

Nosenko O. M., Golovatyuk K. P. Complex treatment of vaginal dysbiosis in women with recurrent miscarriage in assisted reproductive treatment (ART). *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(6):561-570. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.822810>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4589>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).  
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 03.06.2017. Revised: 20.06.2017. Accepted: 30.06.2017.

## COMPLEX TREATMENT OF VAGINAL DYSBIOSIS IN WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE IN ASSISTED REPRODUCTIVE TREATMENT (ART)

O. M. Nosenko, K. P. Golovatyuk

Odessa National Medical University, Ukraine

[info@gameta.od.ua](mailto:info@gameta.od.ua)

### Abstract

The article presents literature data on modern approaches to diagnosis and treatment of vaginal dysbiosis caused by fungi of the genus *Candida* and personal data on the effectiveness of vaginal dysbiosis treatment in women with recurrent miscarriage occurring in ART cycles by combined local therapy with sertaconazole and povidone-iodine. 240 patients of reproductive age with habitual miscarriage of pregnancy after ART and 30 conditionally healthy fertile women were examined. The state of vaginal microbiota was studied using PCR and culture. It were carried out a species identification of the fungi of the genus *Candida* and their susceptibility to antimycotics. It has been established that among women with a recurrent miscarriage after cycles of ART that repeatedly receive antibacterial therapy in preparation in the ART cycles and after abortion, in the vaginal microbiota Vaginal dysbiosis was observed in 54.58% of the cases, in which increased colonization by bacterial-fungal associates was noted in 67.18% of individuals. The authors prove that Sertaconazole in combination with povidone iodine is a highly effective regimen of vaginal microbiota normalization in patients with ART with a recurrent miscarriage, even in individuals with the development of cross-resistance to antimycotic therapy.

**Key words: vaginal dysbiosis, candidiasis, ART, miscarriage, sertaconazole, povidone-iodine.**

**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ВАГІНАЛЬНОГО ДИСБІОЗУ  
У ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ В ПРОГРАМАХ  
ДОПОМОЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

**О. М. Носенко, К. П. Головатюк**

**Одеський національний медичний університет**

Вагінальний дисбіоз – зміна кількісного та якісного складу індигенної флори піхви, її функціональної активності, що призводить до зниження або втрати колонізаційної резистентності вагінального мікробіому [2].

Вагінальний дисбіоз – важливий чинник ризику для появи таких класичних інфекцій нижнього відділу жіночого статевого тракату як бактеріальний вагіноз; неспецифічний (аеробний і аеробно-анаеробний) вагініт; кандидозний вульвовагініт; специфічний вагініт (трихомонадний, гонорейний та ін.). Вагінальний дисбіоз може мати безсимптомний перебіг на фоні підвищеної колонізації вагінального мікробіома будь-якими мікроорганізмами, або з клінічними проявами різного ступеня вираженості.

Досить проблемним залишається вагінальний дисбіоз у ослаблених хворих, що проходять неодноразові курси антибіотикотерапії. Специфічним контингентом є пацієнтки циклів ДРТ зі звичним невиношуванням вагітності [1].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності лікування вагінального дисбіозу у жінок зі звичним невиношуванням вагітності, що настала в циклах ДРТ, шляхом комплексної місцевої терапії сертаконазолом і повідон-йодом

**Матеріали та методи**

Обстежено 240 пацієнток групи Н репродуктивного віку зі звичним невиношуванням вагітності після ДРТ та 30 умовно-здорових фертильних жінки групи К, які перебували під наглядом у ТОВ «Медичному центрі репродуктивного здоров'я «Гамета»» м. Одеси і / або Університетській клініці Одеського національного медичного університету «Центр відновної та реконструктивної медицини». Обстежені жінки групи Н неодноразово отримували антибактеріальну терапію як при підготовці до проведення циклів ДРТ, так і після самовільного переривання вагітності.

Визначення стану урогенітального мікробіоценозу проводили методом комплексної кількісної ПЛР в режимі реального часу з використанням тест-систем «Фемофлор-16» (Росія) і культурального методу. При виявленні грибів роду *Candida* в діагностично значимих кількостях проводили ідентифікацію видів *Candida* з подальшим визначенням чутливості до антимікотиків (флуконазол, клотримазол, кетоконазол, ітраконазол, амфотеріцин, ністатин, субалін).

