

Комбинация противогрибкового препарата и пребиотика в терапии острого кандидозного вульвовагинита

П.Н. Кротин, О.В. Кириленко

СПб ГБУЗ ГКДЦ «Ювента», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности препарата Экофуцин® (суппозитории для интравагинального введения) на основании исследования сроков наступления клинической и микробиологической ремиссии у пациенток с острым кандидозным вульвовагинитом/вульвовагинитом.

Материал и методы: в исследование включены пациентки в возрасте от 18 до 45 лет с острым кандидозным вульвовагинитом. Они были разделены на две группы: основная группа — 36 человек — получала интравагинально Экофуцин® (натамицин 100 мг с лактулозой 300 мг); контрольная группа — 36 пациенток — получала свечи Пимафуцин® (натамицин 100 мг) 1 р./сут в течение 6 дней. Эффективность и безопасность исследуемых препаратов оценивали по результатам осмотра, лабораторного исследования, по данным дневников пациенток. Контрольные визиты проводили на 4, 7 и 37-й (± 2) день от начала лечения (или на 30-й (± 2) день после окончания терапии).

Результаты исследования: комбинация противогрибкового препарата натамицина и пребиотика в составе интравагинальных свечей способствует более быстрому достижению клинической ремиссии и полной элиминации возбудителя КВВ, приводит к интенсивному росту лактобактерий, являющихся основными конкурентами дрожжеподобных грибов во влагалищном микробиоценозе. Исследование продемонстрировало хорошую переносимость Экофуцина пациентками, побочных эффектов в ходе проведенного исследования не зарегистрировано.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, микробиоценоз влагалища, лактобактерии.

Для цитирования: Кротин П.Н., Кириленко О.В. Комбинация противогрибкового препарата и пребиотика в терапии острого кандидозного вульвовагинита. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(2):120–125.

Combination of antifungal agent and prebiotic for acute vulvovaginal candidiasis

P.N. Krotin, O.V. Kirilenko

City Consultative Diagnostic Center "Juventa", St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: To assess efficacy and safety of Ecofucin® vaginal suppositories based on the time to clinical and microbiological remission in women with acute vaginal or vulvovaginal candidiasis.

Patients and Methods: The study enrolled women aged 18–45 with acute vaginal or vulvovaginal candidiasis. All patients were subdivided into 2 groups. Study group included 36 patients who received Ecofucin® vaginal suppositories (natamycin 100 mg plus lactulose 300 mg) once a day for 6 days. Control group included 36 patients who received Pimafucin® vaginal suppositories (natamycin 100 mg) once a day for 6 days. Efficacy and safety of medications were assessed by gynecological examination, laboratory tests, and patient diaries. Follow-up examinations were performed at days 4, 7, and 37 (± 2 days) after treatment begins (30 ± 2 days after treatment finishes).

Results: Combination of antifungal medication (natamycin) and prebiotic in a vaginal suppository provides more rapid clinical remission and complete elimination of VVC causative agent thus resulting in active growth of lactobacilli, principal competitors of yeasts in vaginal microbiocenosis.

Conclusions: Good tolerability of Ecofucin® was demonstrated, no adverse reactions were reported.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, vaginal microbiocenosis, lactobacilli.

For citation: Krotin P.N., Kirilenko O.V. Combination of antifungal agent and prebiotic for acute vulvovaginal candidiasis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(2):120–125.

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) — одно из самых распространенных инфекционных поражений слизистой оболочки вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Частота регистрации КВВ за последние 10 лет почти удвоилась и в настоящее время составляет 30–45% в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища. По данным исследователей, 70–75% женщин в течение жизни имеют хотя бы один эпизод

КВВ, при этом в 5–10% случаев заболевание становится рецидивирующим [1–4]. Наряду с клинически выраженным заболеванием (острая, хроническая или рецидивирующая форма КВВ) существует бессимптомная колонизация влагалища дрожжеподобными грибами [4].

