

# Сучасний погляд на цервіковагінальний дисбіоз, викликаний сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих бактерій та дріжджоподібних грибів роду *Candida*

## (Огляд літератури та власні дані)

О.М. Носенко

Одеський національний медичний університет

У статті приведені сучасні літературні дані про дефініцію та етіопатогенез цервіковагінального дисбіозу, спричиненого умовно-патогенною мікрофлорою, а також власні дані проведеного порівняльного дослідження ефективності лікування симптомного цервіковагінального дисбіозу, викликаного сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, за допомогою комбінованих препаратів, що містять тернідазол, неоміцин, ністатин і солі Na-метасульфобензоату преднізолону (Тержинан®) або метронідазол і міконазол.

**Мета дослідження:** порівняння ефективності лікування симптомного цервіковагінального дисбіозу, викликаного сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, за допомогою комбінованих препаратів, що містять тернідазол, неоміцин, ністатин і солі Na-метасульфобензоату преднізолону або метронідазол і міконазол.

**Матеріали та методи.** Під наглядом перебували 107 жінок репродуктивного віку з симптомним змішаним цервіковагінальним дисбіозом, викликаним сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, та 30 умовно гінекологічно та соматично здорових осіб контрольної групи з цервіковагінальним еубіозом. Обстежені жінки з цервіковагінальним дисбіозом сліпим методом були розподілені на дві групи: основна – 56 пацієнок, які отримували лікування інтравагінальними таблетками Тержинан®, група порівняння – 51 жінка, яка використовувала вагінальні супозиторії, що містять метронідазол і міконазол. Оцінювали динаміку клінічних даних та стан цервіковагінальної мікробіоти методом ПЛР перед початком, через один і три місяці після закінчення лікування.

**Результати.** Відкритий порівняльний аналіз засвідчив, що при топічній терапії вагінальними таблетками Тержинан® через місяць після закінчення лікування спостерігався позитивний клінічний ефект у 89,29% жінок і мікробіологічний ефект – у 91,07% пацієнок, через три місяці – у 85,71% і у 89,29% осіб відповідно, тоді як при топічній терапії вагінальними супозиторіями, що містять 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу, – відповідно через місяць після закінчення лікування такий ефект спостерігався у 68,73% і 72,55% випадків і через три місяці – у 62,75% і 66,67%.

**Заключення.** Топічна монотерапія вагінальними таблетками Тержинан® порівняно з вагінальними супозиторіями, які містять метронідазол і міконазол, демонструє клінічні та мікробіологічні переваги Тержинану® під час лікування цервіковагінальних дисбіозів, викликаних бактеріальний вагіноз асоційованою мікрофлорою та дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

**Ключові слова:** цервіковагінальна мікробіота, цервіковагінальний дисбіоз, умовно-патогенні мікроорганізми, Тержинан®, бактеріальний вагіноз асоційовані мікроорганізми, дріжджоподібні гриби роду *Candida*, вагінальні супозиторії з метронідазолом і міконазолом, клінічна ефективність, мікробіологічна ефективність, безпека, віддалені результати.

### A modern view on cervicovaginal dysbiosis caused by bacterial vaginosis associated bacteria and yeast-like fungi of the genus *Candida*

(Literature review and own data)

O.M. Nosenko

The article presents modern literature data on the definition and etiopathogenesis of cervicovaginal dysbiosis caused by opportunistic microflora, as well as own data of a comparative study of the effectiveness of treatment of symptomatic cervicovaginal dysbiosis caused by a combination of bacterial vaginosis associated microorganisms and fungi of the genus *Candida*, using combined drugs containing ternidazole, neomycin, nystatin and prednisolone Na-metasulfobenzoate salt (Terzhinan®) or metronidazole and miconazole.

**The objective:** comparing the effectiveness of treatment of symptomatic cervicovaginal dysbiosis caused by a combination of vaginally associated microorganisms and fungi of the genus *Candida*, using combined drugs containing ternidazole, neomycin, nystatin and salts of Na-metasulfobenzoate prednisolone or metoconazole.

**Materials and methods.** The study included 107 women of reproductive age with symptomatic mixed cervicovaginal dysbiosis caused by a combination of bacterial vaginosis associated microorganisms and fungi of the genus *Candida*, and 30 conditionally gynecologically and somatically healthy control subjects with cervicovaginal eubiosis. Blindly examined women with cervicovaginal dysbiosis were divided into two groups: the main group – 56 patients treated with intravaginal tablets Terzhinan®, the comparison group – 51 women who used vaginal suppositories containing metronidazole and miconazole. The dynamics of clinical data and the state of the cervicovaginal microbiota were evaluated by PCR before the start, one and three months after the end of treatment.

**Results.** An open comparative analysis showed that with topical therapy with Terzhinan® vaginal tablets a month after the end of treatment, a positive clinical effect was observed in 89.29% of women and a microbiological effect in 91.07% of patients, after three months – in 85.71% and in 89.29% of patients, respectively, whereas with topical therapy with vaginal suppositories containing 750 mg of metronidazole and 200 mg of miconazole, respectively, one month after the end of treatment – in 68.73% and 72.55% of cases and after three months – in 62, 75% and 66.67% of cases.

**Conclusion.** Topical monotherapy with Terzhinan® vaginal tablets in comparison with vaginal suppositories containing metronidazole and miconazole demonstrates the clinical and microbiological advantages of Terzhinan® in the treatment of cervicovaginal dysbiosis caused by bacterial vaginosis associated microflora and yeast-like fungi of the genus *Candida*.

**Keywords:** cervicovaginal microbiota, cervicovaginal dysbiosis, opportunistic microorganisms, bacterial vaginosis associated microorganisms, yeast-like fungi of the genus *Candida*, Terzhinan®, vaginal suppositories with metronidazole and miconazole, clinical efficacy, microbiological efficacy, safety, long-term results.

## Современный взгляд на цервиковагинальный дисбиоз, вызванный сочетанием бактериальный вагиноз ассоциированных бактерий и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (Обзор литературы и собственные данные)

Е.Н. Носенко

В статье приведены современные литературные данные о дефиниции и этиопатогенезе цервиковагинального дисбиоза, вызванного условно-патогенной микрофлорой, а также собственные данные проведенного сравнительного исследования эффективности лечения симптомного цервиковагинального дисбиоза, вызванного сочетанием бактериальный вагиноз ассоциированных микроорганизмов и грибов рода *Candida*, с помощью комбинированных препаратов, содержащих тернидазол, неомицин, нистатин и соль Na-метасульфобензоата преднизолона (Тержинан®) или метронидазол и миконазол.

**Цель исследования:** сравнение эффективности лечения симптомного цервиковагинального дисбиоза, вызванного сочетанием бактериальный вагиноз ассоциированных микроорганизмов и грибов рода *Candida*, с помощью комбинированных препаратов, содержащих тернидазол, неомицин, нистатин и соль Na-метасульфобензоата преднизолона (Тержинан®) или метронидазол и миконазол.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 107 женщин репродуктивного возраста с симптомным цервиковагинальным дисбиозом, вызванным сочетанием бактериальный вагиноз ассоциированных микроорганизмов и грибов рода *Candida*, и 30 условно гинекологически и соматически здоровых лиц контрольной группы с цервиковагинальным эубиозом. Обследованные женщины с цервиковагинальным дисбиозом слепым методом были разделены на две группы: основная – 56 пациенток, получавших лечение интравагинальными таблетками Тержинан®, группа сравнения – 51 женщина, использовавшая вагинальные суппозитории, содержащие метронидазол и миконазол. Оценивали динамику клинических данных и состояние цервиковагинальной микробиоты методом ПЦР перед началом, через один и три месяца после окончания лечения.

**Результаты.** Открытый сравнительный анализ показал, что при топической терапии вагинальными таблетками Тержинан® через месяц после окончания лечения наблюдался положительный клинический эффект у 89,29% женщин и микробиологический эффект – у 91,07% пациенток, через три месяца – у 85,71% и у 89,29% пациенток соответственно, тогда как при топической терапии вагинальными суппозиториями, содержащими 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола, – соответственно через месяц после окончания лечения такой эффект наблюдали в 68,73% и 72,55% случаев, через три месяца – в 62,75% и 66,67%.