Вагінальний дисбіоз, при якому існують полімікробні бактеріально-грибкові асоціації, являє собою непросту задачу для лікарів акушерів-гінекологів, оскільки вимагає, з одного боку, призначення протигрибкових препаратів, а з іншого боку – антибіотиків, що може само по собі погіршити перебіг кандидозу. Крім того, для успішного лікування такого мікст-захворювання необхідно відновлювати власну мікрофору піхви, і перш за все, – лактобацилярну флору [3].

"Ідеальний" препарат для лікування вагінального дисбіозу повинен бути ефективним щодо резистентних штамів бактерій і грибів; володіти широким спектром антибактеріальної та антифунгальної дії при мінімальних термінах лікування і відсутності токсичності; не повинен пригнічувати нормальну фізіологічну флору піхви; повинен давати мінімальний відсоток рецидивів; бути не тільки ефективним, але й максимально безпечним; мати мінімум місцевих і системних побічних ефектів.

Принципам сучасного вибору препаратів для місцевого лікування вагінального дисбіозу відповідає композиція оригінальних препаратів сертаконазолу (Залаїн) і повідон-йоду (Бетадін) («Егіс», Угорщина), так як на першому етапі при підтвердженні діагнозу вагінального дисбіозу доцільним є елімінація анаеробної і грибової інфекції: призначення сертаконазолу у вигляді вагінального супозиторія на ніч одноразово. З метою остаточного лікування, яке спрямоване на елімінацію збудників та відновлення власної мікрофлори піхви, з 7-го дня лікування рекомендується призначення препаратів повідон-йоду по 1 свічці на ніч у піхву протягом 14 днів. Ефективність даної схеми доведена неодноразово як міжнародним та вітчизняним клінічним досвідом [5].

Сертаконазол володіє широким спектром дії. Він активний відносно дерматофітів (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*); дріжджів (*Candida*, *Cryptococcus* та ін.); цвілевих грибів – філаментних грибів-опортуністів, які виявляють патогенність при імунокомпромісі; грампозитивних та грамнегативних бактерій (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.); *Trichomonas vaginalis*; а також *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides* spp., при цьому не пригнічує життєздатність *Lactobacillus* spp. *in vitro* [6, 7, 9].

Сертаконазол – не просто черговий азол. Протигрибкові властивості сертаконазолу визначаються його унікальною хімічною структурою: 3,7-двозаміщений бензотіофен, один з радикалів якого містить добре відоме азолове угруповання. Створення молекули сертаконазолу отримало високу оцінку фармацевтичної громадськості. 1993-го за створення препарату Залаїн дослідникам «Ferrer Group Research Centre» (Іспанія) була присуджена премія Галена в області дослідження і розробки лікарських засобів. Премія Галена вважається аналогом Нобелівської премії в біомедицині та найвищою нагородою в області терапевтичних досліджень. У 1995 р. сертаконазол був включений до Європейської Фармакопеї. У 2004 р препарат був схвалений FDA. В Україні сертаконазол (Залаїн) став доступний з березня 2007 р. На сьогодні це єдиний представник нового класу протигрибкових препаратів в Україні.

Подвійна молекула сертаконазолу надає потрійний механізм дії: фунгістатичний, фунгіцидний та інгібування диморфної трансформації *C. albicans* [42].

**Фунгістатична** дія сертаконазолу і багатьох інших протигрибкових засобів базується на наявності в складній структурі клітинної мембрани грибів ригідної дисковидної молекули ергостеролу – найбільш важливого стеролу в мембранах грибів і дріжджів. Це з'єднання регулює внутрішню "рухливість" або "плинність" мембрани. Будь-який дефіцит ергостеролу викликає порушення стійкості та щільності мембрани. Придушення біосинтезу ергостеролу, обумовлене наявністю азолового угруповання, проявляється при використанні сертаконазолу навіть в дуже низьких концентраціях.

**Фунгіцидна** дія сертаконазолу пов'язана з прямим пошкодженням плазматичної мембрани гриба. Залаїн, який має високу ліпофільність і схожість бензотіофену з триптофаном, легко вбудовується в мембрану гриба, викликаючи утворення воронки, каналів і пор. Це призводить до масивної витоку електролітів, АТФ та інших життєво важливих речовин з грибових клітин. Руйнування плазматичної мембрани викликає деструкцію скелетона клітини і загибель її вмісту в результаті лізису органел.

В процесі інвазії бластоспори *Candida* трансформуються в псевдогіфи і псевдоміцелій (філаментозному форму). **Диморфна трансформація** – дріжджова-гіфальна форма (yeasts-hyphae) здатна полегшити *Candida* проникнення в тканини і допомагає мікроорганізму обходити захисні системи господаря. Залаїн – інгібітор процесу переходу бластоспор *C. albicans* (дріжджовий форми) в філаментозну (міцеліальну) форму, тобто порушує ключовий процес в патогенезі кандидозу [8].

