

УДК 618.15-002:616.992.282-08-039.34УДК

## Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, О.М. Кравець, А.О. Тарнавська Роль дуальної терапії в лікуванні повторного епізоду вульвовагінального кандидозу

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 27-33; doi 10.15574/PP.2020.81.27

**For citation:** Davydova IuV, Lymanska AY, Kravets OM, Tarnavska AA. (2020). Role of dual therapy on the repeated episode of vulvovaginal candidiasis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 27-33. doi 10.15574/PP.2020.81.27

Вульвовагінальний кандидоз (ВБК) — одна з найчастіших інфекцій жіночих статевих шляхів, асоційована переважно з *Candida albicans*. Пізні види *Candida* виявляються у 10–20% здорових жінок фертильного віку в сечостатевих органах. На сьогодні вивчаються фактори впливу на еволюцію дріжджової інфекції від колонізації до клінічної симптоматики, що включають сприйнятливість, запальні реакції, дисбаланс вагінальної мікробіоти. У 75% жінок протягом життя спостерігається епізод повторного ВБК, а у 5–10% — рецидивний вульвовагінальний кандидоз. Під час вагітності кандидоз сечостатевих органів зустрічається у 2–3 рази частіше, ніж у невагітних жінок.

**Мета** — проаналізувати ефективність впливу дуальної терапії на профілактику повторного епізоду вагінального кандидозу.

**Пацієнти та методи.** Обстежено та проліковано 52 жінки, які мали перший епізод кандидозу під час вагітності (отримали відповідне лікування) та повторний епізод у перші 3 місяці післяпологового періоду. Проведено культуральний метод, а також мікроскопію вагінального мазка, пофарбованого за Грамом, що дало змогу виявити супутню грибам мікрофлору, і це вплинуло на вибір раціональної етіотропної терапії. У всіх 52 жінок виявлено *C. albicans* (92,3%), *C. glabrata* (3,8%), *C. crusei* (1,9%), *C. dubliniensis* (1,9%), а також патологічну флору, різке зниження рівнів лактобацил.

**Результати.** Враховуючи потенційно загрозливі наслідки кандидозу для вагітної та плода, вкрай важливим є ефективне лікування першого гострого епізоду кандидозу під час вагітності. Для цього слід провести адекватне обстеження, яке дасть змогу правильно обрати препарат і встановити тривалість лікування.

**Висновки.** Дуальна терапія препаратом комплексної дії на мікст-інфекцію та підтримка його ефективності терапією супроводу має доведену задоволеність пацієнток, що становить 96,2%.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вагітність, вульвовагінальний кандидоз, дуальна терапія.

### Role of dual therapy on the repeated episode of vulvovaginal candidiasis

Iu.V. Davydova, A.Yu. Limanskaya, O.M. Kravets, A.A. Tarnavska

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology after named academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is one of the most common infections of female genital tract and is mainly associated with *Candida albicans*, different types of *Candida* are found in 10–20% of healthy women of childbearing age in the genitourinary organs. Currently, the factors that influence the evolution of yeast infection from colonization to clinical symptoms, including susceptibility, inflammatory reactions, and imbalance of vaginal microbiota, are being studied. 75% of women experience an repeated episode of VVC, and 5–10% of women experience recurrent vulvovaginal candidiasis. During pregnancy, candidiasis of the genitourinary organs occurs 2–3 times more often than in non-pregnant women.

**Purpose** — to conduct an analysis of the effectiveness of the dual therapy influence on the recurrent episode of vaginal candidiasis.

**Patients and methods.** We examined and treated 52 women who had a first episode of candidiasis during pregnancy (they received short-term treatment) and next episode in the first three months of the postpartum period. The cultural method and the microscopy of a vaginal smear, gram-stained, were performed, revealed the microflora which accompanies fungi, that influenced on the choice of rational aetiologic therapy. In all 52 women we revealed different strains: *C. albicans* (92.3%), *C. glabrata* (3.8%), *C. crusei* (1.9%), *C. dubliniensis* (1.9%), as well as the presence of pathological flora, a significant reduction of lactobacilli levels.

