундаментальной, симбиотической и динамической связью. У генетически предрасположенных лиц дисбиоз микробиома может усиливать дефектный иммунный ответ на внедрение микробных и грибковых патогенов²⁹. С лучшим пониманием взаимосвязи между кишечной микробиотой, иммунитетом хозяина и инфекционными заболеваниями интеграция модуляции микробиоты в качестве терапевтического подхода или профилактики инфекций становится все более актуальной. Перспективной стратегией является разработка оптимизированных пребиотиков, пробиотиков, постбиотиков и трансплантации

микробов для восстановления баланса кишечной микробиоты и, таким образом, ослабления активности многих заболеваний, вызванных врожденными нарушениями иммунитета³⁰. Результаты многочисленных исследований убедительно доказывают, что нарушения качественного и количественного состава микробиоты пищеварительного тракта ведут к изменению урогенитального микробиоценоза³¹. В современных публикациях рассматривается потенциальная роль пробиотиков в сохранении и поддержании женского здоровья. В ряде обзоров обобщены основные клинические данные о полезных эффектах пробиотиков. Отмечается, что пробиотики, особенно виды *Lactobacillus*, улучшают состояние влагалища, сохраняя баланс состава вагинальной микробиоты для предотвращения инфекций и поддержания кислой среды. При гинекологических заболеваниях пробиотики демонстрируют потенциал в профилактике и лечении бактериального вагиноза, ВВК и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Добавки пробиотиков также связаны с улучшением метаболических параметров и нормализацией менструального цикла у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Во время беременности пробиотики могут быть полезны для снижения риска гестационного диабета, материнской колонизации стрептококками группы В и др. В последние годы изучается

потенциальная роль пробиотиков в профилактике и лечении гинекологического рака³².

Как отметила докладчик, комбинация двух молочнокислых бактерий *L. rhamnosus* (HN001) и *L. acidophilus* (La-14) способна колонизировать влагалище при пероральном применении, проявлять антагонистическую и противомикробную активность в отношении облигатной микрофлоры влагалища, восстанавливая нормофлору³². Комбинация штаммов лактобактерий обладает рядом свойств:

- ингибирует активность основных возбудителей бактериального вагиноза и энтеропатогенов;
- уничтожает патогены путем активации как вагинальных, так и системных врожденных и адаптивных иммунных реакций организма;
- уменьшает колонизацию патогенов за счет конкуренции и вытеснения их из влагалища;
- препятствует разрушению эпителиальных клеток патогенами;
- продуцирует молочную кислоту, пероксид водорода, бактериоцины³³.

Сегодня для восстановления и поддержания нормальной микрофлоры для широкого применения доступен пробиотик Дуожиналь®, выпускаемый в форме капсул для перорального применения. Дуожиналь® содержит комбинацию двух полезных лактобактерий *L. rhamnosus* (HN001) и *L. acidophilus* (La-14). Дуожиналь®

²⁷ Mohajeri M.H., Brummer R.J.M., Rastall R.A., et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. Eur. J. Nutr. 2018; 57 (Suppl 1): 1–14.

²⁸ Carding S., Verbeke K., Vipond D.T., et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. Microb. Ecol. Health Dis. 2015; 26: 26191.

²⁹ Hazime R., Eddehbi F.E., El Mojadili S., et al. Inborn errors of immunity and related microbiome. Front. Immunol. 2022; 13: 982772.

³⁰ Laniewski P., Ilhan Z.E., Herbst-Kralovetz M.M. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. Nat. Rev. Urol. 2020; 17 (4): 232–250.

³¹ Wu L.Y., Yang T.H., Ou Y.C., Lin H. The role of probiotics in women's health: An update narrative review. Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2024; 63 (1): 29–36.

³² Russo R., Edu A., De Seta F. Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 298 (1): 139–145.

³³ Rapisarda A.M.C., Caldaci L., Valenti G., et al. Efficacy of vaginal preparation containing Lacto bacillus acidophilus, lactic acid and deodorized garlic extract in treatment and prevention of symptomatic bacterial vaginitis: res ult from a single arm pilot study. Ital. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 30: 21–31.