**Заключение.** Топическая монотерапия вагинальными таблетками Тержинан® по сравнению с вагинальными суппозиториями, содержащими метронидазол и миконазол, демонстрирует клинические и микробиологические преимущества Тержинана® при лечении цервиковагинального дисбиоза, вызванного бактериальный вагиноз ассоциированной микрофлорой и дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

**Ключевые слова:** цервиковагинальная микробиота, цервиковагинальный дисбиоз, условно-патогенные микроорганизмы, бактериальный вагиноз ассоциированные микроорганизмы, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, Тержинан®, вагинальные суппозитории с метронидазолом и миконазолом, клиническая эффективность, микробиологическая эффективность, безопасность, отдаленные результаты.

Організм людини вміщує екологічні спільноти коменсальних, симбіотичних і патогенних організмів, відомих як мікробіота, що знаходяться на поверхнях і в порожнинах тіла, відкритих або на які не впливає зовнішнє середовище. Види наявних організмів включають бактерії, археї, найпростіші, гриби і віруси, і вони можуть сильно відрізнятися у різних місцях людського тіла та в окремих людей [10].

У піхві тісні кооперативні відносини мікробів з господарем забезпечують першу лінію захисту від міграції опортуністичних патогенів. Цей здоровий баланс називається еубіоз. Однак у разі перевищення концентрацій опортуністичних патогенів, які порушують цей симбіотичний баланс, розвивається дисбіоз, який у подальшому призводить до запалення [16]. Мікробіоту, що знаходиться у шийці матки, рідко вивчали як самостійний об'єкт. Сучасні дані інформують про значну схожість бактеріальних спільнот у шийці матки і у піхві, що свідчить про висхідну бактеріальну колонізацію від піхви до шийки матки. Такі мікробні спільноти називають цервіковагінальною мікробіотою [9, 14, 22].

Склад і структура цервіковагінальної мікробіоти були адекватно описані у літературі, починаючи з аналізу з використанням світлової мікроскопії і закінчуючи високорепродуктивними методами секвенування. Молекулярні методи полегшують виявлення некультивуємих і погано культивуємих анаеробних бактерій, які раніше не виявляли звичайними бактеріоскопічними і культуральними методами, що привело до виділення унікальних типів складів мікробних спільнот.

Традиційно цервіковагінальна мікробіота здорових жінок репродуктивного віку визначається як мікрофлора з домінуванням видів *Lactobacillus*, серед яких найбільш поширені продукують достатню кількість молочної кислоти і забезпечують в піхві pH < 4,5 [16, 23]. Незважаючи на різноманітність видового складу *Lactobacillus*, виділених з піхви здорових жінок (понад 10 видів), серед яких переважають *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* і *L. jensenii*, не вдається визначити жодного виду, який би виявляли у

всіх жінок. *Lactobacillus* і епітелій піхви продукують L(+)-ізомер молочної кислоти, D(-)-ізомер – практично тільки *Lactobacillus*. Продукція D(-) до L(+)-форм ізомерів молочної кислоти залежить від виду *Lactobacillus*, який домінує у вагінальній мікробіоті. Рівні D(-)-ізомеру молочної кислоти тісно пов'язані з переважаанням *L. crispatus* у піхві. Це кисле середовище забезпечує захист від інфекційних захворювань, запобігаючи цервіковагінальній колонізації потенційними патогенами [31].

Порівняно з іншими ділянками людського тіла, піхва містить особливо прості мікробні спільноти з низькою різноманітністю [7], але в стані динамічної рівноваги [14]. Склад цервіковагінального бактеріального співтовариства корелює з найбільш домінуючою мікробною спільнотою у часі. Це положення відповідає концепції колонізаційної резистентності, або стійкості, спільноти. Стійкість спільноти передбачає, що здатність мікробної екосистеми пом'якшувати зміни складу залежить від наявності корисних видів зі стабілізуювальними функціями. Наприклад, цервіковагінальні спільноти, у яких переважають *L. Crispatus*, менш схильні до переходу на дисбіотичний склад, ніж спільноти, у яких домінують інші види *Lactobacillus*, такі, як *L. iners* [14].

Цервіковагінальний дисбіоз є тривалим відхиленням від низького видового різноманіття вагінальної мікробіоти з домінуванням *Lactobacillus*. Молекулярні дослідження виявили різні типи цервіковагінального дисбіозу, з яких найбільш поширеними і найбільш вивченими є бактеріальний вагіноз, анаеробна полімікробна хвороба, пов'язана з субклінічним вагінальним запаленням [24]. І, навпаки, дисбіотичні стани, пов'язані з клінічно вираженим запаленням, включають аеробний вагініт, кандидоз піхви й трихомоніаз [30].

На практиці у 80% пациенток діагностують поєднання різних дисбіотичних станів, серед яких найчастіше – бактеріального вагінозу і кандидозу. Доведено зв'язок між дисбіотичною цервіковагінальною мікробіотою з підвищеною сприйнятливістю до ВІЛ, вірусу папіломи людини й

інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, і підвищеного ризику запальних захворювань органів малого таза, передчасних пологів, а також материнських і неонатальних інфекцій [12].

Виходячи з великої кількості і складу цервіковагінальних видів бактерій у жінок репродуктивного віку, склади мікробних спільнот (СМС) були класифіковані на п'ять основних типів [14, 25]. СМС-I, СМС-II, СМС-III і СМС-V характеризуються великою кількістю *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* і *L. jensenii* відповідно. СМС-IV характеризується сумішшю різних анаеробів з низьким рівнем *Lactobacillus*. Цей СМС-IV був далі розділений на два під-стани – СМС IV-A і СМС IV-B. СМС IV-A містить види родів *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Fingoldia* і *Streptococcus*. СМС IV-B характеризується *Atopobium*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Mobiluncus*, *Megasphaera* та іншими таксонами ряду *Clostridiales* [14, 23, 25].

Грунтуючись на балах Нуджента, СМС-IV представляє найбільш поширений вид цервіковагінального дисбіозу, тобто бактеріальний вагіноз. Однак цей СМС також визначають у різних здорових людей, переважно (40%) – у чорношкірих та іспаномовних жінок. Отже, все ще залишається спірним, чи представляє цей СМС здоровий стан або безсимптомний стан бактеріального вагінозу. Бактерії СМС-IV можуть сприяти виникненню і прогресу інтраепітеліальних неоплазій за рахунок продукування високих рівнів нітрозамінів, які є відомими канцерогенами, і окисного пошкодження ДНК [24].

Як було зазначено у декількох дослідженнях, загальне навантаження *Lactobacillus* у цервіковагінальній мікробіоті без урахування видів не є точним параметром для висновків про стан здоров'я. Досить часто у результатах аналізів складу цервіковагінальної мікробіоти, визначеного методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), при виражених формах цервіковагінального дисбіозу реєструють нормальну кількість *Lactobacillus*. Це пов'язано з різними видами СМС. Уведення поняття СМС привело до розуміння того, що види *Lactobacillus* по-різному і неоднаково виконують захисну роль при інвазії патогенів. Мікробіота піхви, що належить до СМС-III, у якому переважають *L. iners*, має незменшену кількість *Lactobacillus* і більш високе вихідне запалення порівняно з СМС-I і СМС-II [23].

Бактеріальний вагіноз є дисбіотичним станом, що характеризується дефіцитом бактерій, які продукують молочну кислоту, підвищеною різноманітністю і підвищеною концентрацією облигатних анаеробних бактерій. Ця анаеробна різноманітність включає в себе види *Anaerococcus*, *Atopobium*, *Bacteroides*, бактерії, асоційовані з бактеріальним вагінозом, типу 1 (BVAB1), BVAB2, BVAB3, *Gardnerella*, *Leptotrichia*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*, *Peptostreptococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella* та *Sneathia* [16]. Основними високоспецифічними для бактеріального вагінозу асоційованих бактерій є *G. Vaginalis spp.*, *Atopobium vaginae spp.*, *Prevotella spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Megasphaera type 1*, *Sneathia spp.* та *Clostridia*-подібні бактерії (BVAB1), BVAB2, BVAB3 (*M. indolicus*).