**Results.** Given the potentially threatening effects of candidiasis on pregnancy and the fetus, it is essential to effectively treat the first acute episode of pregnancy during pregnancy, which is possible if adequate examination is made to select the drug correctly and to determine the duration of treatment.

**Conclusions.** Carrying out dual (combined vaginal tablets and multistrain probiotic) therapy with a compound action on mixed infection and maintaining its effectiveness with accompanying therapy has a proven patient satisfaction rate of 96.2%.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of this Institute. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** pregnancy, vulvovaginal candidiasis, dual treatment.

### Роль дуальной терапии в лечении повторного эпизода вульвовагинального кандидоза

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманская, О.М. Кравец, А.А. Тарнавская

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Вульвовагінальний кандидоз (ВБК) — одна из самых частых инфекций женских половых путей и в основном ассоциируется с *Candida albicans*. Различные виды *Candida* обнаруживаются у 10–20% здоровых женщин детородного возраста в мочеполовых органах. На сегодня изучаются факторы влияния на эволюцию дрожжевой инфекции от колонизации к клинической симптоматике, включающие восприимчивость, воспалительные реакции, дисбаланс вагинальной микрофлоры. У 75% женщин в течение жизни наблюдается эпизод повторного ВБК, а у 5–10% — рецидивирующий ВБК. Во время беременности кандидоз мочеполовых органов встречается в 2–3 раза чаще, чем у небеременных женщин.

**Цель** — проанализировать эффективность влияния дуальной терапии на профилактику повторного эпизода вагинального кандидоза.

**Пациенты и методы.** Проведено обследование и лечение 52 женщин, которые имели первый эпизод кандидоза во время беременности (получили соответствующее лечение) и повторный эпизод в первые три месяца послеродового периода. Проведен культуральный метод, а также микроскопия влагалищного мазка, окрашенного по Граму, что позволило выявить сопутствующую грибам микрофлору, что повлияло на выбор рациональной

етиотропної терапії. У всіх 52 жінок виявлено *C. albicans* (92,3%), *C. glabrata* (3,8%), *C. crusei* (1,9%), *C. dubliniensis* (1,9%), а також присутність патологічної флори, різке зниження рівнів лактобацилл.

**Результати.** Учитывая потенційно угрожающие последствия кандидоза для беременной и плода, крайне важно эффективно лечить первый острый эпизод кандидоза во время беременности. Для этого необходимо провести адекватное обследование, которое позволит правильно выбрать препарат и определить длительность лечения.

**Выводы.** Проведение дуальной терапии препаратом комплексного действия на микст-инфекцию и поддержка его эффективности терапией сопровождения характеризуются значительной удовлетворенностью пациенток, которая составляет 96,2%.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** беременность, вульвовагинальный кандидоз, дуальная терапия.

## Актуальність

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) — Одна з найчастіших інфекцій жіночих статевих шляхів, асоційована переважно з *C. albicans*. Різні види *Candida* виявляються у 10–20% здорових жінок фертильного віку в сечостатевих органах. На сьогодні вивчаються фактори впливу на еволюцію дріжджової інфекції від колонізації до клінічної симптоматики, що включають сприйнятливість, запальні реакції, дисбаланс вагінальної мікробіоти [9, 12].

Слід зазначити, що у 75% жінок протягом життя спостерігається епізод повторного ВВК а у 5–10% усіх жінок — рецидивний вульвовагінальний кандидоз (РВВК), критерієм встановлення даного діагнозу є  $\geq 4$  епізодів ВВК за рік [12, 13].

Під час вагітності кандидоз сечостатевих органів зустрічається в 2–3 рази частіше, ніж у невагітних жінок. Висока частота виникнення вагінального кандидозу в період гестації обумовлена низкою факторів: змінами гормонального балансу; накопиченням глікогену в епітеліальних клітинах піхви; імуносупресивною дією високого рівня прогестерону і наявністю в сироватці крові фактора імуносупресії, пов'язаного з глобулінами. Також встановлено прямий зв'язок між терміном гестації і частотою виникнення вагінального кандидозу [7, 9, 15].