Согласно современным классификациям урогенитальный кандидоз не относится к инфекциям, передаваемым половым путем [5–7]. Грибы рода *Candida*, являясь пред-

ставителями нормальной микрофлоры человека, способны реализовать патогенные свойства и провоцировать начало заболевания при наличии определенных экзогенных и эндогенных факторов (прием антибактериальных препаратов, эндокринопатии, беременность, свойства одежды и т. п.) [5, 8, 9]. Также имеются многочисленные сообщения о способности грибов рода *Candida* изменять биохимические свойства, морфологию и вирулентность в зависимости от условий существования [6, 7].

Немаловажным фактором развития вульвовагинитов различной этиологии, в т. ч. вызванных дрожжеподобными грибами рода *Candida*, является нарушение микробиоценоза влагалища [10]. Известно, что лактобактерии обладают конкурентным антагонизмом в отношении условно-патогенной флоры влагалища (грибы рода *Candida* и др.), поддерживают низкий уровень рН во влагалище, что также препятствует росту патогенных бактерий и грибов [11].

Существующие методы лечения вульвовагинитов, в т. ч. кандидозных, в основном предполагают использование противогрибковых средств местного и системного действия. Тем не менее после проведенной терапии в некоторых случаях развиваются рецидивы кандидоза. Это, в частности, может быть связано с тем, что самостоятельное восстановление микробиоценоза влагалища не всегда возможно и зависит от многих факторов (химической структуры препарата, формы введения, дозы, длительности курса) [12–14].

Таким образом, важным аспектом терапии вульвовагинитов является восстановление нормальной микрофлоры влагалища, для того чтобы физиологические механизмы колонизации слизистой оболочки сапрофитами способствовали подавлению роста потенциальных патогенов, в роли которых чаще всего выступают грибы рода *Candida*. Все больше специалистов отмечают необходимость восстановления микробиоценоза влагалища [11, 15–17] и прибегают к использованию пробиотиков как завершающему этапу терапии после элиминации возбудителя. Тем не менее ранее было показано, что препараты, содержащие живые бактерии, предназначенные для коррекции дисбиотических сдвигов в микробиоценозе, быстро элиминируются, обеспечивая лишь кратковременный эффект в ходе применения. Альтернативным и более перспективным подходом, направленным на восстановление микрофлоры, можно считать использование пребиотиков, которые, являясь питательной средой для размножения собственной нормальной микрофлоры, способны длительно стимулировать и поддерживать ее рост [18, 19].

Целью данного исследования стала сравнительная оценка эффективности и безопасности противогрибковых препаратов на основе натамицина (суппозитории для интравагинального введения) с пребиотиком лактулозой и без пребиотика у пациенток с острым кандидозным вагинитом/вульвовагинитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Экофуцин® суппозитории вагинальные, содержащие 100 мг натамицина и стимулятор роста нормальной микрофлоры влагалища — пребиотик лактулозу в дозировке 300 мг, и препарата Пимафуцин® суппозитории вагинальные, содержащие 100 мг натамицина.

Натамицин — полиеновый антибиотик (группа тетраеновых полиенов). Оказывает фунгицидное действие на грибы

и дрожжи, связываясь со стеролами клеточной мембраны гриба, активен в отношении большинства дрожжеподобных грибов (особенно *Candida albicans*) [20].

Лактулоза является пребиотиком, представляющим собой синтетический дисахарид. Она активно ферментируется нормальной микрофлорой влагалища, стимулируя рост бифидо- и лактобактерий [19].

В исследовании принимали участие небеременные пациентки в возрасте от 18 до 45 лет, с диагнозом «острый кандидозный вагинит/вульвовагинит». Исследование проводилось в следующих исследовательских центрах: ГУЗ «Городской консультативно-диагностический центр для детей «Ювента» (репродуктивное здоровье)» (Санкт-Петербург); ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко» ФМБА России (Архангельск); ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России (Омск). Перед началом проведения клинического исследования было получено одобрение локальных этических комитетов во всех исследовательских центрах. Исследование проводилось в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, стандартами Надлежащей клинической практики (ICH GCP) а также в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Схема терапии: пациентки получали интравагинально Пимафуцин® либо Экофуцин® в дозировке 100 мг 1 р./сут в течение 6 дней.