Нещодавно було запропоновано вважати *G. vaginalis* ключовим компонентом анаеробного різноманіття, відповідального за симптоми, які виявляються у пацієнток з бактеріальним вагінозом [15, 26]. *G. vaginalis* прикріплюється до поверхні вагінального епітелію, що призводить до утворення «ключових» клітин. Згодом *G. vaginalis* починає розмножуватися у слизовій оболонці піхви, поглинаючи її та утворюючи тонку біоплівку, яка дозволяє прикріплюватися іншим видам. Це утворення біоплівки збільшує стійкість *G. vaginalis* до дії корисних бактерій цервіковагінальної мікробіоти та антибактеріальних засобів. *G. vaginalis*

наявна у 95–100% випадків бактеріального вагінозу, хоча при цьому її виявляють у 40–50% здорових жінок [16]. Це ставить під сумнів визначення її як чинника бактеріального вагінозу.

Ця невідповідність привела дослідників до припущення, що *G. vaginalis* може існувати у різних вірулентних формах, і було визначено, що *G. vaginalis* дійсно має генотипову і фенотипову різноманітність. Дане припущення було додатково підтверджено недавнім дослідженням, що передбачало існування десяти штамів *G. vaginalis* (позитивних по β-галактозидазі). Штами *G. vaginalis*, які експресують ген сіалідази А, пов'язані з бактеріальним вагінозом і утворенням біоплівок [15].

Ген сіалідази А кодує фермент сіалідазу, яка відщеплює сіалову кислоту від глікопротеїнів слизової оболонки піхви, залишаючи основну гліканову структуру, яка слугує адгезивом для *G. vaginalis* [18]. Крім того, вільні залишки сіалової кислоти забезпечують харчування бактерій, а також вбудовуються у поверхню, маскуючи її від імунних відповідей господаря [27]. Прихильність, харчування і маскування дозволяють розмножуватися *G. vaginalis*, що призводить до продовження цього процесу. Це згодом спричинює деградацію і стоншення захисного бар'єра слизової оболонки піхви. Крім цього, *G. vaginalis* також продукує вагінолізин, пролідазу і гемолізін.

Вагінолізин зумовлює лізис клітин за допомогою колоїдно-осмотичного механізму, який призводить до утворення пор в епітелії піхви, що сприяє появі ознак і симптомів бактеріального вагінозу, включаючи тріщини або виразки піхви [32]. Інший фактор вірулентності – пролідаза розщеплює пролінспецифічні дипептиди, сприяє появі запаху аміну, що спостерігається при бактеріальному вагінозі [16]. Гемолізін, або лейкотоксичний фактор, впливає на еритроцити, спричинює утворення численних пор в еритроцитарній мембрані, а також впливає на лейкоцити, зумовлює їхню структурні й функціональні порушення. Цим і пояснюється відсутність суттєвої лейкоцитарної інфільтрації, тобто активності лейкоцитів за наявності *G. vaginalis*.

У жінок з бактеріальним вагінозом виявляють дефіцит обох ізомерних форм молочної кислоти, що призводить до підвищення рН піхви понад 4,5 [11]. Ця ознака є одним з чотирьох класичних клінічних симптомів бактеріального вагінозу, запропонованих Амселем, для його клінічної діагностики [8]:

- піхвовий рН > 4,5;
- гомогенні кремоподібні піхвові виділення;
- аминний, або «рибний», запах з піхви або позитивна проба з 10% КОН (аміновий тест);
- виявлення «ключових» клітин (більше 20%) – поверхневих плоскоклетинних епітеліальних клітин з периферійними скупченнями бактерій.

*G. vaginalis* не може продукувати аміни, що сприяють появі «рибного» запаху. Це може свідчити про те, що колонізація вагінального тракту *G. vaginalis* стимулює зростання амінопродукувальних видів бактерій, включаючи *Dialister spp.*, *Prevotella spp.*, *Parvimonas spp.*, *Megasphaera spp.*, *Peptostreptococcus spp.* та *Veillonella spp.*

Додаткові характеристики бактеріального вагінозу включають вагінальні рідини з більш низькою в'язкістю, зі зміщенням продуктів ферментації та інших метаболітів, наявністю діамінів путресцину і кадаверину, зумовленими рівнями ферменту сіалідази, а також вивільненням і повним виснаженням слизової продукції сіалових кислот [19, 28].

Бактеріальний вагіноз досі клінічно вважається незапальним станом, позаяк зазвичай він не пов'язаний з набряком вагінальної тканини і збільшенням числа нейтрофілів гранулоцитів у цервіковагінальному просто-

рі. Проте у кількох дослідженнях повідомлялося про підвищення рівня прозапальних цитокінів, таких, як IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 і IL-10, у вагінальних зразках у жінок з бактеріальним вагінозом порівняно зі здоровими контролями [20]. Високий рівень нейтрофільних гранулоцитів, наявних у вагінальному секреті, свідчить про інші стани, такі, як аеробний вагініт. Нарешті, підкреслюється, що не всі випадки бактеріального вагінозу характеризуються однаковими ознаками / симптомами або наявністю «ключових» клітин і жоден вид умовно-патогенних мікроорганізмів не є універсальним маркером бактеріального вагінозу [19, 28].

Цервіковагінальна мікробіота здорових жінок репродуктивного віку також включає грибову частину, що позначається як цервіковагінальна мікробіота. Дослідники, що використовують залежні від культури старі методи, виявили вагінальні гриби у  $\approx 20\%$  жінок з безсимптомним перебігом. Звичайно, переважну частину цієї мікробіоти займають *C. albicans* (72–91%), за якими йдуть види *non-albicans Candida*, включаючи *C. glabrata*, *C. tropicalis* і *C. parapsilosis* [16]. Види *Candida*, хоча і наявні у здорових жінок, як і раніше, позначаються як умовно-патогенні мікроорганізми через їхню велику поширеність (85–95%) у пацієнтів, які страждають на вагінальний кандидоз, що є другим за поширеністю цервіковагінальним дисбіозом після бактеріального вагінозу.

Отже, ще належить визначити, чи приносить наявність видів *Candida* користь господареві, підтримуючи збалансовану мікробіоту (еубіоз), або є причиною виникнення кандидозу (дисбіозу). Відповідь на це питання може полягати в унікальній характеристиці роду *Candida* – диморфному переході. Ця функція дозволяє *Candida* піддаватися морфологічним змінам від округло-йцеподібної дріжджової клітини до зростаючого міцелію гіфного організму, що дозволяє йому вести подвійний спосіб життя у якості комменсала і патогену.

Міцеліально-дріжджовий диморфізм супроводжується кардинальною перебудовою як морфології, так і фізіології грибів. При переході до дріжджового росту змінюється фізіологія найважливіших енергетичних процесів (дихання замінюється на бродіння), хімічний склад клітинної стінки (глюкани замінюються на манани) і склад цитоплазматичної мембрани (збільшується вміст ліпідів). Дріжджову форму зазвичай виявляють у здорових безсимптомних жінок на відміну від гіфальної форми, яку незмінно виділяють у жінок з випадками тяжкого кандидозу. Це також підтверджує зв'язок дріжджової форми з комменсалізмом і гіфальної форми – з патогенністю [16].

Поеднання бактеріального вагінозу з вагінальним кандидозом вимагає віддавати перевагу проведенню лікування комбінованими препаратами. На практиці найширше застосовують комбіновані препарати, що містять тернідазол, неоміцин, ністатин і сіль Na-метасульфобензоату преднізолону або метронідазолу або метронідазол і міконазол.

**Мета дослідження:** порівняння ефективності лікування симптомного цервіковагінального дисбіозу, викликаного сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, за допомогою комбінованих препаратів, що містять тернідазол, неоміцин, ністатин і солі Na-метасульфобензоату преднізолону або метронідазол і міконазол.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом перебували 107 жінок репродуктивного віку з симптомним цервіковагінальним дисбіозом, викликаним сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, та 30 умовно гінекологічно та соматично

здорових осіб з цервіковагінальним еубіозом. З дослідження були виключені особи з облігатними урогенітальними інфекціями (хламідіоз, сифіліс, гонорея, генітальний мікоплазмоз, трихомоніаз, папіломавірусна інфекція, ВІЛ), з аеробним вагінітом, уреоплазмозом, цукровим діабетом.