Під час вагітності вагінальний кандидоз може перебігати безсимптомно, що, поряд зі збільшенням числа факторів ризику і широким поширенням кандидозної інфекції, появою нових даних про патогенез на тлі імунодефіцитних станів, призвело до складності профілактики та лікування кандидозу в цей період. Слід наголосити, вагітні та породіллі з вагінальним кандидозом можуть бути джерелом як внутрішньоутробного, так і постнатального інфікування новонароджених. За останні 20 років частота кандидозу серед доношених новонароджених зросла з 1,9% до 15,6% [2, 7, 9, 12, 13, 17].

Патогенез вагінального кандидозу. Так, виділяють певні етапи розвитку кандидозу: прикріплення (адгезія) грибів до поверхні сли-

зової оболонки з її колонізацією, занурення (інвазія) в епітелій, подолання епітеліального бар'єру слизової оболонки, проникнення в сполучну тканину, подолання тканинних і клітинних захисних механізмів, проникнення в судини, гематогенна дисемінація з ураженням різних органів і систем. Значну роль у патогенезі кандидозу відіграє стан імунної системи жінки, збалансованість вагінальної мікробіоти [9, 12].

На окрему увагу заслуговує адгезивна здатність лактобацилл до епітеліальних клітин, яка реалізується в запобіганні діареї, зокрема антибіотик-асоційованої, модуляції кишкової флори, підвищенні толерантності до лактози, зниженні рівня холестерину в сироватці крові, пригніченні патогенів і підвищенні імунної системи. Для максимізації цих функцій штами *Lactobacillus* повинні бути здатні до адгезії та колонізації шлунково-кишкового тракту. Тому одним із важливих критеріїв відбору пробіотичних бактерій, а також препарату для відновлення власної флори, є здатність прилипати до епітеліальних клітин кишкового тракту.

Адгезія — це специфічна взаємодія між поверхневими компонентами лактобактерій та кишковою поверхнею, яка відображає здібності лактобактерій зв'язуватися з різними поверхневими компонентами, включаючи (ліпо) тейхоеві кислоти, полісахариди та білки. Саме поверхневі білки відіграють важливу роль у приєднанні лактобактерій до епітеліоцитів. Ідентифіковано багато різноманітних груп цих поверхневих білків. Білки, що містять локус розпізнавання С-кінцевої сортази (LPXTG) різних штамів *Lactobacillus*, зв'язуються із клітинами слизу та епітелію, а інші адгезини, включаючи білок СnBP, що зв'язує колаген, білок MarA, що зв'язує муцин, та білки FbpA, що зв'язують фібрoneктин, прикріплюються до білків позаклітинного матриксу, таких як колаген, ламін і фібрoneктин.

Останнім часом виявлено багато нових білків на зовнішній клітинній поверхні різних штамів *Lactobacillus*: фактор подовження Tu,

шапероніновий білковий комплекс GroEL та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа (GAPDH), за участю яких білки лактобацил можуть зв'язуватися з компонентами позаклітинного матриксу, що і допомагає їм прилипати до клітин організму-господаря. Оскільки канонічні функції цих білків усередині клітини знаходяться у важливих клітинних процесах, таких як гліколіз, синтез білка та шаперони, створення мутаційного вибивання неможливо. Таким чином, у небагатьох дослідженнях наведені прямі експериментальні докази ролі цих білків клітинної поверхні в адгезії лактобактерій до клітин-господарів. Найвища здатність до адгезії виявлена у *L. plantarum* [6, 8].

Окрім того, *Lactobacillus fermentum* — гетероферментативна лактобацила, яка має статус GRAS (Generally Regarded As Safe, вважається загалом безпечним) і володіє корисними властивостями, такими як імуномодуляція, зниження рівня холестерину, зменшення виразності симптомів, спричинених респіраторними захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів [18].

До беззаперечної ефективності *L. fermentum* належить те, що вона виживає при шлунковому транзиті, щільно прилягає до епітеліальних клітин кишечника, позаклітинного матриксу, а в деяких випадках, як відомо, колонізується і зберігається в кишечнику. *L. fermentum* MTCC 8711 має потенційні пробіотичні властивості, такі як толерантність до кислот, жовчі та  $\beta$ -галактозидазна активність. Здатність пробіотичної бактерії прилипати до епітеліальних клітин кишечкового тракту є абсолютно необхідною умовою встановлення колонізації, а ефективна колонізація *L. fermentum* може гальмувати та виключати діяльність шлунково-кишкових збудників [19, 20].