рекомендован для применения во время и после любой антибактериальной терапии для восстановления нормальной микрофлоры влагалища, а также для профилактики бактериального вагиноза и ВВК. Комбинация лактобактерий при пероральном применении помогает в нормализации микрофлоры влагалища, способствует восстановлению местного иммунитета, pH вагинальной среды и снижая риск рецидивов вагинальных инфекций.

Пробиотик Дуожиналь® применяются в качестве базового курса: по две капсулы в сутки пять дней, затем по одной капсуле в сутки в течение десяти дней. Поддерживающий курс: по одной капсуле в сутки в течение десяти дней. Прием по данной схеме следует повторять ежемесячно в течение шести месяцев. При необходимости курсы можно повторить. Дуожиналь® целесообразно использовать в целях профилактики рецидивов ВВК совместно с интравагинальным

пробиотиком Лактожиналь® по рекомендации врача.

В заключение профессор Н.В. Мингалева подчеркнула, что комплексная терапия рецидивирующего ВВК с использованием интравагинальных и пероральных пробиотиков (Лактожиналь®, Дуожиналь®) может повышать эффективность стандартных схем лечения и способствовать восстановлению нормальной микрофлоры влагалища, уменьшая вероятность рецидива заболеваний.

Вагинальные инфекции: разлом в симфонии женского тела. Как найти гармонию

Как отметила в начале выступления доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Карина Рустамовна БОНДАРЕНКО, бактериальный вагиноз является наиболее распространенной формой вагинальных нарушений у женщин. Выделяют различные виды бактериального вагиноза: спорадический, рефрактерный, рецидивирующий. Спорадический бактериальный вагиноз может возникать под воздействием определенных этиологических факторов, в частности после курса антибактериальных препаратов. Как правило, симптомы спорадического бактериального вагиноза купируются с помощью специальных лекарственных средств или самостоятельно. При рефрактерном течении бактериального вагиноза бактериальные возбудители продолжают персистировать после лечения в высоких концентрациях. Наиболее часто встречающимся в реальной клинической практике считается рецидивирующий

бактериальный вагиноз. Среди частых причин рецидивов бактериального вагиноза – формирование бактериальных биопленок.

В течение многих лет ведущая роль в патогенезе бактериального вагиноза отводилась виду бактерий *Gardnerella vaginalis*. В последних исследованиях активно обсуждается этиологическое значение в развитии бактериального вагиноза присоединения к *G. vaginalis* таких микроорганизмов, как *Fannyhessea vaginae*, *Prevotella bivia*. Лечение пациенток с бактериальным вагинозом прежде всего направлено на восстановление нормального микробиоценоза влагалища. Согласно общепринятому протоколу, медикаментозное лечение бактериального вагиноза осуществляется производными группы нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол и др.), а также клиндамицином. Несмотря на проведенную терапию, в ряде случаев наблюдается рефрактерный ответ на лечение и рецидивы заболевания. Увеличение частоты рефрактерного течения бактериального вагиноза обусловлено распространением

антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, в том числе к нитроимидазолу, клиндамицину, как отдельных планктонных форм, так и биопленочных.

Антибиотики обеспечивают кратковременное лечение бактериального вагиноза, однако в ряде случаев они не дают стабильного долгосрочного эффекта. Сегодня рассматриваются три основные гипотезы развития рецидивирующего бактериального вагиноза: неспособность устранить патогенную биопленку в ходе антибактериальной терапии³⁴, отсутствие восстановления нормальной микробиоты влагалища после лечения³⁵ и реинфицирование³⁶.

По словам докладчика, в клинических рекомендациях Международного союза по борьбе с ИППП (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI) представлены поведенческие вмешательства для снижения риска развития бактериального вагиноза и его рецидивов. Отмечается, что бактериальный вагиноз связан с курением и вагинальным спринцеванием. Однако пока не получено доказательств того, что отказ от курения и спринцевания уменьшает частоту бактериального вагиноза. Использование

³⁴ Swidsinski A., Loening-Baucke V., Bengmark S., et al. Bacterial biofilm suppression with antibiotics for ulcerative and indeterminate colitis: consequences of aggressive treatment. Arch. Med. Res. 2008; 39 (2): 198–204.