Проводили збір скарг, вивчали гінекологічний, соматичний, репродуктивний, контрацептивний анамнез, здійснювали загальне клініко-лабораторне обстеження.

Діагноз цервіковагінального дисбіозу встановлювали після дослідження зскрібків епітеліальних клітин (задньобокове склепіння піхви, канал шийки матки) методом комплексної кількісної ПЛР у режимі реального часу на детектуючому ампліфікаторі ДТ-96 за допомогою тестів «Фемофлор-16» (Росія) за стандартною методикою. Для отримання об'єктивного результату стежили, щоб досліджуваний матеріал містив якомога більшу кількість епітеліальних клітин і мав мінімальну кількість слизу і домішок крові. Клінічний матеріал забирали одноразовими стерильними інструментами типу «Сутобrush». Отриманий клінічний зразок вміщували у пробірку типу «Епендорф», що містила транспортне середовище.

Оцінювання стану цервіковагінальної мікробіоти проводили за градаціями фірми-розробника як в абсолютних, так й у відносних показниках. Ступінь обсіменіння піхви умовно-патогенними мікроорганізмами представляли у геном-еквівалентах на мілілітр (ГЕ/мл). Діагностично значущим вважали абсолютний вміст анаеробних бактерій  $\geq 4,0$  ГЕ/мл, грибів роду *Candida*  $\geq 3$  ГЕ/мл. Але абсолютний показник є орієнтовним і залежить від техніки забору біоматеріалу і способу виділення ДНК. Через це розраховували відносні показники кількісного оцінювання мікробіоти (відносно вмісту *Lactobacillus*), які є значно більш точними та об'єктивними, позаяк на них значно меншою мірою впливають варіабельність техніки забору біоматеріалу різними лікарями та інші можливі технічні особливості. Остаточний діагноз цервіковагінального дисбіозу встановлювали за наявності діагностично значущих відносних концентрацій анаеробів ( $\geq -3$  ГЕ/мл).

Обстежені жінки сліпим методом були розподілені на дві групи:

- основну групу (О) – 56 пацієнток, які отримували лікування інтравагінальними таблетками з 200 мг тернідазолу, 100 мг неоміцину, 100 000 ОД ністатину і 3 мг солі Na-метасульфобензоату преднізолону;
- групу порівняння (П) – 51 жінка, для лікування цервіковагінального дисбіозу у яких використовували вагінальні супозиторії, що містять 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу.

До контрольної групи (К) увійшли 30 умовно гінекологічно та соматично здорових жінок.

Динамічне обстеження стану цервіковагінальної мікробіоти методом ПЛР проводили через один і три місяці після закінчення лікування.

Статистичне оброблення матеріалу виконували за допомогою програми Excel 2010. Методи описової статистики для кількісних ознак включали оцінку середнього арифметичного (М), похибки стандартного відхилення ( $\pm SE$ ). Для біноміальних ознак визначали абсолютну частоту (n), відносну частоту (%). Для множинних міжгрупових порівнянь використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона з урахуванням ступеня свободи (df).

Апостеріорне порівняння груп здійснювали із застосуванням поправки Бонферроні для оцінювання критичного рівня значущості. Розраховували автоматично відношення шансів (ВІШ) – відношення шансів події у групах порівняння, а також розраховували 95% ДІ. Результат представляли у вигляді ВІШ [95% ДІ].

Наявність умовно-патогенних мікроорганізмів у цервіковагінальній мікробіоті обстежених жінок, n (%)

Умовно-патогенні мікроорганізми	Група		
	О, n=56	П, n=51	К, n=30
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	55 (98,21)*	48 (94,12)*	5 (16,67)
<i>Eubacterium spp.</i>	45 (80,36)*	35 (68,63)*	3 (10,00)
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	31 (55,36)*	23 (45,10)*	1 (3,33)
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	32 (57,14)*	24 (47,06)*	2 (6,67)
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	34 (60,71)*	26 (50,98)*	1 (3,33)
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	36 (64,29)*	28 (54,90)*	3 (10,00)
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	33 (58,93)*	28 (54,90)*	1 (3,33)
<i>Atopobium vaginae</i>	26 (46,43)*	18 (35,29)*	2 (6,67)
<i>Candida spp.</i>	56 (100)*	51 (100)*	6 (20,00)
<i>Enterobacterium spp.</i>	6 (10,71)	5 (9,80)	2 (6,67)
<i>Streptococcus spp.</i>	5 (8,93)	7 (13,73)	3 (10,00)
<i>Staphylococcus spp.</i>	4 (7,14)	3 (5,88)	1 (3,33)
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	9 (16,07)	7 (13,73)*	4 (13,33)

Примітка. \* – Статистично значуща різниця з показниками групи К (p<0,05).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених жінок коливався від 18 до 35 років і в середньому становив у жінок основної групи (О) – 30,85±0,26 року, групи порівняння (П) – 30,96±0,25 року, а в контрольній групі (К) – 30,72±0,58 року.

Основною причиною звернення пацієнток до лікаря були аномальні вагінальні виділення зі статевих шляхів: у групі О – у 80,36% осіб і у групі П – у 84,31% обстежених, неприємний «рибний запах» – у 89,29% і 90,20% жінок відповідно, свербіж – у 41,07% і 41,18%, печія у ділянці зовнішніх статевих органів – у 21,42% і у 25,49%, набряклість слизової оболонки піхви – у 37,50% і 35,29% жінок відповідно. Понад дві третини жінок в обох групах мали поєднані скарги.

Досліджувані групи О і П не мали статистично значущих відмінностей за анамнестичними та клінічними особливостями:

- середнім віком і віковим розподілом;
- соціальним статусом;
- скаргами;
- віком менархе;
- тривалістю менструації та менструального циклу;
- кількістю менструальних циклів на рік;
- регулярністю та болісністю менструацій;
- обсягом крововтрати під час менструації;
- контрацептивною поведінкою;
- наявністю генітальних та екстрагенітальних захворювань;
- перенесеними урогенітальними інфекціями і оперативними втручаннями.

Це дозволило порівнювати результати ефективності застосованих методів лікування.

Під час аналізу вихідної загальної бактеріальної маси у цервіковагінальному біотопі виявлено, що у контрольній групі її вміст становив 6,21±0,14 ГЕ/мл, тоді як у пацієнток групи О дорівнював 6,79±0,16 ГЕ/мл (p<0,01), групи П – 6,65±0,14 ГЕ/мл (p<0,01). *Lactobacillus* у цервіковагінальному біотопі виявляли у 100% пацієнток у контролі, у 94,64% – у групі О, у 92,16% – у групі П. Середній абсолютний показник *Lactobacillus* у групі К становив 6,31±0,17 ГЕ/мл, тоді як у пацієнток групи О дорівнював 5,03±0,21 ГЕ/мл

(p<sub>к</sub><0,01, p<sub>о-п</sub>>0,05), у групі П – 5,15±0,26 ГЕ/мл (p<sub>к</sub><0,01, p<sub>о-п</sub><0,01).

У цервіковагінальній мікробіоті обстежених пацієнток з цервіковагінальним дисбіозом та контрольної групи діагностували аероби (*Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*), асоційовані анаероби (*Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*), *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* і гриби роду *Candida spp.*

Найчастіше в основній групі і групі порівняння реєстрували *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (98,21 і 94,12% відповідно), *Eubacterium spp.* (80,36 і 68,63% відповідно), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* (64,29 і 54,90% відповідно), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* (60,71 і 50,98% відповідно). Гриби роду *Candida spp.* були виявлені у всіх пацієнток груп О і П та у 20,00% жінок групи К (табл. 1).

*Ureaplasma (urealyticum+parvum)* у вагінальній мікробіоті пацієнток груп О і П визначали відповідно у 16,07 і у 13,73% жінок проти 13,33% у контрольній групі (p>0,05).