Здатність бактеріальної адгезії до епітеліальних клітин людини може бути оцінена за допомогою аналізу на адгезію *in vitro* за допомогою клітин Сасо-2. Ці клітини карциноми товстої кишки при повній диференціації мають характеристики зрілих ентероцитів з функціональними щітковими рамками мікроворсинок і верхівкових гідролаз. Таким чином, вона стала рутинною моделлю для проведення експериментів на адгезію бактерій та інвазії. Так, у дослідженні [18] виявлено, що *L. fermentum* 8711 має потенційну властивість адгезії до клітин Сасо-2, а оцінка адгезованих бактеріальних клітин становила

$1,0 \times 10^7$  КУО/мл. Примітно, що інгібіторний вплив *L. fermentum* на адгезію MRSA становив 96,5%, а пригнічення адгезії MRSA *L. fermentum* може не бути виключно наслідком конкуренції за рецептори епітеліальних клітин. Важливу роль грають такі явища, як мікробний антагонізм антимікробних речовин, вироблених *L. Fermentum* [19, 21, 22].

Геном *L. fermentum* 8711 був секвенований [19], було винайдено ген, що кодує білок синтезу поліцину V та два гени, що кодують білки холіну. Ці білки можуть бути відповідальними за кращу живучість лактобацили в конкурентних умовах. Також виявлено 98 можливих адгезинів з геному *L. fermentum* 8711. Функціональна характеристика цих білків може допомогти зрозуміти молекулярні механізми адгезії *L. fermentum* та їх роль у виключенні збудників з клітин кишечника [20, 21].

Тому, вибір пробіотиків, які можуть витіснити конкретний збудник, був би логічним терапевтичним підходом для лікування інфекцій, спричинених шлунково-кишковими збудниками, а також збудників, що атакують верхні та нижні дихальні шляхи. Це, імовірно, важливо при подоланні ускладнень з боку респіраторного тракту після застосування в тому числі і ШВЛ.

Застосування антибіотиків, імунодепресантів, кортикостероїдів, наявність цукрового діабету, запальних захворювань кишечника призводять до втрати динамічної рівноваги між грибами, що не можуть проникнути в глибші шари слизової оболонки, і макроорганізмом, що стримує їх, але не здатний повністю елімінувати збудник, що призводить або до загострення захворювання, або до ремісії чи одужання [12, 16].

З урахуванням стану піхвового мікроценозу виділяють три форми кандидозної інфекції піхви:

1. Безсимптомне кандидоносійство, при якому немає клінічних ознак захворювання, дріжджеподібні гриби виявляються в низькому титрі (менш  $10^4$  КУО/мл), а у складі мікробних асоціантів вагінального мікроценозу абсолютно домінують лактобацили в помірно великій кількості.

2. Істинний кандидоз, при якому гриби відіграють роль монозбудника, викликаючи клінічно виражену картину вагінального кандидозу. При цьому у вагінальному мікроценозі у високому титрі наявні гриби *Candida* (понад  $10^4$  КУО/мл) поряд із високим титром лактобацил (понад  $10^6$  КУО/мл) за відсутності діагно-

стично значущих титрів інших умовно-патогенних мікроорганізмів.

3. Оверлап вагінального кандидозу та бактеріального вагінозу, при якому дріжджеподібні гриби беруть участь у полімікробних асоціаціях як збудники захворювання. У цьому разі дріжджеподібні гриби (частіше у високому титрі) виявляються на тлі великої кількості (понад  $10^9$  КУО/мл) облігатних анаеробних бактерій і гарднерел за різкого зниження концентрації або за відсутності лактобацил [9].

Розрізняють три клінічні форми генітального кандидозу:

1. Кандидоносійство.
2. Гострий урогенітальний кандидоз.
3. Хронічний (рецидивний) урогенітальний кандидоз [12].