³⁵ Abbe C., Mitchell C.M. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention. Front Reprod. Health. 2023; 5: 1100029.

³⁶ Ratten L.K., Plummer E.L., Murray G.L., et al. Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. BJOG. 2021; 128 (4): 756–767.

презервативов, комбинированных оральных контрацептивов, инъекций/имплантов прогестерона снижает частоту бактериального вагиноза. Частота бактериального вагиноза увеличивается с появлением новых и нескольких половых партнеров.

По другим данным, лечение половых партнеров женщин с бактериальным вагинозом не увеличивает частоту клинического выздоровления, симптоматического улучшения и не сокращает частоту рецидивов³⁷.

В клинических рекомендациях CDC 2021 г. приводятся результаты исследований, где описываются попытки лечить партнеров-мужчин тех женщин, которые страдают бактериальным вагинозом. Так, лечение партнера-мужчины метронидазолом перорально в сочетании с нанесением крема клиндамицина на кожу полового члена приводило к клиническому улучшению и снижению бактериального разнообразия во влагалище пациентки на 28-й день лечения³⁸. Исследование применения семидневного режима перорального приема метронидазола для лечения половых партнеров женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом не показало, что лечение партнера-мужчины снижает частоту рецидивов бактериального вагиноза у женщин. Тем не менее лечение бактериального вагиноза у женщин, партнеры которых принимали метронидазол, было более эффективным³⁹.

Как отметила К.Р. Бондаренко, фармакологическая стратегия лечения бактериального вагиноза заключается в применении не только антибактериальных препаратов, но также пре- и пробиотиков, полимеров (не зарегистрированы

для лечения бактериального вагиноза на территории РФ).

В отличие от других стран в России накоплен большой опыт применения пробиотических препаратов в клинической практике лечения различных заболеваний. Пробиотики нашли широкое применение для профилактики и лечения ряда заболеваний урогенитального, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В зарубежных странах только в руководстве IUSTI 2018 г. была отмечена возможная потенциальная роль вагинальных пробиотиков в лечении рецидивирующего бактериального вагиноза. В последние годы позиция ведущих мировых медицинских сообществ в отношении эффективности применения пробиотических препаратов изменилась. Так, в протоколе CDC 2021 г. по лечению бактериального вагиноза с целью профилактики рецидивов заболевания рассматривается использование вагинальных пробиотиков с лактобактериями. Однако, поскольку Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) не зарегистрировало ни одного пробиотического продукта в качестве лекарственного средства, в США официальное использование пробиотиков в схеме лечения бактериального вагиноза невозможно⁴⁰.

В 2023 г. в Германии были опубликованы рекомендации по лечению бактериального вагиноза, в которых ведущей стратегией преодоления рецидивов заболевания определено использование пробиотиков в пероральной и топической лекарственной форме.

Следует отметить, что на территории Евросоюза предъявляются

особые требования к качеству штаммов пробиотиков. Прежде всего для производства пробиотиков для медицинского применения используют штаммы микроорганизмов с подтвержденными клиническим терапевтическим действием и безопасностью. Пробиотические штаммы микроорганизмов всесторонне изучаются в доклинических и клинических исследованиях для определения уровня эффективности и безопасности. После исследований штаммы микроорганизмов с подтвержденными клиническим терапевтическим действием и безопасностью получают статус «квалифицированная презумпция безопасности» (QPS). Оценка безопасности микроорганизмов проводится Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority – EFSA). После того как EFSA присваивает микроорганизму статус QPS, он включается в список рекомендованных биологических агентов статуса QPS для оценки риска безопасности. Члены рабочей группы по биологическим опасностям (Biological Hazards – BIOHAZ) оценивают два раза в год результаты опубликованных работ и обновляют перечень QPS. Только после прохождения многоступенчатого рецензирования всех исследований пробиотик выводится на рынок. В настоящее время все больший интерес у исследователей вызывают вопросы эффективности пробиотиков в комплексном лечении заболеваний мочеполовой системы женщины. В ряде исследований продемонстрированы эффекты терапии пробиотиками при бактериальном вагинозе. Доказано, что при одновременном

³⁷ Amaya-Guio J., Viveros-Carreño D.A., Sierra-Barríos E.M., et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 10 (10): CD011701.