Як видно з табл. 2, абсолютний вміст у цервіковагінальній мікробіоті у діагностично значущих концентраціях (> 4 ГЕ/мл) мали лише бактеріальний вагіноз асоційовані анаероби та гриби роду *Candida spp.* (> 3 ГЕ/мл). У жінок основної групи і групи порівняння у цервіковагінальній мікробіоті за абсолютною концентрацією переважали *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (6,54±0,18 і 6,35±0,27 ГЕ/мл проти 0,39±0,17 ГЕ у контрольній групі); *Eubacterium spp.* (3,34±0,28 і 3,54±0,35 проти 0,36±0,20 ГЕ/мл) і *Candida spp.* (4,16±0,13 і 4,22±0,15 проти 0,23±0,09 ГЕ/мл).

Абсолютний вміст у цервіковагінальній мікробіоті *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* у всіх досліджуваних групах був діагностично незначущим (< 4 ГЕ/мл) і у пацієнток групи О дорівнював 0,30±0,12 ГЕ/мл, у групі П – 0,32±0,11 ГЕ/мл проти 0,31±0,15 ГЕ/мл у контролі (p>0,05).

Позаяк відносні показники кількісного оцінювання цервіковагінальної мікробіоти є більш точними та об'єктивними, тому що на них значно меншою мірою

Таблиця 2

**Абсолютний вміст умовно-патогенних мікроорганізмів у цервіковагінальній мікробіоті обстежених жінок, М±SE (ГЕ/мл)**

Умовно-патогенні мікроорганізми	Група		
	О, n=56	П, n=51	К, n=30
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	6,54±0,18 <sup>*</sup>	6,35±0,27 <sup>*</sup>	0,39±0,17
<i>Eubacterium spp.</i>	3,34±0,28 <sup>*</sup>	3,54±0,35 <sup>*</sup>	0,36±0,20
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	1,80±0,29 <sup>*</sup>	1,77±0,32 <sup>*</sup>	0,00±0,00
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister</i>	2,21±0,30 <sup>*</sup>	2,45±0,39 <sup>*</sup>	0,25±0,17
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	2,17±0,28 <sup>*</sup>	2,31±0,36 <sup>*</sup>	0,00±0,00
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	2,11±0,25 <sup>*</sup>	2,41±0,33 <sup>*</sup>	0,33±0,18
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2,08±0,35 <sup>*</sup>	2,25±0,41 <sup>*</sup>	0,10±0,10
<i>Atopobium vaginae</i>	1,99±0,31 <sup>*</sup>	1,44±0,30 <sup>*</sup>	0,11±0,06
<i>Candida spp.</i>	4,61±0,13 <sup>*</sup>	4,22±0,15 <sup>*</sup>	0,23±0,09
<i>Enterobacterium spp.</i>	0,27±0,11	0,26±0,11	0,17±0,12
<i>Streptococcus spp.</i>	0,18±0,08	0,25±0,10	0,15±0,08
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,14±0,07	0,11±0,07	0,07±0,07
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	0,30±0,12	0,32±0,11	0,31±0,15

Примітка. <sup>\*</sup> – Статистично значуща різниця з показниками групи К (p<0,05).

Таблиця 3

**Відносний вміст умовно-патогенних мікроорганізмів у цервіковагінальній мікробіоті обстежених пацієнток, М±SE (ГЕ/мл)**

Умовно-патогенні мікроорганізми	Група		
	О, n=56	П, n=51	К, n=30
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	1,51±0,23 <sup>*</sup>	1,20±0,41 <sup>*</sup>	- 5,91±0,23
<i>Eubacterium spp.</i>	- 1,69±0,38 <sup>*</sup>	- 1,61±0,37 <sup>*</sup>	- 5,95±0,21
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	- 3,24±0,39 <sup>*</sup>	- 3,37±0,41 <sup>*</sup>	- 6,31±0,17
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister</i>	- 2,93±0,34 <sup>*</sup>	- 2,74±0,39 <sup>*</sup>	- 5,98±0,23
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	- 3,29±0,43 <sup>*</sup>	- 3,28±0,29 <sup>*</sup>	- 6,37±0,11
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	- 3,50±0,39 <sup>*</sup>	- 3,87±0,30 <sup>*</sup>	- 6,04±0,18
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	- 2,96±0,47 <sup>*</sup>	- 2,90±0,55 <sup>*</sup>	- 6,21±0,19
<i>Atopobium vaginae</i>	- 3,04±0,42 <sup>*</sup>	- 3,71±0,36 <sup>*</sup>	- 6,20±0,19
<i>Enterobacterium spp.</i>	- 4,77±0,21 <sup>*</sup>	- 4,89±0,25 <sup>*</sup>	- 6,14±0,20
<i>Streptococcus spp.</i>	- 4,85± 0,21 <sup>*</sup>	- 4,90±0,26 <sup>*</sup>	- 6,16±0,21
<i>Staphylococcus spp.</i>	- 4,89±0,21 <sup>*</sup>	- 5,04±0,27 <sup>*</sup>	- 6,23±0,18

Примітка. <sup>\*</sup> – Статистично значуща різниця з показниками групи К (p<0,05).

впливають варіабельність техніки взяття біоматеріалу та інші можливі технічні особливості, було проведено визначення відносного вмісту умовно-патогенних мікроорганізмів у цервіковагінальній мікробіоті обстежених пацієнток (табл. 3).

Відносні концентрації факультативних анаеробів, таких, як *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, не були діагностично значущими (<-3 ГЕ/мл). Як видно з табл. 3, діагностично значущі середні відносні концентрації серед бактеріальний вагіноз асоційованих облигатних анаеробів у групах О і П мали *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (1,51±0,23 і 1,20±0,41 ГЕ/мл); *Eubacterium spp.* (- 1,69±0,38 і - 1,61±0,37 ГЕ/мл); *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* (- 2,93±0,34 і - 2,74±0,39 ГЕ/мл); *Peptostreptococcus spp.* (- 2,96±0,47 і - 2,90±0,55 ГЕ/мл). У групі К середні відносні концентрації усіх досліджуваних умовно-патогенних мікроорганізмів у жодному випадку не були діагностично значущими.

На останньому етапі аналізу цервіковагінальної мікробіоти була оцінена питома вага в групах дослідження пацієнток з умовно-патогенними мікроорганізмами в діагностично значущих концентраціях. Серед пацієнток груп О і П діагностично значущі концентрації *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* мали відповідно 98,21 і 94,12% жінок; *Eubacterium spp.* – 60,71 і 70,59%; *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* – 50,00 і 56,86%; *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* – 46,43 і 49,02%; *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* (46,43 і 49,02%); *Peptostreptococcus spp.* – 42,86 і 50,98%; *Atopobium vaginae* – 42,86 і 41,18%; *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.* – 35,71 і 37,25%; *Candida spp.* – 100 і 100% відповідно.

У групі К у цервіковагінальній мікробіоті жоден з досліджуваних умовно-патогенних мікроорганізмів у діагностично значущій концентрації не реєструвався.

Отже, усі пацієнтки груп О і П мали цервіковагінальний дисбіоз, викликаний бактеріальний вагіноз асоційо-

**Кількість жінок у досліджуваних групах з вмістом у цервіковогінальній мікробіоті умовно-патогенних мікроорганізмів у діагностично значущих концентраціях, n (%)**

Умовно-патогенні мікроорганізми	Група	
	О, n=56	П, n=51
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	55 (98,21)*	48 (94,12)*
<i>Eubacterium spp.</i>	34 (60,71)*	36 (70,59)*
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	20 (35,71)*	19 (37,25)*
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	26 (46,43)*	25 (49,02)*
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	26 (46,43)*	25 (49,02)*
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	28 (50,00)*	29 (56,86)*
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	24 (42,86)*	26 (50,98)*
<i>Atopobium vaginae</i>	24 (42,86)*	21 (41,18)*
<i>Candida spp.</i>	56 (100)*	51 (100)*
<i>Enterobacterium spp.</i>	0 (0,00)	0 (0,00)
<i>Streptococcus spp.</i>	0 (0,00)	0 (0,00)
<i>Staphylococcus spp.</i>	0 (0,00)	0 (0,00)
<i>Ureaplasma (urealyticum+parvum)</i>	0 (0,00)	0 (0,00)

Примітка. к – Статистично значуща різниця з показниками групи К (p<0,05).

