

УДК 618.15-008.811.1:579.61

Носенко Е.Н.¹, Каминский А.В.², Сейлова А.И.³, Гриценко А.С.³

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

² Клиника репродуктивных технологий Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

³ Университетская клиника «Центр восстановительной и реконструктивной медицины» Одесского национального медицинского университета, Одесса, Украина

Nosenko O.¹, Kaminsky A.², Seylova A.³, Gritsenko A.³

¹ Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

² Clinic of Reproductive Technologies of the Ukrainian State Institute of Reproduction of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

³ University Clinic "Center for Restorative and Reconstructive Medicine" of the Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Терапия вагинального дисбиоза комбинированным препаратом Лименда с высокими дозами интравагинального метронидазола и миконазола у женщин с бесплодием, обратившихся для проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий

Therapy of vaginal dysbiosis by a combined drug Limenda with high-dose intravaginal metronidazole and miconazole in women who need infertility treatment by assisted reproductive technologies

Резюме

При лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при трансцервикальных процедурах пациентки с риском развития тазовых инфекций должны пройти расширенный скрининг состояния вагинальной микробиоты и при необходимости лечение до проведения процедур. Целью работы явилось изучение эффективности применения локального комбинированного препарата Лименда, содержащего высокие дозы метронидазола и миконазола, в лечении вагинального дисбиоза у бесплодных женщин при подготовке к проведению циклов ВРТ. Под наблюдением находились 228 женщины, которые нуждались в лечении бесплодия методами ВРТ. Углубленное обследование при помощи методов амплификации нуклеиновых кислот вагинальной микробиоты у пациенток при поступлении в клинику выявило у них наличие в 72,81% случаев вагинального дисбиоза, при этом у 18,86% женщин

был бактериальный вагиноз, у 7,02% – аэробный вагинит, у 20,61% – кандидозный вагинит, у 26,32% – вагинит смешанной этиологии (с наличием аэробной и анаэробной бактериальной и бактериально-грибковой условно-патогенной флоры). Пациентки с вагинальным дисбиозом в течение 14 дней получали интравагинально один раз в сутки препарат Лименда. Эффективность лечения нарушений вагинальной микробиоты составила при бактериальном вагинозе 97,59%, при аэробном вагините – 96,99%, при кандидозном вагините – 98,61% и при смешанном вагините – 95,78%.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, Лименда, метронидазол, миконазол, вагинальная микробиота, полимеразная цепная реакция, вагинальный дисбиоз, бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, неспецифический вагинит, кандидозный вагинит.

Abstract

In the treatment of infertility by the methods of assisted reproductive technologies (ART) at transcervical procedures patients with a risk of developing pelvic infections should undergo an extended screening of the state of vaginal microbiota and, if necessary, treatment before the procedure. The aim of the study was to study the efficacy of the use of the local combined drug, containing high doses of metronidazole and miconazole, in the treatment of vaginal dysbiosis in infertile women in preparation for ART cycles. Under supervision, there were 228 women who needed infertility treatment using ART methods. In-depth examination by means of methods for amplifying nucleic acids of vaginal microbiota at patients admitted to the clinic revealed that they had 72,81% of cases of vaginal dysbiosis, while 18.86% of women had bacterial vaginosis, 7.02% – aerobic vaginitis, 20.61% – vulvovaginal candidiasis, 26.32% – vaginitis of mixed etiology (with presence of aerobic and anaerobic bacterial and bacterial-fungal conditionally pathogenic flora). Patients with vaginal dysbiosis for 14 days received intravaginally once a day Limenda. The effectiveness of treatment of violations of vaginal microbiota was 97.59% with bacterial vaginosis, with aerobic vaginitis – 96.99%, with vulvovaginal candidiasis – 98.61% and with mixed vaginitis – 95.78%.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, Limenda, metronidazole, miconazole, vaginal microbiota, polymerase chain reaction, vaginal dysbiosis, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, nonspecific vaginitis, vulvovaginal candidiasis.