Однією з основних особливостей перебігу генітального кандидозу є часте поєднання кандидоінфекції з бактеріальною умовно-патогенною флорою, якій притаманна висока ферментативна і літична активність, що створює сприятливі умови для інвазії грибів у тканини.

На сьогоднішні за результатами експериментів *in vitro* доведено, що деякі штами лактобактерій пригнічують приєднання і/або ріст *C. albicans*. Так, Osset et al. встановили, що 8 із 15 досліджених лактобактерій значно інгібували адгезію *C. albicans* Y18 до клітин піхви, а Strus et al. виявили, що *Lactobacillus delbrueckii*, який виробляє значну кількість  $H_2O_2$ , гальмує ріст *C. albicans* сильніше і швидше, ніж багато інших досліджених штамів, виділених із піхви здорових жінок, тоді як *Lactobacillus plantarum*, яка не виробляє  $H_2O_2$ , має найтривалішу інгібіторну активність. Схильність *C. albicans* до клітин епітелію піхви, зібраних у тих самих жінок, значно зменшилася в разі додавання *L. acidophilus* порівняно зі схильністю, яка спостерігалася за наявності лише *Candida*. Тісне прилягання до піхви є важливим фактором вірулентності *C. albicans*; таким чином, зниження її схильності може запобігти ВБК. Коагрегація лактобактерій з *Candida* також може бути важливою для профілактики проти вагінальних інфекцій, запобігаючи зв'язуванню *Candida* з рецепторами піхвового епітелію [5, 10, 11, 14, 16].

Лікування вагінальними протигрибовими засобами гострих неускладнених випадків є ефективним лише у 80–90% жінок. Однак показники резистентності до азолів перевищують 15% у жінок із повторними ВБК. Проти-

грибова резистентність, рецидиви інфекції та мікст-інфекції грибів з іншою патогенною флорою (у тому числі з найпростішими, тобто трихомонадами) є ключовими питаннями для пошуку альтернативних втручань у профілактиці та лікуванні ВБК [5, 10, 14, 16].

Імунну систему можна розділити на дві загальні складові: вроджений (природний або неспецифічний) та адаптаційний (набутий або специфічний) імунітет, які працюють синергічно. В організмі жінки важливим є імунітет слизового (місцевого) типу, де взаємодіють складні масиви клітин і молекул, щоб забезпечити захист від ураження патогенними мікробами (бактеріями, вірусами, паразитами) [4].

Здорова мікробіота кишечника відіграє важливу роль у нормальній регуляції кишечника та гомеостазі, впливаючи на ріст та виживання епітелію, вроджений та адаптаційний розвиток імунітету, а також на його регуляцію. Використання лактобактерій як пробіотиків у терапії супроводу потребує чітко налаштованого відбору біологічно релевантних штамів та всебічного усвідомлення його впливу на елементи імунної системи [1].

Слизові поверхні включають поверхневу оболонку шлунково-кишкового, дихального і сечостатевого трактів, де відбуваються зустрічі з антигенами або інфекційними агентами. Епітеліальні клітини стають первинним фізичним бар'єром, які створюють селективну клітинну межу, саме їх визнають головним інтерфейсом взаємодії з мікробіотою, ініціації імунних реакцій. Лактобацили беруть участь в анатомічному та функціональному розвитку імунітету слизової, опосередкованої внутрішньо-епітеліальними лімфоцитами та іншими імуномодуючими клітинами (клітини, що продукують цитокіни, фагоцитарні клітини, келихоподібні клітини, клітини, що секретують IgA). Багато пробіотичних штамів після адгезії та колонізації кишечника можуть маніпулювати імунною системою слизової оболонки господаря шляхом секреції «імуномодулінів», які впливають на сигнальні шляхи клітин, а дендритні клітини можуть самі виступати через інтактні епітеліальні щільні з'єднання та навіть поглинати бактерії. Доведено, що введення коменсальних або пробіотичних бактерій впливає на Пеєрові залози через асоціацією із S-IgA. Інші пробіотичні бактерії сприяють утворенню та поліпшенню регуляції регуляторних DC та Т-клітин, і це пов'язано із збільшен-



ням продукції регуляторних цитокінів TGF $\beta$ , зокрема IL-10. Таким чином, лактобактерії впливають на різні відділи імунної системи слизової кишечника [1, 3, 4].