³⁸ Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Danielewski J.A., et al. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples – A pilot study. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0190199.

³⁹ Schwelbe J.R., Lensing S.Y., Lee J., et al. Treatment of male sexual partners of women with bacterial vaginosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (3): e672–e679.

⁴⁰ Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. CDC, 2021.

использовании с метронидазолом пробиотические штаммы лактобактерий способны внедряться в биопленки, созданные *G. vaginalis* и *F. vaginae*, и вызывать их деструкцию⁴¹.

В исследованиях последних лет получены данные в отношении уникальных свойств лактобактерий штамма *L. casei rhamnosus*. Установлено, что на фоне применения вагинального пробиотика, содержащего *L. casei rhamnosus*, нормализация pH влагалища наступает уже в течение первых суток²⁴.

Кроме того, как уже отмечалось, *L. casei rhamnosus* вырабатывает молочную кислоту в шесть раз активнее, чем обычные лактобактерии. В ходе исследования была изучена способность пробиотического штамма *L. rhamnosus* прикрепляться к клеткам шейки матки и влагалища и влиять на жизнеспособность основных патогенов, вызывающих вагиноз, – *P. bivia*, *G. vaginalis*, а также *C. albicans*. Доказано, что *L. casei rhamnosus* проявляют выраженную антагонистическую активность в отношении *P. bivia*, *G. vaginalis*, *C. albicans*, подавляют их рост и способствуют нормализации состава микробиоты. Исследователи сделали вывод, что данный пробиотический штамм представляется перспективным для использования в комплексной терапии вагиноза⁴². Пробиотический препарат Лактожиналь® содержит лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini*. Выпускается в форме капсул с желатиновой оболочкой для интравагинального введения. Каждая капсула содержит не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных лактобактерий. Показания к применению препарата

Лактожиналь® – восстановление нормальной микрофлоры влагалища с первого дня антибактериальной терапии бактериального вагиноза или сразу после ее завершения, подготовка к проведению плановых гинекологических операций, предродовая подготовка беременных женщин, входящих в группу риска в отношении бактериального вагиноза, профилактика рецидивов ВВК после лечения антимикотиками.

Согласно современным отечественным клиническим рекомендациям Минздрава России «Бактериальный вагиноз», применение штамма лактобактерий *L. casei rhamnosus* в форме вагинальных пробиотических препаратов рассматривается в целях профилактики рецидивов бактериального вагиноза после антибактериальной терапии (уровень убедительности рекомендаций А).

Имеющиеся данные указывают на наличие механизмов транслокации пробиотических лактобактерий из дистальных отделов кишечника в урогенитальный тракт. Пероральное применение пробиотических штаммов микроорганизмов, сохраняющих жизнеспособность после прохождения через ЖКТ, приводит к бактериальной колонизации влагалища. Польза пероральных пробиотиков для вагинального биотопа прежде всего обусловлена возможностью прямой миграции вследствие анатомической близости биотопов. Кроме того, положительное действие пероральных пробиотиков на микробиоту влагалища достигается опосредованно – через восстановление общего иммунного статуса организма в кишечнике,

что приводит к нормализации вагинальной лактофлоры⁴³. Исследователи не исключают путь гематогенной диссеминации после транслокации через кишечную стенку в системный кровоток, поскольку в крови обнаруживается множество различных видов «дремлющих» бактерий⁴⁴.

В настоящее время для нормализации вагинальной микрофлоры успешно используют комбинации пробиотических штаммов для перорального применения, способствующих снижению колонизации влагалища патогенными бактериями. В клиническом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 48 женщин с бактериальным вагинозом получали метронидазол в течение семи дней и одновременно комбинированный пероральный пробиотик (*L. rhamnosus* HN001 + *L. acidophilus* La-14) или плацебо. Исследование показало, что на фоне включения в схему терапии перорального пробиотика у пациенток снижалась частота рецидивов бактериального вагиноза в течение шести месяцев в 2,6 раза по сравнению с плацебо. Таким образом, применение перорального пробиотика с лактобактериями штаммов *L. rhamnosus* HN001 и *L. acidophilus* La-14 может стать безопасным и эффективным средством для восстановления здоровой микрофлоры влагалища и предотвращения рецидивов бактериального вагиноза⁴⁵.