■ ВВЕДЕНИЕ

В современной акушерско-гинекологической практике проблема нарушения вагинальной микрофлоры является одной из актуальных из-за возможности развития целого комплекса осложнений, влияющих на репродуктивную функцию женщины (воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие, повышенный риск самопроизвольного прерывания беременности, преждевременных родов, послеабортных эндометритов и др.) [1, 2]. При этом вагинальные инфекции являются одними из самых распространенных акушерско-гинекологических заболеваний [3].

Следует учитывать, что во влагалище здоровой женщины могут обитать до 282 флотипов бактерий. Общая микробная обсемененность влагалища здоровой женщины репродуктивного возраста достигает 10^8 – 10^9 КОЕ/мл. Виды не идентичны у разных индивидуумов и различных

этнических групп [4]. Уровни микроорганизмов в микробиоценозе влагалища в норме динамично меняются в течение менструального цикла [5, 6]. В рамках «Проекта микробиома человека» [7] была показана отличительная особенность вагинального микробиома – репродуктивный тракт проявляет самое низкое альфа- (внутри каждого образца) и очень низкое бета-разнообразие (сравнение различных образцов) при классификации по филотипам по сравнению с другими участками тела человека, такими как рот или кожа. Это демонстрирует уникальную стабильность вагинального микробиома и лежит в основе его колонизационной резистентности.

В современных условиях понятие нормы для микробиологии влагалища довольно расплывчато: количественные диапазоны присутствия бактерий в вагинальной среде различаются в разы, а присутствие облигатных анаэробов, дрожжеподобных грибов и других факультативных микроорганизмов вполне допустимо при достижении ими определенного количественного порога [1].

Вагинальный дисбиоз – это уменьшение числа, соотношения и взаимоотношения видов и функциональной активности вагинальной флоры, присущей данному индивидууму в норме в определенный возрастной период, и замещение ее размножившейся условно-патогенной флорой в диагностически значимых количествах. Полимикробность при вагинальном дисбиозе выделяет это состояние из обширного круга инфекционных заболеваний человека. При этом нарушается один из основополагающих принципов медицины – постулаты Роберта Коха, по которым конкретному заболеванию должен соответствовать один инфекционный агент, его вызывающий.

Описание микробиологии патологических сдвигов вагинального биотопа является нелегкой задачей. Разобраться в диагностике и тем более коррекции равновесного сосуществования различных видов микроорганизмов, составляющих вагинальный биотоп, – сложная задача. Для расширенной характеристики состояния микрофлоры влагалища используются методы амплификации нуклеиновых кислот, наборы реагентов, основанные на применении качественной и количественной мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, что является целесообразным. При этом качественная ПЦР используется для выявления облигатных патогенов, когда необходимость проведения лечения не зависит от количества выделенных патогенов (хламидия, трихомонада, генитальная микоплазма, гонорея). Количественная ПЦР в режиме реального времени необходима в случаях диагностики вульвовагинальных инфекций, вызванных условно-патогенной флорой, так как в развитии вагинальных дисбиотических состояний в этом случае необходима определенная диагностически значимая концентрация этих микроорганизмов. Согласно CDC, культуральное исследование влагалищного секрета не рекомендуется в качестве диагностического инструмента при бактериальном вагинозе, поскольку оно не является специфическим [6].

В соответствии с современными представлениями, классифицируют несколько патологических состояний вагинальной микробиоты: бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, неспецифический вагинит, вульвовагинальный кандидоз, которые могут встречаться в различных

комбинациях, а также цитолитический вагиноз. Практически единственный доступный и адекватный способ коррекции патологического биоценоза влагалища – воздействовать на патогенные микроорганизмы противомикробными комбинированными средствами и добиваться восстановления вагинального физиологического микробиоценоза влагалища [1].

Установлена связь между клинически выраженной инфекцией, воспалением и измененной репродуктивной функцией. Небольшие сдвиги в микробиоме, возникающие в результате тонких изменений в местной среде, обычно клинически не очевидны, но могут оставаться клинически значимыми, особенно в репродуктивной медицине [7].

