

# ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ТЕРНІДАЗОЛ–НЕОМІЦИНУ СУЛЬФАТ–НІСТАТИН– ПРЕДНІЗОЛОН У ТОПІЧНІЙ ТЕРАПІЇ ВАГІНАЛЬНОГО ДИСБІОЗУ, АСОЦІЙОВАНОГО З *АТОРОВІУМ VAGINAE*, У НЕВАГІТНИХ ТА ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ РЕПРОДУКТИВНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

## ВСТУП

Спільнота вагінальних мікробів є складною та динамічною, складається з групи бактерій, які зазвичай характеризуються великою кількістю лактобацил (ЛБ), що еволюціонують протягом життя жінки, залежно від віку, етнічної приналежності, рівня статевих гормонів, сексуальних практик, наявності вагітності та навколишнього середовища. Вагінальна мікробіота відіграє вирішальну роль у здоров'ї жінок (інфекційні процеси, репродуктивна сфера), а також здоров'ї їхніх плодів [1].

Бактеріальний вагіноз (БВ) характеризується надмірною кількістю бактерій, особливо видів *Gardnerella*, високою мікробною різноманітністю анаеробних і факультативно анаеробних видів бактерій, а також витісненням потенційно захисних ЛБ у вагінальній рідині [1–4]. *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* і *Prevotella bivia* є вагінальними збудниками, які виявляються на ранніх стадіях БВ [5].

Аеробний вагініт (АВ) характеризується дисбіозом піхви з переважно аеробною мікрофлорою, кишковими бактеріями, різними рівнями вираженості запалення в слизовій піхви та порушенням дозрівання вагінального епітелію. За результатами мікроскопії піхвових виділень у пацієнок з АВ відзначається наявність лейкоцитів і незрілих парабазальних епітеліальних клітин. В АВ є спільні риси з БВ: загибель ЛБ, наявність значних білей із гнилісним запахом і підвищення рівня рН. За БВ у піхві виявляються переважно облигатні анаеробні коменсали. А за АВ найчастіше зустрічаються факультативні анаероби, зокрема представники *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* [6].

Аеробно-анаеробний дисбіоз проявляється сполученням у діагностично значущих кількостях умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ), характерних для БВ і АВ, і зустрічається у 50–60% жінок із вагінальним дисбіозом.

*A. vaginae* є важливим компонентом складної аномальної облигатної анаеробної вагінальної мікрофлори за БВ. Незважаючи на те, що *A. vaginae*, як і *G. vaginalis*, також був виявлений у нормальній флорі (від 8 до 25%), він набагато частіше зустрічається в пацієнок саме з БВ, за даними різних досліджень, – від 50 до 96%. Показано, що *A. vaginae* відіграє важливу роль у патофізіології БВ і вважається принаймні частковою причиною відомих негативних наслідків [5, 7].

Назва «*Atopobium*», що грецькою означає «дивна жива істота», була запропонована в 1992 р. для перекласифікації трьох видів бактерій, які раніше називалися *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus rimae* і *Streptococcus parvulus* [8]. Рід *Atopobium* належить до сімейства *Corynebacteriaceae*, і можна виділити *Atopobium minutum*, *Atopobium rimae*, *Atopobium parvulum* і пізніше описані *Atopobium deltae* і *Atopobium fossor* [8]. У 1999 р. Jovita M. Rodriguez et al. (1999) [9] вперше описали *A. vaginae*, виділені із піхви здорової жінки. Це грампозитивні, еліптичні або паличкоподібні коки, нерухомі та неспоруотворювальні організми, які зустрічаються поодиноці, парами, згустками або короткими ланцюжками. Вони виробляють велику кількість молочної кислоти поряд з оцтовою та мурашиною кислотами, і є суворими анаеробами [9]. *A. vaginae* виробляє ферменти та метаболіти, які можуть порушити хисткий баланс вагінальної екосистеми та сприяти розвитку симптомів, пов'язаних із БВ, лейкореєю, високим рівнем рН та наявністю ключових клітин. Присутність *A. vaginae* пов'язана з утворенням біоплівки, яка сприяє стійкості до метронідазолу та рецидивам інфекції [10].