Усе це обумовлює застосування дуального впливу на дріжджову інфекцію — препарату комплексної дії (Неотризол) безпосередньо на збудники в піхві у поєднанні з терапією супроводу мультиштамовим синбіотиком (Пробіз Феміна). До складу препаратів входять орнідазол 500 мг, міконазолу нітрат 100 мг, неоміцину сульфат 100 мг, преднізолон 3 мг; а також *Lactobacillus acidophilus* 2,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus rhamnosus* 2,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus casei* 1,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus reuteri* 2,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus plantarum* 1,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus fermentum* 1,0x10<sup>9</sup> КУО, *Bifidobacterium bifidum* 1,0x10<sup>9</sup> КУО, усього 10x10<sup>9</sup> КУО живих пробіотичних організмів.

**Мета** дослідження — проаналізувати ефективність дуального впливу на повторний епізод вагінального кандидозу.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження і лікування 52 жінок, які мали перший епізод кандидозу під час вагітності (отримали відповідне лікування) і повторний епізод у перші 3 місяці післяпологового періоду. Проведено культуральний метод, а також мікроскопію вагінального мазка, пофарбованого за Грамом, що дало змогу виявити супутню мікрофлору, що вплинуло на вибір раціональної етіотропної терапії.

Самостійне повідомлення про свербіж, вульварну болючість/подроздриння та пекучий біль у вульві, виділення із піхви, еритему вульви та її набряк оцінено за допомогою напівкількісної шкали (0 — відсутня, 1 — легка, 2 — помірна та 3 — сильна). Також проведено оцінку ефективності і переносимості препарату з використанням напівкількісної шкали (0 — неадекватна, 1 — справедлива, 2 — хороша, 3 — дуже хороша), враховано оцінку жінками складових лікування, їх переносимість і задоволення ефективністю лікування, для цього використано анкету щодо задоволення лікуванням лікарськими засобами (TSQM, версія 1.4), яка дає результати за чотирма шкалами — побічні ефекти, ефективність, зручність і загальне задоволення [2, 17, 11].

Усім жінкам призначено Неотризол внутрішньо в піхву по 1 свічці на ніч протягом 8 діб, а також терапію супроводу Пробіз Феміна по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 діб.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

З анамнезу встановлено, що під час вагітності у 42 жінок (1-ша група) кандидоз виявлений у II триместрі (мікроскопія вагінального мазка), проведена терапія гострого кандидозу, але в III триместрі у них відбувся рецидив захворювання, повторне лікування; а у 10 жінок (2-га група) кандидоз виявлений у III триместрі (мікроскопія вагінального мазка), проведена терапія гострого кандидозу. В обох групах після лікування на амбулаторному етапі, на жаль, не проведений контроль мікроскопії вагінального мазка після лікування. Усі жінки після пологів виписані в належний термін для амбулаторного спостереження, їм надані рекомендації звернутися для обстеження і лікування за наявності рецидиву кандидозу.

У всіх 52 жінок виявлено *C. albicans* (92,3%), *C. glabrata* (3,8%), *C. crusei* (1,9%), *C. dubliniensis* (1,9%), а також патологічну флору, різке зниження рівнів лактобацил.

Так, у 1-й групі мікст-інфекцію з бактеріальною флорою виявлено у 30 (71,4%) жінок, а мікст-інфекцію з умовно патогенною флорою — у 12 (28,6%) пацієнток. У 2-й групі аналогічні показники становили 30,0% і 70,0% відповідно. Таким чином, для визначення належного методу лікування потрібно провести комбіноване обстеження культуральним методом і мікроскопію вагінального мазка.

Проведене дослідження чутливості *Candida* до основних антимікотиків виявило, що в жінок 1-ї групи чутливість до клотримазолу та флуконазолу становила 33,3% і 40,5% відповідно, а до міконазолу — 90,5%. У жінок 2-ї групи ці показники дорівнювали 40,0%, 30,0% і 80,0% відповідно. Таким чином, відсутність контролю чутливості до антимікотиків під час лікування першого (гострого) епізоду кандидозу може унеможливити повноцінну елімінацію збудника та привести до рецидивів.