Пероральный пробиотик Дуожиналь® содержит два штамма молочнокислых бактерий *L. rhamnosus* (HN001) и *L. acidophilus* (La-14). В исследованиях доказано, что *L. rhamnosus* (HN001)

⁴¹ McMillan A., Dell M., Zellar M.P., et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2011; 86 (1): 58–64.

⁴² 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.

⁴³ Reid G., Bruce A.W. Urogenital infections in women: can probiotics help? *Postgrad. Med J.* 2003; 79 (934): 428–432.

⁴⁴ Potgieter M., Bester J., Kell D.B., Pretorius E. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. *FEMS Microbiol. Rev.* 2015; 39 (4): 567–591.

⁴⁵ Russo R., Karadja E., De Seta F. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef. Microbes*. 2019; 10 (1): 19–26.

Лечение бактериального вагиноза, ВВК и других инфекционных заболеваний мочеполовой системы женщины остается актуальной проблемой, требующей комплексного решения. Применение в комплексной терапии вагинальных инфекций современных пробиотиков, в состав которых входят лактобактерии с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью, способствует восстановлению нормальной микробиоты влагалища после противомикробной терапии, а также позволяет снизить риск развития рецидивов заболеваний

и *L. acidophilus* (La-14) способны колонизировать влагалище при пероральном применении и сохраняться там через неделю после окончания приема⁴⁶.

Важно, что штаммы *L. rhamnosus* (HN001) и *L. acidophilus* (La-14) в составе Дуожиналь® оказывают синергичный эффект, что позволяет эффективно нормализовать вагинальную микрофлору, восстановить pH вагинальной среды и местный иммунитет.

К.Р. Бондаренко подчеркнула, что поддерживающий курс пробиотика Дуожиналь® (одна капсула десять дней ежемесячно в течение шести месяцев) особенно эффективен в ранней пролиферативной фазе менструального цикла, когда женщины с рецидивирующим бактериальным вагинозом наиболее уязвимы. В этом периоде увеличение pH влагалищной среды снижает колонизацию влагалища лактофлорой. Происходит повышение концентрации ионов железа, которые являются факторами роста анаэробов *G. vaginalis*, *F. vaginae*.

Что касается лечения ВВК, первой линией терапии заболевания остаются азоловые антимикотики.

Доказано, что применение пробиотиков во время и после лечения ВВК способствует более быстрому восстановлению нормального состава микробиоты влагалища и снижению риска развития рецидивов.

В ряде исследований установлено, что частота рецидивов ВВК увеличивается в лютеиновой фазе цикла и при беременности. Дело в том, что эстроген-индуцированная пролиферация клеток и прогестерон-индуцированный цитолиз высвобождают гликоген. Это приводит к повышению уровня глюкозы и соответственно возникновению условий для развития ВВК⁴⁷.

Целью лечения рецидивирующего ВВК является купирование острого рецидива, микологическая эрадикация с использованием антимикотиков азолового ряда. Далее назначается поддерживающая противорецидивная терапия, которая включает еженедельное использование антимикотиков азолового ряда в течение полугодия, а также пробиотики.

В рандомизированных клинических исследованиях показано, что использование пробиотиков может быть одной из стратегий

лечения и профилактики рецидивирующего ВВК.

Результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОЛАКТ, в котором оценивали эффективность и безопасность пробиотического препарата, содержащего культуру *L. casei rhamnosus Doderleini* (Лактожиналь®, капсулы вагинальные), в профилактике рецидивов ВВК, показали, что назначение интравагинального пробиотика после антимикотической терапии в два раза снижает риск рецидивов ВВК⁴⁸.

Кроме того, эффективность в профилактике рецидивов ВВК продемонстрировал пероральный пробиотик Дуожиналь®. Его можно назначать при ВВК и смешанных вагинальных инфекциях, в том числе на фоне терапии противомикробными и противовирусными препаратами.