Оценку параметров эффективности и безопасности исследуемых препаратов проводили с помощью данных, отмечаемых самими пациентками в дневниках на протяжении всего исследования, и по результатам осмотра и лабораторного исследования. При этом пациентки посещали врача в сроки 4, 7 и 37±2 дня от начала лечения (30±2 дня после окончания терапии).

КВВ диагностировали на основании объективных клинических данных (осмотра слизистой в зеркалах) и жалоб пациенток. Диагноз грибковой инфекции подтверждали методом прямой микроскопии мазков с передней стенки влагалища. Кроме того, проводили бактериологическое исследование посевов мазков из влагалища на специальные питательные среды для определения наличия и вида гриба, вызывающего воспаление. Тем же способом определяли наличие лактобацилл с установлением их численности в мазке, выраженной в \log_{10} КОЕ.

У всех пациенток для исключения сопутствующих инфекций однократно до лечения определяли возбудителей урогенитальных инфекций в образцах отделяемого из влагалища методом качественной полимеразной цепной реакции. Для исключения сопутствующей патологии выполняли клинический и биохимический анализ крови, клинический осмотр.

Пациентки со смешанными инфекциями органов урогенитального тракта, а также с сопутствующими соматическими или инфекционными заболеваниями, при которых требовалось назначение дополнительного лечения, в исследование не включались.

Статистический анализ данных проводили при предварительном тестировании той или иной переменной на нормальность распределения с помощью теста Шапиро — Уилка, с определением значения уровня значимости (p) при тестировании нулевой гипотезы о нормальном распределении переменной. В случае нормального распределения для статистического анализа применялись параметрические тесты: t -тест, парный t -тест. При значительном отклонении от нормальности ($p < 0,05$) использовался не-

параметрический тест Манна — Уитни. Для оценки динамики показателей между визитами был использован однофакторный дисперсионный анализ. Для сравнения групп по всем изученным в исследовании качественным, порядковым и категориальным показателям применялись критерий χ^2 Пирсона, двусторонний критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования были отобраны и рандомизированы 72 пациентки, у которых обнаруживались дрожжеподобные грибы и почкующийся мицелий. При этом у 71 пациентки в бактериологических посевах образцов обнаружены *Candida albicans* и только у одной — *Candida glabrata*. Пациентки были разделены на 2 группы: основная группа — 36 человек — получала интравагинально Экофуцин® (натамицин 100 мг с лактулозой 300 мг); контрольная группа — 36 пациенток — получала свечи Пимафуцин® (натамицин 100 мг).

Поскольку одним из важных параметров эффективности лечения КВВ является срок наступления клинической ремиссии, первоначально была проведена оценка частоты жалоб в группах на 4, 7 и 37-й день наблюдения, результаты представлены в таблице 1.

Стоит заметить, что до начала терапии достоверных различий среди пациенток в группах по частоте встречаемости жалоб не отмечено. При этом уже через 4 дня после начала терапии исследуемыми препаратами в обеих группах у пациенток наблюдалось значимое уменьшение практически всех жалоб в сравнении с их частотой до начала терапии. В то же время не отмечено различий в частоте жалоб между группами на 4, 7 и 37-й день от начала терапии, что указывает на схожую эффективность обоих исследуемых препаратов. По всей видимости, это связано с наличием в их составе одинаковых дозировок натамицина. Как известно из данных литературы, натамицин проявляет высокую противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* и *Candida glabrata*, которые были обнаружены у пациенток [20]. Действие натамицина привело к снижению численности грибов *Candida* во влагалище, что отразилось в уменьшении воспаления слизистой и соответственно уменьшении жалоб пациенток. Положительный эффект натамицина подтвержден результатами клинического осмотра. Результаты исследования представлены в таблице 2. Значение уровня значимости (p) оценивали при сравнении двух групп по двустороннему критерию Фишера.