В современной практике наиболее востребованными являются комбинированные препараты, помогающие решить проблему терапии смешанной инфекции. Одной из наиболее оптимальных и признанных специалистами комбинаций является сочетание метронидазола и миконазола. Данная комбинация обладает противомикробной, противопротозойной и противогрибковой активностью. Сам метронидазол способен индуцировать выработку интерферона, мощного фактора противоинфекционной защиты [9, 10]. Одним из эффективных препаратов, сочетающих в себе метронидазол и миконазол, является локальный комбинированный препарат в виде вагинальных суппозиториев Лименда. Важным является тот факт, что действующие вещества в составе лекарственного средства Лименда содержат высокие дозы метронидазола – 750 мг, миконазола нитрата – 200 мг, что позволяет обеспечить мощный удар по вагинальному дисбиозу, вызванному смешанными инфекциями [11].

Согласно инструкции к препарату, миконазол обеспечивает противогрибковое действие, а метронидазол обуславливает антибактериальный и антитрихомонадный эффект препарата. Миконазола нитрат обладает широким спектром действия и особенно эффективен в отношении патогенных грибов, включая *C. albicans*. Кроме того, миконазола нитрат эффективно действует в отношении грамположительных бактерий. Метронидазол является антибактериальным и антипротозойным средством. Он эффективен в отношении *Gardnerella vaginalis* и анаэробных бактерий, включая анаэробные стрептококки и *Trichomonas vaginalis*. Интересен и тот факт, что наличие миконазола, который обладает активностью в отношении кокковой флоры, в определенной степени может оказывать профилактическое действие на относительную резистентность трихомонад к терапии метронидазолом, возникающей вследствие захвата кокковой флорой активной нитрогруппы метронидазола [8–10].

Такая комбинация также усиливает антибактериальную активность метронидазола благодаря аддитивному действию миконазола. В марте 1991 г. миконазол для интравагинального применения был одобрен Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности применения локального комбинированного препарата Лименда, содержащего высокие дозы метронидазола и

миконазола, в лечении вагинального дисбиоза у бесплодных женщин при подготовке к циклам вспомогательных репродуктивных технологий.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 233 женщины, которые нуждались в лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При обращении в клинику им всем проводилось исследование вагинальной микробиоты с проведением бактериоскопии и количественной ПЦР в режиме реального времени.

Бактериальный вагиноз устанавливался по результатам оценки в соответствии с баллами Ньюжента; на основании отсутствия воспаления (количество полиморфноядерных лейкоцитов <10 в поле зрения), заключений по данным ПЦР (доминирование в составе вагинальной микрофлоры ассоциированных с бактериальным вагинозом облигатных анаэробов в концентрации $\geq 10^4$ ГЭ/мл).

Аэробный вагинит диагностировали при наличии клинических и лабораторных признаков воспаления, соотношении полиморфноядерных лейкоцитов к эпителиальным клеткам $>1:1$, при доминировании кокковой флоры по данным микроскопии, а также при выявлении признаков аэробного вагинита по данным ПЦР: снижение количества лактобактерий и замещение их факультативными анаэробными микроорганизмами (энтеробактериями, стрептококками, стафилококками), в том случае если последние доминировали в составе микрофлоры влагалища и превышали концентрацию 10^4 ГЭ/мл.

Вульвовагинальный кандидоз устанавливался при обнаружении характерных клинических признаков, лабораторных признаков воспаления, соотношении полиморфноядерных лейкоцитов к эпителиальным клеткам $>1:1$, а также обнаружении дрожжеподобных грибов при микроскопии и/или при обнаружении одного из видов *Candida* в концентрации выше 10^3 ГЭ/мл при проведении ПЦР.