Чим менший індекс фунгіцидності (відношення мінімальної фунгіцидної концентрації до МІК), тим вище фунгіцидна активність протигрибкового препарату. Для

сертаконазолу індекс фунгіцидності наближається до одиниці, тоді як для клотримазолу – до 3,8, для кетоконазолу – до 4, для біфоназолу – до 3,9 [4].

Висока комплаентність сертаконазолу забезпечується здатністю легко проникати в глибокі шари епідермісу і тривалий час зберігатися там, що сприяє скороченню курсу лікування.

Сертаконазол не робить системної дії. Рівень системної абсорбції настільки низький, що після інтравагінального застосування він не виявляється ні в плазмі крові, ні в сечі. Плазматичний рівень радіоактивності сертаконазолу негативний в будь-який момент часу. Проведено дослідження на здорових добровольцях із застосуванням міченого активного інгредієнта – не вдалося виявити наявності активного інгредієнта в сироватці крові або в сечі (після застосування сертаконазолу протягом 13 днів в зростаючих дозах у вигляді 2% крему). С14 радіоактивний сертаконазол не виявлявся в плазмі крові після нанесення його на шкіру [4].

Сертаконазол – один з найбезпечніших з місцевих протигрибкових засобів. Відсоток розвитку побічних ефектів при застосуванні різних протигрибкових препаратів найменший при застосуванні сертаконазолу [4].

На відміну від інших протигрибкових препаратів сертаконазол ефективний відносно бактерій і резистентних штамів грибів.

Біологічно активна речовина повідон-йод являє собою вільний комплекс елементарного йоду з нейтральною, амфіпатичною органічною сполукою – полівінілпіролідом, який служить в якості резервуара з уповільненим вивільненням йоду. Повідон-йод – антисептик широкого спектру дії, що володіє бактерицидними, спороцидними і антивірусними властивостями (спектр його дії поширюється на грампозитивні і грамнегативні бактерії, гриби, віруси (у т.ч. ВІЛ), найпростіші і навіть пріони).

З'єднуючись з клітинними білками збудників інфекції, повідон-йод призводить до їх згорання. Ефект розвивається швидко, як правило, протягом 15-60 с. Середній час антимікробної дії на мікроорганізми: грам + / грам- – 15-30 с.; віруси – 15 с.; гриби – 15-30 с.; трихомонади – 30-60 с.

У порівнянні з іншими антисептиками у повідон-йоду є ряд істотних переваг: ефективніше інших антисептиків він пригнічує розмноження мікроорганізмів навіть у великому розведенні (аж до 1/256); фізико-хімічні умови в вогнищі запалення, що обумовлюються рН, білком, кров'ю, ферментами, мало впливають на дію повідон-йоду; володіє найбільш високою специфічною активністю щодо більшості інфекцій і більш

широким противірусним спектром дії (ентеровіруси, віруси поліомієліту, герпесу, аденовіруси, віруси грипу, а також HPV). За рахунок поступового вивільнення йоду з комплексу діє тривало. Завдяки великому розміру комплексної молекули погано проникає через біологічні бар'єри, тому системне проникнення йоду відсутнє – проникнення в тканини не більше, ніж на 1 мм.

Після проведення лікування досліджуваних жінок проводили повторне контрольне дослідження вагінальної мікробіоти.

Отримані цифрові дані обробляли з використанням сучасних методів медичної статистики за допомогою програми Excel Microsoft Office.

### **Результати та обговорення**

Середній вік обстежених жінок групи становив  $32,80 \pm 0,31$  років. Після проведення ДРТ переривання вагітності в першому триместрі гестації мали 51,25 % пацієток, у другому – 34,17 %, в третьому – 14,58 %.

При аналізі результатів ПЛР було виявлено наявність в вагінальній мікробіоті 124/240 (51,67 %) пацієток групи Н в діагностично значимих кількостях як факультативних, так і облигатних анаеробів (табл. 1). За етіологією у групі Н у 5 (2,08 %) пацієток спостерігався аеробний дисбіоз, у 53 (22,08 %) – анаеробний, у 66 (27,50 %) – змішаний аеробно-анаеробний. У 32 (13,33 %) жінок реєструвався помірний дисбіоз; у 92 (38,33 %) – виражений.