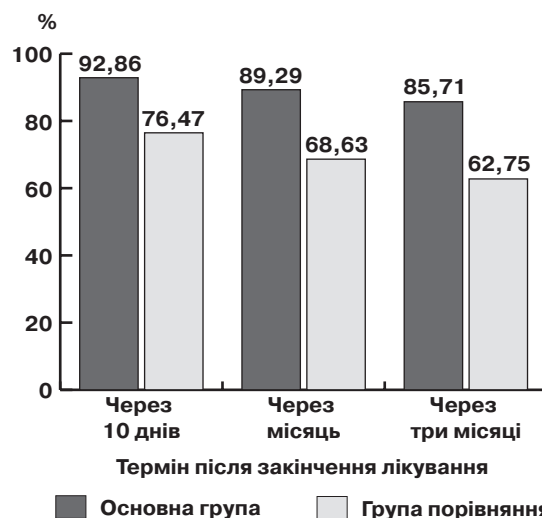
ваними бактеріями та дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Групи О і П були однорідні за клінічними проявами цервіковогінального дисбіозу та складом цервіковогінальної мікробіоти, що дозволило порівнювати їх під час вивчення ефективності топічного лікування обраними комбінованими препаратами.

Проведення місцевого лікування привело до купірування таких скарг, як печіння, свербіж, набряклість слизової оболонки піхви, неприємний «рибний» запах, у пацієнок основної групи на 2–3-й день, тоді як у групі порівняння – на 4–5-й. Пацієнтки і основної групи, і групи порівняння перестали скаржитися на аномальні вагінальні виділення у середньому на 5–6-й день від початку лікування. Але у жінок основної групи після завершення топічної терапії вони збереглися у 7,14% випадків, а в осіб групи порівняння – у 23,53% (ВШ 0,250 [0,075–0,834]), через місяць після завершення лікування – у 10,71% проти 31,37% (ВШ 0,263 [0,093–0,737]), через три місяці – у 14,29% проти 37,25% (ВШ 0,281 [0,110–0,718]).

Отже, клінічна ефективність препарату Тержинан® була вірогідно вищою, ніж вагінальних таблеток, які містять метронідазол та міконазол (рисунок).

Після санації піхви через місяць і через три місяці після закінчення лікування було проведено контрольне дослідження стану цервіковогінальної мікробіоти за допомогою ПЛР у режимі реального часу.

Через місяць після закінчення лікування середня концентрація загальної бактеріальної маси знизилася в основній групі з 6,79±0,16 до 6,28±0,07 ГЕ/мл (p<sub>д</sub>>0,05), у групі П – з 6,65±0,14 до 6,43±0,13 ГЕ/мл (p<sub>д</sub>>0,05; p<sub>о-п</sub>>0,05). Привертає увагу те, що в основній групі без додавання препаратів з лактобактеріями середній абсолютний вміст *Lactobacillus* збільшився в 1,25 разу (з 5,03±0,21 до 6,28±0,05 ГЕ/мл; p<sub>д</sub><0,01), у групі П – в 1,16 разу (з 5,15±0,26 до 5,95±0,14 ГЕ/мл, p<sub>д</sub><0,01; p<sub>о-п</sub><0,03). У всіх 5,36% жінок групи О без наявності *Lactobacillus* у цервіковогінальному біотопі до початку лікування спостерігали самостійне відновлення їхньої кількості, тоді як у 7,84% хворих групи П без наявності *Lactobacillus* у цервікова-



**Відсутність аномальних вагінальних виділень у динаміці після закінчення топічного лікування цервіковогінального дисбіозу, спричиненого бактеріальним вагінозом асоційованими бактеріями та дріжджоподібними грибами роду *Candida spp.***

гінальному біотопі до початку лікування відновлення їхнього пулу не спостерігали. Середній абсолютний показник *Lactobacillus* у групі К становив 6,31±0,17 ГЕ/мл, у пацієнок групи О дорівнював 5,03±0,21 ГЕ/мл (p<sub>к</sub><0,01, p<sub>о-п</sub>>0,05), у групі П – 5,15±0,26 ГЕ/мл (p<sub>к</sub><0,01; p<sub>о-п</sub><0,01).

Проведення місцевого лікування за допомогою комбінованого препарату, який містить тернідазол, неоміцин, ністатин і сіль Na-метасульфобензоату преднізолону, привело до більш ефективної нормалізації складу цервіковогінальної мікробіоти, ніж використання вагінальних таблеток з метронідазолом і міконазолом (табл. 5).

Як видно з табл. 5, через три місяці після проведення лікування у групі О порівняно з групою П було зареєстровано вірогідно меншу кількість пацієнок з вмістом

Динаміка вмісту бактеріальний вагіноз асоційованих анаеробів та грибів роду *Candida spp.* у цервіковагінальній мікробіоті у діагностично значущих концентраціях після проведеного лікування, n (%)

Умовно-патогенні мікроорганізми	Група О, n=56		Група П, n=51		ВШо-п [95% ДІ] через один місяць	ВШ о-п [95% ДІ] через три місяця
	Через один місяць	Через три місяці	Через один місяць	Через три місяці		
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	5 (8,93)	6 (10,51)	14 (27,45)	17 (33,33)	0,259 [0,086–0,783]	0,240 [0,086–0,671]
<i>Eubacterium spp.</i>	1 (1,79)	3 (5,36)	7 (26,92)	10 (19,61)	0,114 [0,014–0,964]	0,232 [0,060–0,898]
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	2 (3,57)	3 (5,36)	12 (23,53)	13 (25,49)	0,120 [0,025–0,569]	0,165 [0,044–0,621]
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	3 (5,36)	6 (10,71)	13 (25,49)	15 (29,41)	0,165 [0,044–0,621]	0,288 [0,102–0,814]
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	1 (1,79)	3 (5,36)	7 (13,73)	11 (21,57)	0,114 [0,014–0,964]	0,206 [0,054–0,787]
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	1 (1,79)	5 (8,93)	9 (17,65)	10 (19,61)	0,085 [0,010–0,696]	0,587 [0,127–1,269]
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1 (1,79)	3 (5,36)	12 (23,53)	6 (11,76)	0,059 [0,007–0,473]	0,425 [0,100–1,795]
<i>Atopobium vaginae</i>	2 (3,57)	2 (3,57)	14 (27,45)	9 (17,55)	0,098 [0,021–0,456]	0,173 [0,035–0,843]
<i>Candida spp.</i>	1 (1,79)	2 (3,57)	10 (19,61)	17 (33,33)	0,075 [0,009–0,606]	0,779 [0,016–0,341]

бактеріальний вагіноз асоційованих анаеробів у цервіковагінальній мікробіоті у діагностично значущих концентраціях: *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* – у 3,17 разу, *Eubacterium spp.* – у 3,66, *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.* – у 4,76, *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* – у 2,75, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* – у 4,02, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* – у 2,21, *Peptostreptococcus spp.* – у 2,19, *Atopobium vaginae* – у 4,92 разу, а кількість жінок з діагностично значущим вмістом дріжджоподібних грибів роду *Candida spp.* – у 9,34 разу.

Отже, у вхорих основної групи (топічна терапія вагінальними таблетками Тержинан®) через місяць після закінчення лікування спостерігався позитивний клінічний ефект у 89,29% жінок і мікробіологічний ефект – у 91,07% пацієнток, через три місяці – у 85,71% і у 89,29% відповідно, тоді як у групі порівняння (топічна терапія вагінальними супозиторіями, що містять 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу) – через місяць після закінчення лікування відповідно у 68,63% і 72,55% і через три місяці – у 62,75% і 66,67% осіб.

Слід зазначити, що при використанні вагінальних таблеток Тержинан® 8,93% пацієнток скаржилися на незначне печіння у піхві у перші дні застосування препарату, що зникало при подальшій терапії й не потребувало відміни препарату. У групі порівняння при лікуванні вагінальними супозиторіями, що містять 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу, 9,80% пацієнток на тлі лікування відзначали зміни смаку і нудоту в останні дні лікування, 7,84% жінок – незначне печіння у піхві у перші дні застосування.