Таблица 1. Количество пациенток с жалобами до и в разное время после начала лечения (n=36)

Table 1. Number of women with complaints before and after the treatment (n=36)

Жалобы Complaints	Количество пациенток с жалобами в группе Экофуцина Ecofucin® group, n				Количество пациенток с жалобами в группе Пимафуцина Pimafucin® group, n			
	до лечения before treatment	на 4-й день лечения day 4	на 7-й день от начала лечения day 7	на 37±2 день от начала лечения day 37±2	до лечения before treatment	на 4-й день лечения day 4	на 7-й день от начала лечения day 7	на 37±2 день от начала лечения day 37±2
Творожистые выделения Caseous discharge	35*	6	1	3	36*	9	2	2
Зуд и жжение во влагалище Vaginal itching and burning	34*	8	3	3	34*	9	3	1
Болезненность во влагалище Vaginal pain	18*	2	1	1	13*	2	0	0
Явления диспареунии Dyspareunia	7	1	0	2	13*	2	0	1
Дизурические явления Dysuria	20*	1	1	1	21*	5	1	1

Примечание. n – число пациенток в группе; * – достоверно большее число пациенток с жалобой, чем на 4, 7 и 37-й день после начала терапии ($p < 0,05$ при сравнении по двустороннему критерию Фишера).

Note. n – number of women per group; * – significantly higher number of women with complaints than at days 4, 7, and 37 after treatment begins ($p < 0.05$ using two-sided Fisher's exact test).

Таблица 2. Количество пациенток с клиническими проявлениями КВВ после начала терапии исследуемыми препаратами

Table 2. Number of women with clinical manifestations of VVC after the start of treatment

День терапии Treatment day	Количество пациенток с клиническими проявлениями в группе Экофуцина Ecofucin® group, n		Количество пациенток с клиническими проявлениями в группе Пимафуцина Pimafucin® group, n		p Significance level, p
	отсутствуют / no	имеются / yes	отсутствуют / no	имеются / yes	
4-й / 4	27	9	23	13	0,215
7-й / 7	29	7	20	16	0,022
37-й / 37	29	7	32	4	0,690

Таблица 3. Количество пациенток с выявленной микробиологической ремиссией КВВ после начала терапии исследуемыми препаратами**Table 3.** Number of women with verified microbiological remission of VVC after the start of treatment

День терапии Treatment day	Количество пациенток с наличием <i>Candida albicans</i> в группе Экофуцина Ecofucin® group, n		Количество пациенток с наличием <i>Candida albicans</i> в группе Пимафуцина Pimafucin® group, n		p Significance level, p
	отсутствуют / no	имеются / yes	отсутствуют / no	имеются / yes	
4-й / 4	27	9	26	10	0,789
7-й / 7	31	5	28	8	0,358
37-й / 37	27	9	27	9	1,000

Как видно из результатов, представленных в таблице 2, уже на 4-е сут от начала терапии наблюдалась высокая эффективность Экофуцина и Пимафуцина, которая выражалась в исчезновении клинических проявлений КВВ у 75 и 64% пациенток соответственно. Обращает также на себя внимание большая эффективность препарата Экофуцин® по сравнению с Пимафуцином на 7-е сут после начала терапии, поскольку в группе Экофуцина пациенток без клинических проявлений КВВ было на 25% достоверно больше, чем в группе Пимафуцина ($p=0,022$). По всей видимости, превосходство препарата Экофуцин® над Пимафуцином на 7-е сут после начала терапии связано с тем, что лактулозе, содержащейся в составе препарата Экофуцин®, для восстановления естественной микрофлоры влагалища 4 сут недостаточно, чтобы препарат мог проявить более выраженные лечебные свойства у большинства пациенток [19]. Вероятно, за 7 сут лактулоза более эффективно повлияла на восстановление микрофлоры и подавление роста болезнетворных грибов у большинства пациенток, что отразилось в преобладающем числе пациенток без клинических признаков КВВ в группе Экофуцина. На 37-е сут от начала терапии такой разницы между группами уже не наблюдали. Вероятно, это было связано с одновременным прекращением действия натамицина в обеих группах после его отмены на 7-й день от начала лечения, что подтверждает его основную роль в лечении КВВ. Такое предположение согласуется с данными других исследований, в которых изучалась частота наступления микробиологической ремиссии (табл. 3). Значение уровня значимости (p) оценивали при сравнении обеих групп по двустороннему критерию χ^2 Пирсона.