Гриби роду *Candida* spp. були виявлені у 107 (44,58%) осіб, в діагностично значимих кількостях – у 95 (39,75 %). Підвищена колонізація грибами роду *Candida* spp. спостерігалася у вигляді моноінфекції тільки у 7/95 (7,37 %) жінок, в інших 88/95 (92,63 %) випадках вона зустрічалася на тлі аеробного, анаеробного або аеробно-анаеробного дисбіозу.

Таким чином, серед обстежених жінок групи Н вагінальний дисбіоз спостерігався в 131/240 (54,58 %) випадку, з яких підвищена колонізація бактеріально-грибковими асоціатами відмічалася у 88/131 (67,18 %) осіб.

Крім скарг на безплідність і невиношування вагітності, обстежені пацієнтки скаржилися на надмірні виділення зі статевих шляхів в 12/131 (9,16 %) випадках і періодичний свербіж в 7/131 (5,34 %). При дослідженні в дзеркалах тільки у 4/131 (3,05 %) були виявлені помірні сирнисті виділення на тлі незміненої слизової.

**Спектр умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) в мікробіоті піхви  
обстежених жінок, n (P,%)**

Показник	Наявність УПМ		Наявність УПМ в діагностично значимих кількостях	
	Група Н, n=240	Група К, n=30	Група Н, n=240	Група К, n=30
<i>Enterobacterium</i> spp.	84 (35,15) <sup>к</sup>	4 (13,33)	35(14,77) <sup>к</sup>	0(0,00)
<i>Streptococcus</i> spp.	48 (20,00)	5(16,67)	24(10,21)	0(0,00)
<i>Staphylococcus</i> spp.	69 (28,75) <sup>к</sup>	2(6,67)	16 (6,93)	0(0,00)
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyrromonas</i> spp.	136 (56,67) <sup>к</sup>	4(13,33)	98 (41,18) <sup>к</sup>	0(0,00)
<i>Eubacterium</i> spp.	134 (55,83) <sup>к</sup>	5(16,67)	91 (38,72) <sup>к</sup>	0(0,00)
<i>Sneathia</i> spp. / <i>Leptotrihia</i> spp. / <i>Fusobacterium</i> spp.	55 (22,92)	3(10,00)	24 (10,48)	0(0,00)
<i>Megasphaera</i> spp. / <i>Veillonella</i> spp. / <i>Dialister</i>	101 (42,08)	9(30,00)	51(21,89) <sup>к</sup>	0(0,00)
<i>Lachnobacterium</i> spp. / <i>Clostridium</i> spp.	92 (38,33) <sup>к</sup>	3 (10,00)	42 (18,92) <sup>к</sup>	0(0,00)
<i>Mobiluncus</i> spp. / <i>Corynebacterium</i> spp.	86 (35,83) <sup>к</sup>	3(10,00)	19 (8,05)	0(0,00)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	95 (39,58)	9(30,00)	51 (22,08) <sup>к</sup>	0(0,00)
<i>Atopobium vaginae</i>	89 (37,08) <sup>к</sup>	4(13,33)	62 (26,61) <sup>к</sup>	0(0,00)
<i>Mycoplasma hominis</i>	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
<i>Ureaplasma</i> ( <i>urealyticum</i> + <i>parvum</i> )	77 (32,08) <sup>к</sup>	2 (6,67)	28 (11,81) <sup>к</sup>	0(0,00)
<i>Candida</i> spp.	107 (44,58) <sup>к</sup>	6(20,00)	95 (39,75) <sup>к</sup>	0(0,00)

Примітка. <sup>к</sup> – статистично значима різниця з показником групи К (p<0,05).

При видовій ідентифікації дріжджоподібних грибів вагінального мікробіому у 95 жінок групи Н з діагностично значимим рівнем колонізації піхви грибами рода *Candida* виявлено, що у більшості хворих реєструвалися *C. albicans* – у 72 (75,79 %), у 12 (12,63 %) – *C. tropicalis*, у 6 (6,32 %) – *C. glabrata*, у 3 (3,16 %) – *C. parapsilosis*, у 2 (2,11 %) хворих – *C. krusei*.

Чутливість до хоча б один з тестованих антимікотиків показали 19 (20,00 %) пацієток, до двох – 24 (25,26%), до трьох і більше препаратів – 31 (32,63 %), не чутливі до жодного з тестованих антимікотиків – 21 (22,11 %). Найбільш часто виділені від хворих види грибів були чутливі до ністатину – 69 (72,63 %) пацієток. Другим по

чутливості був кетоконазол – 59 (62,11 %) осіб, третім - флуконазол – 42 (44,21 %) хворі.