Отримані нами результати узгоджуються з результатами проспективного відкритого порівняльного дослідження В.І. Пирогової та співавторів (2018) із застосуванням комбінованих препаратів, які містять тернідазол, неомицин, ністатин і сіль Na-метасульфобензоату преднізолону або метронідазол і міконазол, у режимі топічної монотерапії [5]. Дослідники встановили вищу клінічну і мікробіологічну

ефективність у пацієнток із запальними захворюваннями нижнього відділу статевих органів (неспецифічний рецидивний вагініт і цервіцит) при використанні Тержинану®.

Чим можна пояснити більш високу ефективність, безпечність та комплаєнтність Тержинану® при лікуванні цервіковагінального дисбіозу, викликаного бактеріальний вагіноз асоційованими бактеріями та дріжджоподібними грибами роду *Candida*, порівняно з комбінованими препаратами, що містять метронідазол і міконазол?

За даними міжнародних рекомендацій, першою лінією лікування бактеріального вагінозу є застосування 5-нітроїмідазолу – метронідазолу та напівсинтетичного антибіотика групи лінкозамідів – кліндаміцину. Однак хоча спочатку ці засоби були ефективні ~ у 80% випадків, на сьогодні частота рецидивів після лікування цими препаратами надзвичайно висока. Так, частота рецидиву бактеріального вагінозу після припинення застосування метронідазолу, за даними літератури, становить 30%, протягом року – >50% [33]. Одним із запропонованих пояснень цих високих показників рецидивів є наявність біоплівки *G. vaginalis*.

Щільні біоплівки, що містять *G. vaginalis*, можуть бути лише перфорованими після перорального лікування метронідазолом, особливо при одночасному присутстві *A. vaginae* [20]. Крім того, було виявлено, що *G. vaginalis* має активовані гени, які можуть відновлювати пошкодження ДНК, зумовлене антибіотиками. Це може призвести до високої частоти рецидивів після терапії [13]. Використання перерахованих вище антибактеріальних препаратів ще більше поглиблює дисбіотичний стан у цервіковагінальній мікробіоті, який погано піддається корекції. Усмоктування метронідазолу становить близько 50–60%, що пояснює негативні побічні ефекти при застосуванні цього препарату.

Тернідазол, що входить до складу Тержинану®, – єдиний з нітроїмідазолів, розроблений спеціально для вагінального застосування, слабо всмоктується зі слизових оболонок і не чинить системної дії. До тернідазолу чутливі



бактеріальний вагіноз асоційовані анаероби (*Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobilincus spp.*, *Bacteroides spp. ma in.*), найпростіші (*Trichomonas spp.*, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*), протисти (*Leishmania spp.*, *Giardia lamblia*) [2–4].

Слід зазначити, що терапевтичний ефект 5-нітроїмідазолів опосередковується біохімічним відновленням 5-нітрогрупи внутрішньоклітинними транспортними протеїнами анаеробних мікроорганізмів і найпростіших. Відновлена 5-нітрогрупа взаємодіє з ДНК клітини мікроорганізмів, пригнічує синтез їхніх нуклеїнових кислот, що приводить до загибелі бактерій, грибів або найпростіших. Однак при цьому також можливе часткове відновлення нітрогрупи воднем з гідроксильної групи (ОН) і утворення неактивного («неробочого») метаболіту, що частково знижує місцеву ефективність речовини.

Відмінною особливістю тернідазолу у ряді 5-нітроїмідазолів є те, що в його молекулі «тіло» залишається без змін, а змінюється тільки радикал: у бічному ланцюзі -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-ОН молекули додається проміжний метиленрадикал -CH<sub>2</sub>-, внаслідок чого ланцюг стає довшим. При цьому група ОН віддаляється від «тіла» молекули, тим самим мінімізуючи «самовідновлення» 5-нітрогрупи. Отже, тернідазол порівняно з метронідазолом та орнідазолом при місцевому застосуванні стає більш активним щодо протеїнів анаеробних мікроорганізмів і найпростіших [32].

Друга складова Тержинану® – неоміцин, аміноглікозид I покоління, володіє бактерицидною активністю за рахунок пригнічення синтезу білків на рівні бактеріальних рибосом. Відповідно до інструкції препарату, чутливими до неоміцину є *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus Meti-S*, *Acinetobacter baumannii*, *Brahmella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia*. Неоміцин слабо всмоктується зі слизових оболонок і демонструє повільний розвиток резистентності мікрофлори [2–4].

Ністатин – полієновий антимікотик, підвищує свої протигрибкові властивості у кислому середовищі і при місцевому застосуванні діє переважно на *Candida spp.* Ністатин взаємодіє з ергостеролом клітинної мембрани грибів і утворює канали, через які життєво важливі цитоплазматичні компоненти виходять з внутрішньої частини грибової клітини назовні, що приводить до загибелі мікроорганізму. Ністатин рекомендований європейськими нормативними документами у якості першої лінії терапії хронічного кандидозу, спричиненого *C. glabrata*. Толерантність до ністатину чутливих грибів розвивається дуже повільно [4].

Більш виражений антимікотичний ефект при застосуванні Тержинану®, можливо, пов'язаний з тим, що протигрибкову дію чинить комбінація неоміцину сульфату з ністатином, за рахунок дії на різні сторони інтеграції ергостеролу їхня ефективність підсумовується. Завдяки різним механізмам дії на мікробну клітину ністатин і неоміцин певною мірою потенціюють дію один одного; це дозволяє знизити вміст активних речовин у препараті, підвищивши таким чином профіль його безпеки, і не застосовувати додаткові антимікотичні засоби. Тернідазол також сприяє протигрибковому ефекту, блокуючи синтез ергостеролу фунгальною клітиною [2–4]. Одним з важливих чинників успішності застосування Тержинану® як антифунгально-

го препарату є сучасна збережена популяційна чутливість цервіковагінальної мікобіоти до ністатину порівняно з іншими антимікотиками.

Неоміцин, тернідазол і ністатин за рахунок різних механізмів дії на мікробну клітину певною мірою потенціюють один одного, що дозволяє знизити вміст активних речовин у препараті, підвищивши таким чином профіль його безпеки. Важливим є й те, що неоміцин, тернідазол і ністатин не всмоктуються при місцевому застосуванні, і стійкість мікрофлори до них розвивається дуже повільно [2–4].

Висока мікробіологічна ефективність Тержинану® підтверджується результатами експериментальних досліджень А.М. Савичевої, Е.В. Спасивової (2017) [6]. Дослідники вивчали 516 штамів мікроорганізмів, виділених з піхви жінок репродуктивного віку при обробленні різними розведеннями Тержинану® *in vitro*. Більшість клінічних ізолятів *Candida albicans* були чутливі до препарату, досліджуваного як без розведення, так і в розведенні у 10 і 100 разів. Тержинан® без розведення і в розведенні 1:10 справляв 100% ефект на всі тестовані бактерії сімейства *Enterobacteriaceae*. Усі виділені клінічні штами *Gardnerella vaginalis* і *Atopobium vaginae* були чутливі до комбінації антибактеріальних препаратів, що входять до складу Тержинану®.

Включення до складу Тержинану® мікродоз преднізолону сприяє швидкому згасанню запальних явищ за рахунок зменшення проникності капілярів, нормалізації мікроциркуляції, зменшення ексудації. У результаті швидко купіруються біль, печіння, свербіж, гіперемія і набряк. Низька доза і зв'язаний стан (у вигляді солі Na-метасульфобензоату преднізолону) не приводять до характерного для стероїдів системного ефекту [2, 4]. На-метасульфобензоату преднізолон погано всмоктується і швидко діє за рахунок виду солі.

Допоміжні речовини, що входять до складу препарату Тержинан®, такі, як крохмаль пшеничний 264 мг, лактоза q.s. до 1,2 г, кремнію діоксид колоїдний 6 мг, магнію стеарат 10 мг, карбоксиметилкрохмаль, чинять обволакаючу, заспокійливу дію, сприяють проникненню діючих речовин у вагінальні складки, забезпечують місцевий протизапальний ефект.