Вагинит смешанной этиологии устанавливался на основании лабораторных признаков воспаления (количество полиморфноядерных лейкоцитов >10 в поле зрения, отношение полиморфноядерных лейкоцитов к эпителиальным клеткам $>1:1$), при наличии факультативных и облигатных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов в концентрации $\geq 10^4$ ГЭ/мл и/или грибов рода *Candida* в концентрации $\geq 10^3$ ГЭ/мл на основании заключений по данным ПЦР.

«Норма» устанавливалась при отсутствии признаков воспаления при осмотре, нормальных результатах микроскопии (менее 10 лейкоцитов в поле зрения, палочковая флора), отсутствии облигатных патогенов и низкой концентрации условно-патогенных микроорганизмов при проведении ПЦР.

Обследованные пациентки с наличием вагинального дисбиоза применяли вагинальные суппозитории Лименда в течение 14 дней.

После окончания лечения проводили повторное гинекологическое и лабораторное обследование для установления эффективности терапии. Эффективность лечения оценивалась в динамике: непосредственно сразу и через 1 месяц после окончания курса препарата.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с помощью программы Excel.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток с бесплодием составил $32,66 \pm 0,29$ года. Среди них у 83 (36,40%) женщин наблюдалось первичное бесплодие, у 145 (63,60%) – вторичное. Средняя длительность бесплодия составила $7,14 \pm 0,33$ года.

Пациентки с бесплодием ранее неоднократно обследовались и проходили курсовую терапию в лечебных учреждениях по месту жительства и в клиниках по лечению бесплодия. 32 (14,04%) женщины указывали на ранее неоднократно проведенное лечение хламидиоза, 44 (19,30%) – уреоплазмоза, 2 (0,88%) – трихомониаза, 11 (4,82%) – генитального микоплазмоза, 89 (39,04%) – герпес-вирусной инфекции, 86 (37,72%) – цитомегаловирусной инфекции, 89 (39,04%) – токсоплазмоза, 24 (10,53%) – бактериального вагиноза.

Углубленное обследование при помощи методов амплификации нуклеиновых кислот вагинальной микрофлоры у пациенток при поступлении в клинику выявило у них наличие в 166 (72,81%) случаях вагинального дисбиоза. У 43 (18,86%) женщин был диагностирован бактериальный вагиноз, у 16 (7,02%) – аэробный вагинит, у 47 (20,61%) – кандидозный вагинит, у 60 (26,32%) – вагинит смешанной этиологии (с наличием аэробной и анаэробной бактериальной и бактериально-грибковой условно-патогенной флоры).

Обследование непосредственно после окончания лечения выявило наличие бактериального вагиноза у 2 (1,20%) пациенток, аэробного вагинита – у 3 (1,81%), вагинита смешанной этиологии – у 4 (2,41%), тогда как кандидозный вагинит не зарегистрирован ни у одной пациентки.

Через месяц после проведенного лечения бактериальный вагиноз выявлялся у 4 (2,41%) пациенток, аэробный вагинит – у 5 (3,01%), кандидозный вагинит – у 3 (1,81%), вагинит смешанной этиологии – у 7 (4,22%) (рис. 1).

Побочные эффекты применения вагинальных суппозиториях у 2 (1,20%) женщин проявились появлением жжения после введения