Как следует из таблицы 3, уже на 4-е сут от начала терапии наблюдалась высокая частота микробиологической ремиссии у пациенток, получавших Экофуцин® и Пимафуцин®, что выражалось в исчезновении возбудителя у 75 и 72% пациенток соответственно. При этом значимых отличий между группами по частоте элиминации *Candida albicans* не выявлено, что, по всей видимости, свидетельствует об отсутствии прямой противогрибковой активности лактулозы. Полученные результаты соответствуют данным других исследователей, которые оценивали эффективность интравагинально применяемого натамицина в схожей дозировке [20]. В целом в клинической практике лечения КВВ установленная в исследовании эффективность препаратов, содержащих натамицин, оценивается как высокая [20, 21].

При исследовании усредненного срока наступления клинической ремиссии в группах, получавших Экофуцин® и Пимафуцин®, наблюдается более выраженная эффективность Экофуцина (рис. 1).

В группе, получавшей Экофуцин®, клиническая ремиссия наступала на 0,7 сут раньше, чем в группе Пимафуцина. Такая разница в скорости наступления ремиссии, вероятнее всего, связана с процессом восстановления микрофлоры влагалища за счет действия лактулозы в составе Экофуцина. Известно, что лактулоза способна стимулировать рост различных пробиотических бактерий, например тех, которые играют приоритетную роль в микробиоценозе влагалища и обеспечивают защиту от различных патогенов [19].

Содержание лактобактерий в мазках пациенток обеих групп показало существенное увеличение численности *Lactobacillus spp.* в группе, получавшей Экофуцин® (рис. 2).

Как видно из рисунка 2, уровни *Lactobacillus spp.* у пациенток до начала терапии в обеих группах значимо не различались между собой. Тем не менее на 37-е сут после начала лечения в группе, получавшей Экофуцин®, наблюдали достоверное увеличение числа *Lactobacillus spp.* практически в 100 раз по сравнению с группой пациенток, получавших Пимафуцин®. Такое увеличение числа *Lactobacillus spp.*, вероятно, связано с прямым действием лактулозы, которая, как известно, является предпочтительным субстратом для этих бактерий и усиливает их рост [19]. Также можно отметить тенденцию к увеличению числа *Lactobacillus spp.* в группе Пимафуцина, сопряженную, скорее всего, с естественным восстановлением микрофлоры, что подтверждается исследованиями других авторов [21]. Учитывая, что к 37-му дню после начала терапии лактулоза не поступала во влагалище пациенток вместе с препаратом более 30 дней, можно судить о стойком и длительном эффекте лактулозы. Уровни *Lactobacillus spp.*, которые были выявлены в ходе исследования, не являются достаточными и соответствующими нормальному составу микрофлоры влагалища. Так, считается, что в норме содержание лактобактерий должно быть не менее 10^9 КОЕ/мл, т. е. в 1000–10000 раз больше, чем наблюдали в данном исследовании (в пересчете с количества КОЕ в мазке). По всей видимости, недостаточно высокий уровень лактобактерий во влагалище после терапии, который не может обеспечить надлежащую защиту от патогенов, может оказаться причиной развития рецидивов КВВ, обычно возникающих в 10% случаев [1]. Учитывая полученный в ходе данного исследования опыт интравагинального применения препарата Экофуцин®, можно предположить, что местное применение препаратов, содержащих лактулозу, сразу после терапии КВВ противогрибковыми средствами, такими как натамицин, в течение дополнительных 7 дней позволит более существенно восстановить нормальную микрофлору влагалища и обеспечить значимое снижение риска развития рецидивов КВВ. Применение лактулозы с натамицином при КВВ также