Дані стосовно тривалості позитивного результату лікування наведено в таблиці 1. До позитивного результату лікування включено дані щодо самооцінки жінками їхнього стану за напівкількісною шкалою та отримано показники культурального методу дослідження і мікроскопії вагінального мазка.

Таблиця 1  
Показники позитивного результату лікування в жінок досліджуваних груп (абс./%)

Група	15 днів	30 днів	45 днів
1-ша група	42/(100)	42/(100)	40/(95,2)
2-га група	10/(100)	10/(100)	10 (100)

Таблиця 2  
Аналіз задоволеності пацієнток лікуванням

Параметр	Загальна кількість пацієнток	Частка пацієнток у когорті	%
Ефективність	52	52	100
Відсутність побічних ефектів	52	52	100
Зручність	52	46	88,5
Сумарна задоволеність	52	50	96,2

За даними таблиці 1, позитивний результат настає швидко, після закінчення курсу, а тривалість ефекту становить 95,2–100%, що свідчить про високу ефективність терапії, підтверджену лабораторно.

У таблиці 2 наведено дані щодо задоволеності жінок лікуванням.

За даними таблиці 2, переважна більшість жінок повідомила про ефективність лікування, відсутність побічних ефектів і високу сумарну задоволеність.

## Дискусія

Вульвовагінальний кандидоз — поширена інфекція серед жінок, пов'язана зі значною захворюваністю та витратами на охорону здоров'я. Так, за даними Фоксман та ін., у США від 6,5% до 8% жінок віком від 18 років вказали на  $\geq 1$  та  $\geq 4$  епізоди ВВК протягом 2 місяців і за рік до обстеження. Утім, загальна річна вартість лікування ВВК становить 1,8 млрд доларів. Таким чином, високий рівень захворюваності та пов'язані з нею витрати на охорону здоров'я пацієнток

із ВВК вказують на необхідність розроблення ефективних засобів для його профілактики й лікування повторних епізодів [14, 15, 16, 17].

У дослідженні доведено ефективність дуального підходу до лікування повторного епізоду ВВК (вагінальні таблетки і мультиштамовий синбіотик Пробіс Феміна). Однак у цьому дослідженні, як і в більшості відповідних клінічних досліджень стосовно застосування пробіотиків для лікування повторного ВВК, невелика вибірка, а також немає контрольної групи (плацебо). Тому потрібні масштабні дослідження, які б довели ефективність пробіотиків у лікуванні кандидозу та профілактики його рецидивів, що дасть змогу рекомендувати таке лікування в широкій медичній практиці.

## Висновки

Враховуючи потенційно загрозливі наслідки кандидозу для вагітної та плода, вкрай важливим є ефективне лікування першого (гострого) епізоду кандидозу під час вагітності. Для цього слід провести адекватне обстеження, яке дасть змогу правильно обрати препарат і визначити тривалість лікування.

Враховуючи зростання антифунгальної резистентності, значну роль позитивного впливу пробіотиків на відновлення власної мікробіоти кишечника та піхви для підвищення ефективності лікування і тривалості позитивного результату, необхідно додати до терапії супроводу мультиштамовий синбіотик Пробіс Феміна.

Дуальна терапія препаратом комплексної дії на мікст-інфекцію та підтримка його ефективності терапією супроводу має доведену задоволеність пацієнток, яка становить 96,2%.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Ashraf R, Shah NP. (2014). Immune system stimulation by probiotic microorganisms. Crit Rev Food Sci Nutr. 54: 938–956.
- Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL et al. (2004). Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2: 12.
- Bienenstock J, Gibson G, Klaenhammer TR, Walker AW, Neish AS. (2013). New insights into probiotic mechanisms A harvest from functional and metagenomic studies. Gut Microbes. 4: 1–7.
- Borivant M, Strober W. (2007). The mechanism of action of probiotics. Curr Opin Gastroenterol. 23: 679–692.
- Borges S, Silva J, Teixeira P. (2014). The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. Arch Gynecol Obstet. 289: 479–489.
- Choi SB, Lew LC, Yeo SK, Nair Parvathy S, Liong MT. (2015). Probiotics and the BSH-related cholesterol lowering mechanism: a Jekyll and Hyde scenario. Crit. Rev. Biotechnol. 35: 392–340.
- De Seta F, Parazzini F, De Leo R, Banco R, Maso GP, De Santo D et al. (2014). Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 182: 136–139.
- Dhanani AS, Bagchi T. (2013). The expression of adhesin EF-Tu in response to mucin and its role in Lactobacillus adhesion and competitive inhibition of enteropathogens to mucin. J. Appl. Microbiol. 115: 546–554.
- Dovnik A, Golle A, Novak D, Arko D, Takac I. (2015). Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of literature. Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat. 24: 5–7.
- Hill C, Guarner F, Reid G et al. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 11: 506–514.