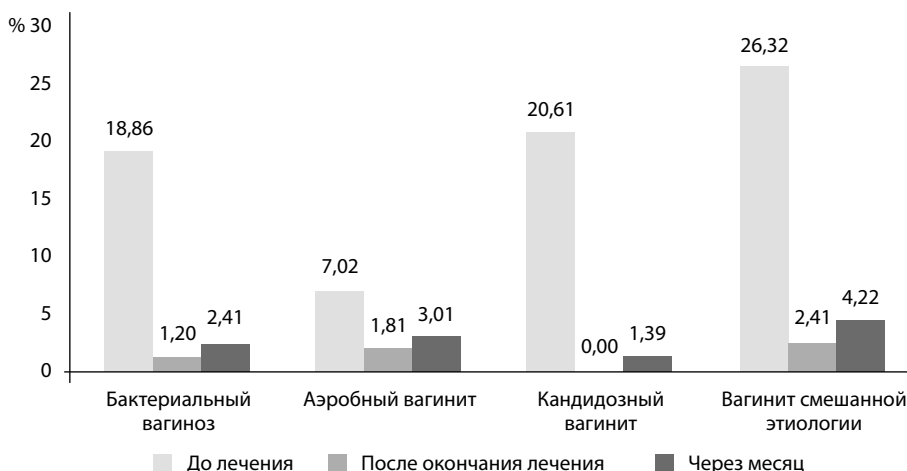


Рис. 1. Наличие вагинальных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, у женщин с бесплодием в динамике лечения локальным комбинированным препаратом Лименда

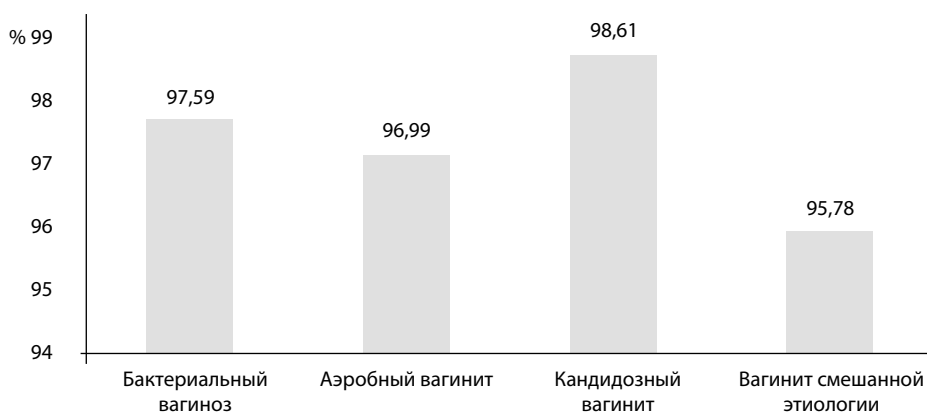


Рис. 2. Эффективность лечения различных патологических нарушений вагинального микробиоценоза у пациенток циклов ВРТ препаратом Лименда

препарата, однако эти жалобы быстро исчезли при дальнейшем применении лекарственного средства.

Эффективность лечения нарушений вагинальной микробиоты, вызванной наличием условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых концентрациях, у бесплодных женщин перед подготовкой к проведению циклов ВРТ составила соответственно: при бактериальном вагинозе – 97,59%, при аэробном вагините – 96,99%, при кандидозном вагините – 98,61% и при смешанном вагините – 95,78% (рис. 2).

Следует отметить, что использование ВРТ в настоящее время постоянно возрастает. Наблюдается соответствующее увеличение числа связанных с ВРТ процедур, таких как гистеросальпингография, солевая гидросонография, гистероскопия, лапароскопия, хромогидротубация, забор ооцитов и перенос эмбрионов. При выполнении этих процедур нарушается целостность верхней части влагалища и эндоцервикса, что приводит к возможности обсеменения тазовых структур вагинальными микроорганизмами. Поэтому, согласно мировым рекомендациям, при вышеперечисленных трансцервикальных процедурах пациенты с риском развития тазовых инфекций должны пройти соответствующий расширенный скрининг (ПЦР) и лечение до процедуры [13]. Как показало проведенное исследование, локальный комбинированный препарат Лименда, содержащий высокие дозы метронидазола и миконазола, является высокоэффективным и комплаентным средством для санации при вагинальном дисбиозе, что совпадает с результатами исследований других авторов [11, 14, 15].