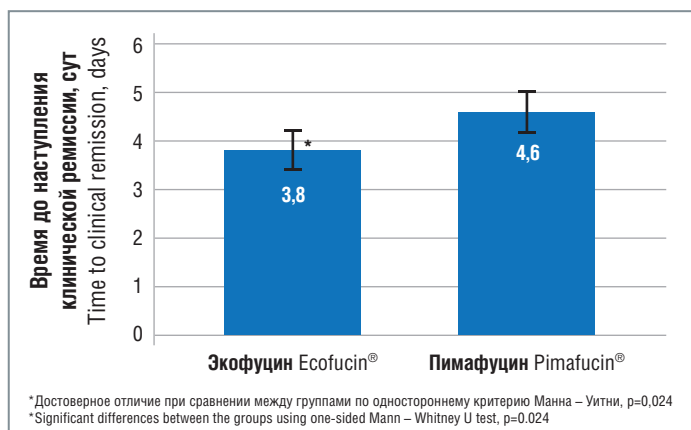


Рис. 1. Данные усредненного срока наступления клинической ремиссии в группах Экофуцина и Пимафуцина

Fig. 1. Average time to clinical remission in Ecofucin® and Pimafucin® groups

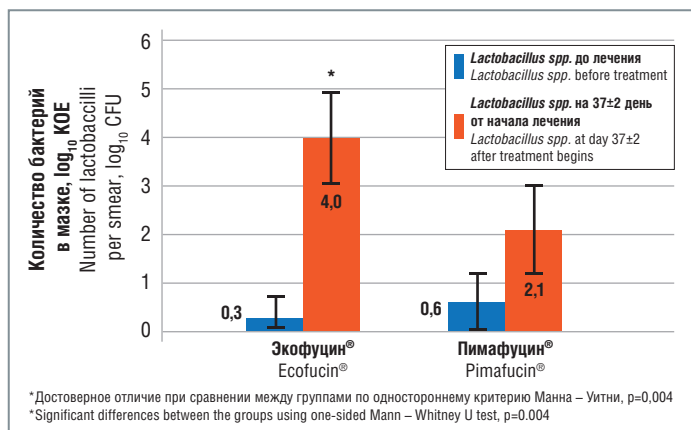


Рис. 2. Содержание *Lactobacillus spp.* в мазках пациенток, применявших Экофуцин® и Пимафуцин®, до начала терапии и через 37 сут после начала терапии

Fig. 2. *Lactobacillus spp.* levels in vaginal smears in Ecofucin® and Pimafucin® groups before treatment and at day 37 after treatment begins

перспективно, поскольку дает более высокую эффективность и способствует более интенсивному восстановлению микрофлоры влагалища уже на этапе лечения.

Обращает на себя внимание хорошая переносимость препарата Экофуцин® пациентками в течение всего курса терапии КВВ. В результате исследования не было отмечено ни одного случая нежелательных реакций на данный препарат, а также каких-либо местных или общих отклонений в здоровье пациенток, которые могли бы быть связаны с его использованием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведения многоцентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности препарата Экофуцин® суппозитории вагинальные (АО «АВВА РУС», Россия), содержащие 100 мг натамицина и стимулятор роста нормальной микрофлоры влагалища — пребиотик лактулозы, и препарата сравнения Пимафуцин® суппозитории вагинальные, содержащие 100 мг натамицина, у 72 пациенток с диагнозом «острый КВВ» были получены результаты, свидетельствующие о достаточно высокой и схожей эффективности и безопасности

препаратов, содержащих натамицин. При этом следует отметить, что у пациенток, получавших Экофуцин®, выздоровление наступало быстрее.

Кроме того, отмечено более значимое влияние препарата Экофуцин® на увеличение уровня собственных *Lactobacillus spp.* у пациенток, что имеет большое значение для восстановления баланса микрофлоры влагалища. В целом интравагинальное использование лактулозы вместе со стандартным местным лечением противогрибковыми препаратами, а также для восстановления микрофлоры влагалища является перспективным направлением в терапии КВВ.