Слід зазначити, що з 95 пацієток раніше епізоди вагінального кандидозу мали 87 (91,58 %), в тому числі один епізод 12/95 (12,63 %), два – 31/95 (32,63 %), три й більше – 44/95 (46,32 %). З пацієток, які пройшли лікування антимікотиками один раз, чутливість до них збереглася у 10/12 (83,33 %), два рази – у 24/31 (77,22 %), три й більше разів – у 32/44 (72,73 %). При лікуванні більше трьох разів мало місце достовірне зниження рівня чутливості до антигрибкових препаратів.

Проведене ПЛР і культуральне дослідження після закінчення лікування показало нормалізацію урогенітальної мікробіоти і відсутність грибів роду *Candida* в діагностично значимих кількостях.

Відзначалася висока комплаєнтність проведеної терапії. При застосуванні запропонованої схеми лікування тільки одна пацієтка відзначала свербіж і печіння після введення препаратів в піхву.

### **Висновки**

Сертаконазол в поєднанні з повідон-йодом є висоефективною схемою нормалізації вагінальної мікробіоти у пацієток ДРТ зі звичним невиношуванням вагітності, причому навіть у осіб з розвитком перехресної резистентності до антимікотичної терапії.

### **Література:**

1. Дубініна В.Г. Стан вагінальної мікробіоти у жінок з невиношуванням вагітності / В.Г. Дубініна, К.П. Головатюк // Зб. Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2015. – Вип. 2 (36). – С.72-76.
2. Носенко Е.Н. Роль лактобактерий в экологической динамике вагинальных микробных сообществ в норме и при патологии / Е.Н. Носенко // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – Т 2, № 4(6). – С. 25-31.
3. Долгошапко О.Н. Вагинальный кандидоз на фоне бактериального вагиноза: актуальное решение старой проблемы / О.Н. Долгошапко // Здоровье женщины. – 2012. – № 3. – С. 20-21.
4. Залаин – монография для специалистов [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://medi.ru/info/1933>. – Заголовок с экрана. – 39 с.



5. Татарчук Т.Ф. Оптимізація лікування вагінального кандидозу як один з напрямків збереження репродуктивного здоров'я молоді / Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В., Захаренко Н.Ф. // Здоровье женщины. – 2009. – № 10 (46). – С. 142-144.
6. Хамаганова И.В. Современные подходы к терапии вульвовагинального кандидоза / И.В. Хамаганова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 4 (12). – С. 60-64.
7. Croxtall J.D. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology / J.D. Croxtall, G.L. Plosker // Drugs. – 2009. – Vol. 69, № 3. – P. 339-59.
8. Palacín C. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent / Palacín C., Tarragó C., Ortiz .JA. // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2000. – Vol. 71, Suppl 1. – P. 37-46.
9. Sertaconazole: an antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis / Carrillo-Muñoz A.J., Tur-Tur C., Giusiano G. [et al.] // Expert Rev. Anti Infect. Ther. –2013. – Vol. 11, № 4. – P. 347-58.

### References

1. Dubinina VG, Holovatyuk KP. Condition of vaginal microbiota in women with non-pregnancy. Collection of Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. 2015; 2 (36): 72-76.
2. Nosenko OM. The role of lactobacilli in the ecological dynamics of vaginal microbial communities in norm and in pathology. Obstetrics. Gynecology. Genetics. – 2016; 2; 4 (6): 25-31.
3. Dolgoshopko OM. Vaginal candidiasis against bacterial vaginosis: an actual solution to the old problem. Women's health. 2012; 3:20-21.
4. Zalain - monograph for specialists [Electronic resource] / Access mode: <https://medi.ru/info/1933>. Title from the screen. 39 p.
5. Tatarchuk TF, Kalugina LV, Zaharenko NF Optimization of treatment of vaginal candidiasis as one of the areas of preservation of reproductive health of youth. The health of a woman. 2009; 10 (46): 142-144.
6. Khamaganova I.V. Modern approaches to the therapy of vulvovaginal candidiasis. Reproductive endocrinology. 2013; 4 (12): 60-64.
7. Croxtall JD, Plosker GL. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. Drugs. 2009; 69(3):339-59.

8. Palacín C, Tarragó C, Ortiz JA. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 71 Suppl 1: S37-46.

9. Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Giusiano G et al. Sertaconazole: an antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11(4):347-58.