Подводя итог, К.Р. Бондаренко подчеркнула, что вагинальные инфекции сопровождаются снижением качества жизни женщины, высоким риском рецидивирования и развития осложнений. Лечение бактериального вагиноза, ВВК и других инфекционных заболеваний мочеполовой системы женщины остается актуальной проблемой, требующей комплексного решения. Применение в комплексной терапии вагинальных инфекций современных пробиотиков, в состав которых входят лактобактерии с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью, способствует восстановлению нормальной микробиоты влагалища после противомикробной терапии, а также позволяет снизить риск развития рецидивов заболеваний. ❧

⁴⁶ De Alberti D., Russo R., Terruzzi F., et al. Lactobacilli vaginal colonisation after oral consumption of Respecta® complex: a randomised controlled pilot study. Arch. Gynecol. Obstet. 2015; 292 (4): 861–867.

⁴⁷ Eckert L.O., Hawes S.E., Stevens C.E., et al. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. Obstet. Gynecol. 1998; 92(5): 757–765.

⁴⁸ Башмакова Н.В., Волкова Н.Ю., Гнатко Е.П. и др. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОЛАКТ). Акушерство и гинекология. 2017; 6: 135–142.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВОССТАНОВЛЕНИЮ И ЗАЩИТЕ МИКРОФЛОРЫ*



Лактобактерии *L.casei rhamnosus Doderleini*

ВАГИНАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ

- Направленное местное действие
- Дополнительная питательная среда для роста полезных лактобактерий***
- Не содержит гормонов¹



Помогают восстановить баланс полезной микрофлоры и pH вагинальной среды^{1,4}



Способствуют восстановлению местного иммунитета^{1,4}



Способствуют защите от повторного возникновения дискомфорта в интимной зоне**** 1-3,4,5



Лактобактерии Дуожиналя ингибируют рост кишечных и вагинальных патогенов⁶



Лактобактерии *L. rhamnosus HN001* и *L. acidophilus La-14*

КАПСУЛЫ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

- Забота о кишечной и вагинальной микрофлоре⁴
- Лактобактерии можно применять совместно с противомикробными средствами²⁻⁴
- Используется в любом возрасте⁴

*Лактобактерии помогают в нормализации микрофлоры влагалища, способствуя защите от инфекционных заболеваний мочеполового тракта, восстановлению местного иммунитета и pH вагинальной среды; **По сравнению с другим БАД для перорального применения, используемым для восстановления интимной микрофлоры; ***Лактоза моногидрат; ****Дискомфорт в интимной зоне, связанный с обострением бактериального вагиноза или вульвовагинального кандидоза; 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лактожиналь®; 2. R. Russo and F. De Seta Evidence-based mixture containing Lactobacillus strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial Beneficial Microbes, 2019; 10 (1): 19–26; 3. R. Russo, E. Karadja Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment Mycoses, 2019; 62: 328–335; 4. Листок-вкладыш к БАД Дуожиналь®; 5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин 2019; 6. ИППП – инфекции, передающиеся половым путем. Во время и/или после специфической антимикробной, противовирусной иммуномодулирующей терапии урогенитальных инфекций и заболеваний, передающихся половым путем (гонорея, хламидиоз, уrogenитальный герпес, папилломавирусная инфекция и т. д.); 6. Будилова О. В., Спаськова Е. В., Шалепа К. В., Хуснутдинова Т. А., Крысанова А. А., Синякова А. М., Беспалова О. Н., Савичева А. М. Антагонистическая и антибактериальная активность Lactobacillus rhamnosus HN001 и Lactobacillus acidophilus La-14, входящих в состав Дуожиналь® // Журнал акушерства и женских болезней. 2024. Т. 73. № 3. С. 27–39. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD630698>

НАСТОЯЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ НАУЧНОЙ И ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



На вашей стороне. Ради жизни

ООО «Безен Хелскеа РУС». Россия, Москва, ул 2-я Звенигородская, д. 12, стр. 1, помещ. 13Н. Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.bezen.rf

реклама



Узнайте больше на сайте ДуоЛакт.рф

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