Литература

1. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. М.: Деловой экспресс; 2012.
2. Rosa M.I., Silva B.R., Pires P.S. et al. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013;167(2):132–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.001.
3. Савичева А.М., Шипицына Е.В. Рецидивирующий урогенитальный кандидоз: особенности диагностики и лечения. Медицинский совет. 2015;9:12–15.
4. 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;6:136–42. DOI: 10.18565/aig.2017.6.136-42.
5. Rybalkin M.V. Biotechnological description of technologies for obtaining of antigens of *Candida* genus fungi. Annals of Mechnikov's Institute. 2014;2:20–24.
6. Kabir M.A., Ahmad Z. Candida infections and their prevention. ISRN Preventive Medicine. 2013;2013:13. DOI: /10.5402/2013/763628.
7. Diekema D., Arbefeville S., Boyken L. et al. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73:45–48. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.001.
8. Borsch S.K., Maslyak T.R. Combined use of antifungal agents and probiotics combusting for treatment and prevention of candidiasis and irritable bowel syndrome. Current gastroenterology. 2011;4:30–39.
9. Brown G.D. Innate antifungal immunity: the key role of phagocytes. Annu Rev Immunol. 2011;29:1–21. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101229.
10. Блинов Д.В. Вагинальные инфекции — от диагностики к рациональной комплексной терапии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011;5(4):44–47.
11. Bodean O., Munteanu O., Cirstoiu C. et al. Probiotics a helpful additional therapy for bacterial vaginosis. J Med Life. 2013;4(6):434–436.
12. Blaser M.J. The theory of disappearing microbiota and epidemics of chronic diseases. Nat Rev Immunol. 2017;17(8):461–463. DOI: 10.1038/nri.2017.77.
13. Taggart H., Bergstrom L. An overview of microbiome and the effects of antibiotics. J Nur Pract. 2014;10:150–170. DOI: 10.1016/j.nurpra.2014.05.005.
14. Ferrer M., Mendez-Garcia C., Rojo D. et al. Antibiotic use and microbiome function. Biochem Pharmacol. 2017;134:114–126. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.09.007.
15. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2013;28(7):1809–1815. DOI: 10.1093/humrep/det096.
16. Krauss-Silva L., Moreira M.E., Alves M.B. et al. Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with intrauterine infection: study protocol. Reprod Health. 2010;7:14.
17. Радзинский В.Е., Ордианц И.М., Абдурахманова М.Б. Комбинация пробиотика и метабиотика в комплексной терапии дисбиозов. Акушерство и гинекология. 2018;3:127–133.
18. Zodzika J., Rezeberga D., Jermakova I. et al. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011;90(1):41–46. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2010.01011.x.
19. Меджидова М.К., Зайдиева З.С., Вересова А.А. Микробиоценоз влагалища и факторы, влияющие на его состояние. Медицинский совет. 2013 (3):118–125. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-2-118-125.
20. Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М. и др. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у беременных. Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2012;11(3):11–17.
21. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1:49–56. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56.

References

1. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Clinical guidelines for the management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. M.: Delovoy ekspress; 2012 (in Russ.).
2. Rosa M.I., Silva B.R., Pires P.S. et al. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013;167(2):132–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.001.
3. Savicheva A.M., Shipitsyna E.V. Recurrent urogenital candidiasis: features of diagnosis and treatment. Medicinskij sovet. 2015;9:12–15 (in Russ.).

4. Bashmakova N.V., Volkova N. Yu., Gnatchko E.P. Probiotic for the prevention of recurrence of vulvovaginal candidiasis (results of the international multicenter open study REVOLACT). *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;6:136–142. DOI: 10.18565/aig.2017.6.136-42 (in Russ.).

5. Rybalkin M.V. Biotechnological description of technologies for obtaining of antigens of *Candida* genus fungi. *Annals of Mechnikov's Institute*. 2014;2:20–24.

6. Kabir M.A., Ahmad Z. *Candida* infections and their prevention. *ISRN Preventive Medicine*. 2013;2013:13. DOI: /10.5402/2013/763628.