■ ВЫВОДЫ

У 72,81% пациенток с бесплодием, обратившихся для проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий, выявляется вагинальный дисбиоз, который проявляется у 18,86% женщин бактериальным вагинозом, у 7,02% – аэробным вагинитом, у 20,61% – кандидозным вульвовагинитом, у 26,32% – вагинитом смешанной этиологии. Применение локального комбинированного препарата Лименда,

содержащего высокие дозы метронидазола и миконазола, показывает высокую эффективность при лечении вышеуказанных состояний и имеет хорошую переносимость с низким количеством побочных эффектов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Kravchenko E., Kuklin L., Okhlopov V., Naboka M. (2017) Modern Approaches to the Diagnosis and Therapy of Vaginal Infections. *Mother and Child in the Kuzbass*, vol. 3, no 70, p. 31
2. Romyantseva T., Sursyakov S., Khayrullina G., Chernyshova L., Gushchin A. (2015) Vaginal excretion in patients with gynecological profile: etiology and approaches to diagnosis. *Obstetrics and Gynecology*, no 8, pp. 96–101.
3. Pashinyan A., Dzhavaeva D. (2017) Rational complex therapy of vaginal infections with a local combined drug. *Medical case*, no 3, p. 62–66.
4. Srinivasan S., Liu C., Mitchell C. M., Fiedler T.L., Thomas K. K., Agnew K.J., Marrazzo J.M., Fredricks D.N. (2010) Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One*, vol. 5, no 4, e10197. doi: 10.1371 / journal.pone.0010197.
5. Fredricks D.N. (2011) Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of vaginal microbiota. *Anaerobe*, vol. 17, no 4, pp. 91–5. doi: 10.1016 / j.anaerobe.2011.01.001.
6. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines (2015) Recommendations and Reports. Prepared by Workowski K.A., Bolan G.A. Division of STD. *Prevention*, 64 (RR3); pp. 1–137.
7. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S., McCulle S.L., Karlebach S., Gorle R., Russell J., Tacket C.O., Brotman R.M., Davis C.C., Ault K., Peralta L., Forney L.J. (2011) Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, vol. 108, no 1, pp. 4680–7. doi: 10.1073 / pnas.1002611107.
8. Kisina V.I. (2005) Combination therapy of urogenital infections in outpatient practice. *Gynecology*, vol. 7, no 1, pp. 26–9.
9. Kokhanevich E., Sukhanov A. *Contemporary aspects of Trichomonas infection*. URL: medicusamicus.com/index.php?action=2x748-2-13g-14ox1 (referral date – 23.08.2013).
10. Peixoto F., Camargos A., Duarte G., Linhares I., Bahmondes L., Petracco A. (2008) Efficacy and tolerance of metronidazole and miconazole nitrate in the treatment of vaginitis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, vol. 102, no 3, pp. 287–92. doi: 10.1016 / j.ijgo.2008.04.014.
11. Fransiak J.M., Scott R.T. Jr. (2015) Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril.*, vol. 104, no 6, pp. 4364–71. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2015.10.012.
12. Collaborators (248). (2012) Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of healthy human microbiomes. *Nature*, vol. 486, no 7402, pp. 207–14. doi: 10.1038 / nature11234.
13. Pereira N., Hutchinson A.P., Lekovich J.P., Hobeika E., Elias R.T. (2016) Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures before and during the Use of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review. *J. Pathog.*, 4698314. doi: 10.1155 / 2016/4698314.
14. Balkus J.E., Srinivasan S., Anzala O., Kimani J., Andac C., Schwebke J., Fredricks D.N., McClelland R.S. (2017) The Impact of Periodic Presumptive Treatment for Bacterial Vaginosis on Vaginal Microbiome among Women Participating in the Prevention of Vaginal Infection Trial. *J. Infect. Dis.*, vol. 215, no 5, pp. 723–731. doi: 10.1093 / infdis / jiw622.
15. McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J., Anzala O., Kimani J., Schwebke J., Bragg V., Lensing S., Kavak L. (2015) Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment with High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women. *J. Infect. Dis.*, vol. 211, no 12, pp. 1875–82. doi: 10.1093 / infdis / jiu818.

Поступила/Received: 25.01.2018

Контакты/Contacts: nosenko.olena@gmail.com