11. Kumar RN, Kirking DM, Hass SL, Vinokur AD, Taylor SD, Atkinson MJ, McKercher PL (2007). The association of consumer expectations, experiences and satisfaction with newly prescribed medications. *Qual Life Res.* 16 (7): 1127–1136.
12. Mendling W, Brasch J, Cornely OA, Effendy I, Friesse K, Ginter-Hanselmayer G et al. (2015). Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072). S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses.* 58: 1–15. doi: 10.1111/myc.12292.
13. Murina F, Graziottin A, Felice R et al. (2011). The recurrent vulvovaginal candidiasis: proposal of a personalized therapeutic protocol. *ISRN Obstet Gynecol.* 806065. doi: 10.5402/2011/806065.
14. Osset J, Garcia E, Bartolome RM et al. (2001). Role of *Lactobacillus* as protector against vaginal candidiasis. *Med Clin.* 117: 285–288.
15. Peters BM, Yano J, Noverr MC, Fidel PL. (2014). Candida vaginitis: when opportunism knocks, the host responds. *PLoS Pathog.* 10: e1003965.
16. Strus M, Brzychczy-Wloch M, Kucharska A et al. (2005). Inhibitory activity of vaginal *Lactobacillus* bacteria on yeasts causing vulvovaginal candidiasis. *Med Dosw Mikrobiol.* 57: 7–17.
17. Zhiwei Z, Gerstein DR, Friedmann PD. (2008). Patient satisfaction and sustained outcomes of drug abuse treatment. *J Health Psychol.* 13: 388–400.
18. Jayashree S., Jayaraman K., Kalaichelvan G. (2010). Probiotic properties of the riboflavin producing *Lactobacillus fermentum* strain isolated from yoghurt sample. *J. Ecobiotechnol.* 2: 11–16.
19. Jayashree S., Pooja S., Pushpanathan M., Rajendhran J., Gunasekaran P. (2014). Identification and characterization of bile salt hydrolase genes from the genome of *Lactobacillus fermentum* MTCC 8711. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 174: 855–866.
20. Jayashree S., Pooja S., Pushpanathan M., Vishnu U., Sankarasubramanian J., Rajendhran J., et al. (2013). Genome sequence of *Lactobacillus fermentum* strain MTCC 8711, a probiotic bacterium is lated from yogurt. *Genome Announc.* 1: e00770–13.
21. Kumar H., Salminen S., Verhagen H., Rowland I., Heimbach J., Banares S., et al. (2015). Novel probiotics and prebiotics: road to the market. *Curr. Opin. Biotechnol.* 32: 99–103.
22. Jayashree S, Karthikeyan R, Nithyalakshmi S, Ranjani J, Gunasekaran P, Rajendhran J. (2018). Anti-adhesion Property of the Potential Probiotic Strain *Lactobacillus fermentum* 8711 Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Front Microbiol.* 9: 411.

## Відомості про авторів:

**Давидова Юлія Володимирівна** — д.мед.н., магістр державного управління, зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-69. <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>

**Лиманська Аліса Юріївна** — вед.н.с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>

**Кравець О.М.** — «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Тарнавська А.О.** — ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 10.01.2020 р.; прийнята до друку 15.03.2020 р.

# ДО УВАГИ АВТОРІВ!

## АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

### Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID id».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password».

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою. Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.