7. Diekema D., Arbefeville S., Boyken L. et al. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73:45–48. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.001.

8. Borsch S.K., Maslyak T.R. Combined use of antifungal agents and probiotics combusting for treatment and prevention of candidiasis and irritable bowel syndrome. *Current gastroenterology*. 2011;4:30–39.

9. Brown G.D. Innate antifungal immunity: the key role of phagocytes. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:1–21. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101229.

10. Blinov D.V. Vaginal infections — from diagnostics to rational complex therapy. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2011;5(4):44–47 (in Russ.).

11. Bodean, O., Munteanu, O., Cirstoiu, C. et al. Probiotics a helpful additional therapy for bacterial vaginosis. *J Med Life*. 2013;4(6):434–436.

12. Blaser M.J. The theory of disappearing microbiota and epidemics of chronic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(8):461–463. DOI: 10.1038/nri.2017.77.

13. Taggart H., Bergstrom L. An overview of microbiome and the effects of antibiotics. *J Nur Pract*. 2014;10:150–170. DOI: 10.1016/j.nurpra.2014.05.005.

14. Ferrer M., Mendez-Garcia C., Rojo D. et al. Antibiotic use and microbiome function. *Biochem Pharmacol*. 2017;134:114–126. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.09.007.

15. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1809–1815. DOI: 10.1093/humrep/det096.

16. Krauss-Silva L., Moreira M.E., Alves M.B. et al. Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with intrauterine infection: study protocol. *Reprod Health*. 2010;7:14. DOI: 10.1186/1742-4755-7-14.

17. Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Abdurakhmanova M.B. The combination of probiotics and metabiotics in the treatment of dysbiosis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;3:127–133 (in Russ.).

18. Zodzika J., Rezeberga D., Jermakova I. et al. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(1):41–46. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2010.01011.x.

19. Medzhidova M.K., Zaydieva Z.S., Veresova A.A. Vaginal microbiocenosis and factors affecting its condition. *Medicinskij sovet*. 2013 (3):118–125. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-2-118-125 (in Russ.).

20. Malbakhova E.T., Arzumanyan V.G., Komissarova L.M. Natamitsin and azole preparations: clinical and laboratory efficacy in vulvovaginal candidiasis in non-pregnant. *Vopr. gin., akush. i perinatol*. 2012;11(3):11–17 (in Russ.).

21. Bebneva T.N., Dikke G.B. Modern features of vulvovaginal candidiasis and the choice of rational therapy outside and during pregnancy. *RMZH. Mat' i ditya*. 2018;1:49–56. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Кротин Павел Науумович — д.м.н., профессор.
Кириленко Оксана Васильевна — врач акушер-гинеколог, заведующая отделением амбулаторной помощи, ORCID iD 0000-0003-2521-4999.
 СПб ГБУЗ ГКДЦ «Ювента». 190020, Россия, г. Санкт-Петербург, Старо-Петергофский пр., д. 12.
Контактная информация: Кириленко Оксана Васильевна, e-mail: okv333@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.04.2019.

About the authors:

Pavel N. Krotin — MD, PhD, Professor;
Oksana V. Kirilenko — MD, Head of the Outpatient Department, ORCID iD 0000-0003-2521-4999.
 City Consultative Diagnostic Center "Juventa". 12, Staro-Petergofskiy Pass., St. Petersburg, 190020, Russian Federation.
Contact information: Oksana V. Kirilenko, E-mail: okv333@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 21.04.2019.

Экофуцин®

суппозитории вагинальные
 противогрибковый препарат
 от молочницы с пребиотиком

ecofucin.ru

НАТАМИЦИН¹ + ПРЕБИОТИК²

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ
 ГРИБОВ РОДА
Candida

СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ
 ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ
 МИКРОФЛОРЫ



Возможность применения
 с 1-го триместра беременности
 и в период лактации³

1. Действующее вещество
 2. Вспомогательное вещество, лактулоза
 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Экофуцин®



Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр. 9
 Тел.: +7 (495) 956-75-54; факс: +7 (495) 956-75-59
 avva-rus.ru

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