## ВИСНОВКИ

Переважання у клінічній практиці цервіковагінальних дисбіозів змішаної етіології (~ 80%), спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, обґрунтовує доцільність використання комбінованих препаратів, які здатні впливати на широкий спектр можливих патогенів.

Тержинан® є високоефективним топічним препаратом для лікування цервіковагінальних дисбіозів, викликаних бактеріальний вагіноз асоційованою мікрофлорою та дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Важливою перевагою при застосуванні Тержинану® є ефективне відновлення лактофлори після закінчення лікування.

Відкритий порівняльний аналіз ефективності монотерапії вагінальними таблетками Тержинан® при цервіковагінальному дисбіозі, викликаному бактеріальний вагіноз асоційованою мікрофлорою та дріжджоподібними грибами роду *Candida*, порівняно з вагінальними супозиторіями, які містять метронідазол і міконазол, демонструє статистично значущі клінічні та мікробіологічні переваги використання Тержинану®.

Тержинан® має високий профіль безпеки і комплаєнтності, який зумовлений унікальними особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки складових даного комбінованого препарату.

Сведения об авторе

Носенко Елена Николаевна – КНП «Родильный дом № 7», ООО «Клиника репродуктивной медицины «Надя Одеса», Кафедра акушерства и гинекологии Одесского национального медицинского университета, 65080, г. Одесса, ул. Космонавтов, 11/13; тел.: (050) 638-38-28. E-mail: nosenko.olena@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-7089-2476>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калугина ЛВ, Татарчук ТФ, Шакало ИН, Герман ДГ. Неспецифический вульвовагинит смешанной этиологии: местное лечение – терапия выбора. Репродуктивная эндокринология. 2016;1(27):94-100.
2. Мамчур ВИ, Дронов СН. Тержинан глазами фармаколога: инновационный подход к терапии вагинитов различного генеза. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015;9(95):50–57.
3. Мороз ВА. Фармакологические аспекты использования комбинированных противомикробных средств в лечении инфекций женской половой сферы. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2010;1-2:184-191.
4. Носенко ЕН, Москаленко ТЯ, Смирнова ЕВ, Рутинская АВ. Комплексное лечение дисбиоза вагинальной экосистемы, вызванного условно-патогенной бактериальной и грибковой флорой. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2018;4(117):41-49.
5. Пирогова ВІ, Шурпяк СО, Фейта ЮР, Малачинська МІ, Кузь НМ. Порівняльне дослідження ефективності топічної терапії комбінованими препаратами змішаних вагінітів, асоційованих з цервіцитами. Здоров'я жінки. 2018;6:42-49.
6. Савичева АМ, Спасибова ЕВ. Действие комбинированного препарата Тержинан® на микроорганизмы, выделенные из урогенитального тракта женщин. Опыт in vitro. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; LXVI;5:21-26.
7. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morr SA, Wieten L, Voncken JW, et al. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. Front Immunol. 2020; 11: 378. Published online 2020 Mar 16. doi: 10.3389/fimmu.2020.00378.
8. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med. 1983;74(1):14–22. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
9. Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal microbiota and reproductive health: the virtue of simplicity. Cell Host and Microbe. 2018; 23:159–68. 10.1016/j.chom.2018.01.013.
10. Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, Garcá Julio. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. Nutrients. 2020 Feb; 12(2): 419. Published online 2020 Feb 6. doi: 10.3390/nu12020419.
11. Beghini J, Linhares IM, Giraldo PC, Ledger WJ, Witkin SS. Differential expression of lactic acid isomers, extracellular matrix metalloproteinase inducer, and matrix metalloproteinase-8 in vaginal fluid from women with vaginal disorders. BJOG. 2015;122(12):1580–1585. doi: 10.1111/1471-0528.13072.
12. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, Ricci G, Comar M. The Vaginal Community State Types Microbiome-Immune Network as Key Factor for Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis. Front Microbiol. 2019;10:2451. Published online 2019 Oct 30. doi: 10.3389/fmicb.2019.02451.
13. Deng ZL, Gottschick C, Bhuju S, Masur C, Abels C, Wagner-Dobler I. Metatranscriptome Analysis of the Vaginal Microbiota Reveals Potential Mechanisms for Protection against Metronidazole in Bacterial Vaginosis. mSphere. 2018;3:e00262-18. doi: 10.1128/mSphereDirect.00262-18.
14. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UM, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. Sci Transl Med. 2012 May 2;4(132):132ra52. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605.
15. Hardy L, Jaspers V, Van den Bulck M, Buyze J, Mwambarangwe L, Musengamana V, et al. The presence of the putative Gardnerella vaginalis sialidase A gene in vaginal specimens is associated with bacterial vaginosis biofilm. PLoS ONE. 2017;12(2):e0172522. doi: 10.1371/journal.pone.0172522.
16. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020; 19: 5. Published online 2020 Jan 28. doi: 10.1186/s12941-020-0347-4.
17. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. Fertil Steril. 2018;110:327–336. 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
18. Lewis WG, Robinson LS, Gilbert NM, Perry JC, Lewis AL. Degradation, foraging, and depletion of mucus sialoglycans by the vagina-adapted Actinobacterium Gardnerella vaginalis. J Biol Chem. 2013;288(17):12067–12079. doi: 10.1074/jbc.M113.453654.
19. Mason MJ, Winter AJ. How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. Sex Transm Infect. 2017 Feb; 93(1):8-10. doi:10.1136/sextrans-2015-052406.
20. Morrill S, Gilbert NM, Lewis AL. Gardnerella vaginalis as a Cause of Bacterial Vaginosis: Appraisal of the Evidence From in vivo Models. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 168. Published online 2020 Apr 24. doi: 10.3389/fcimb.2020.00168.
21. Nelson TM, Borgogna J-LC, Brotman RM, Ravel J, Walk ST, Yeoman CJ. Vaginal biogenic amines: biomarkers of bacterial vaginosis or precursors to vaginal dysbiosis? Front Physiol. 2015;6:253. 10.3389/fphys.2015.00253.
22. Parnell LA, Briggs CM, Mysorekar IU. Maternal microbiomes in preterm birth: recent progress and analytical pipelines. Semin Perinatol. 2017;41:392–400. 10.1053/j.semperi.2017.07.010.
23. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. Front Physiol. 2015;6:81. doi: 10.3389/fphys.2015.00081.
24. Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, Macaluso M, Alvarez RD, Morrow CD. Cervical Microbiota Associated with Higher Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with High-Risk Human Papillomaviruses. Cancer Prev Res. 2016;9:357–366. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0350.
25. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci. 2011;108 (Supplement 1):4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
26. Schellenberg JJ, Patterson MH, Hill JE. Gardnerella vaginalis diversity and ecology in relation to vaginal symptoms. Res Microbiol. 2017;168(9–10):837–844. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.011.
27. Severi E, Hood DW, Thomas GH. Sialic acid utilization by bacterial pathogens. Microbiology. 2007;153(9):2817–2822. doi: 10.1099/mic.0.2007/009480-0.
28. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, Matsen FA, Fiedler TL, Hall RW, et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. PLoS ONE. 2012;7:e37818. 10.1371/journal.pone.0037818.
29. Torcia MG. Interplay among vaginal microbiome, immune response and sexually transmitted viral infections. Int J Mol Sci. 2019;20:E266. 10.3390/ijms20020266.
30. Van de Wijert JHHM, Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. Res Microbiol. 2017;168:859–864. 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
31. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of Vaginal Bacteria and D- and L-Lactic Acid Isomers on Vaginal Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer: Implications for Protection against Upper Genital Tract Infections. mBio. 2013;4(4):e00460-13; DOI: 10.1128/mBio.00460-13.
32. Zilnyte M, Venclovas J, Zvirbliene A, Pleckaityte M. The cytolytic activity of vaginolytin strictly depends on cholesterol and is potentiated by human CD59. Toxins. 2015;7(1):110–128. doi: 10.3390/toxins7010110.
33. Workowski K, Berman S. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR. Recomm. Rep. 2010;59;12: 1–110.

Статья поступила в редакцию 09.09.2020