Наявність високоструктурованої полімікробної біоплівки на вагінальному епітелії є відмітною ознакою БВ, імовірно ініційованою облигатними анаеробами роду *Gardnerella*, яка потім стає підґрунтям для приєднання інших видів [2]. *A. vaginae* є



**О.М. НОСЕНКО**

д. мед. н., професорка кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса  
ORCID: 0000-0002-7089-2476

**Ф.О. ХАНЧА**

к. мед. н., лікар акушер-гінеколог ТОВ «Клініка репродуктивної медицини "Надія Одеса"», м. Одеса  
ORCID: 0000-0001-6383-7885

**Р.Я. ДЕМИДЧИК**

аспірант кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса  
ORCID 0009-0004-2385-8664

## Контакти:

Носенко Олена Миколаївна  
ОНМедУ, кафедра акушерства та гінекології, Центр перинатальної допомоги КНП «МЛ № 10» ОМР  
65080, м. Одеса,  
вул. Космонавтів, 11/13  
Тел.: +38 (050) 638-38-28  
Email: nosenko.olena@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.7455-72>

одним із видів, які часто трапляються в біоплівках, опосередкованих *G. vaginalis* [5]. Цікаво, що *A. vaginae* дуже рідко трапляється без присутності *G. vaginalis* [2]. Утворення біоплівки при БВ є механізмом вірулентності, який посилює патогенність [7]. Дослідження L. Hardy et al. (2016) [11], подібне до описаного раніше A. Swidsinski et al. (2005) [12], продемонструвало, що прикріплені *A. vaginae* та *G. vaginalis* візуалізувалися відповідно у 54 та 82% зразків із бактеріальною біоплівкою за БВ. Було виявлено, що *G. vaginalis* становить 60% або більше, а *A. vaginae* – 40% або менше бактеріального складу біоплівки. Вважається, що *G. vaginalis* діє як початковий колонізатор для створення ранніх структур біоплівки, до яких можуть приєднуватися вторинні колонізатори, зокрема *A. vaginae* [7]. Високі вагінальні концентрації *G. vaginalis* та *A. vaginae* можуть створити сприятливе середовище для інших анаеробних грамнегативних бактерій [13].

У невагітних жінок бактерії, залучені до БВ, можуть спочатку викликати цервіцит, ендометрит, сальпінгіт та інфекції сечовивідних шляхів. Після пошкодження шийки матки бактерії можуть мігрувати з нижніх у верхні статеві шляхи, досягаючи матки та фаллопієвих труб, і викликати такі хвороби, як запальні захворювання органів малого таза, інфекції і навіть рак шийки матки або трубне безпліддя. У такий спосіб БВ пов'язаний зі значно підвищеними показниками зараження вірусами простого герпесу, імунодефіциту людини, папіломавірусом і передачі патогенів, які спричиняють сифіліс, шанкроїд, гонорею, трихомоніаз і хламідіоз [1].

Показано, що жінки, у піхві яких містяться високі концентрації *G. vaginalis* та анаеробних грамнегативних бактерій, можуть мати вищі рівні прозапальних цитокінів, і, на думку авторів, це може бути причиною підвищеного ризику спонтанних передчасних пологів [2]. 10–30% вагітних із БВ народжують передчасно, а передчасні пологи часто супроводжуються перинатальною смертністю – до 70% у всьому світі [1, 14]. Під час вагітності БВ підвищує ризик пізнього викидня, внутрішньоутробної смерті плода, передчасного розриву плодових оболонок, інфікування амніотичної рідини, хоріоамніоніту, післяабортних і післяпологових інфекцій [1, 5, 7, 15–17]. Види *Atopobium*, *Prevotella* та *Streptococcus* були виявлені в більшій кількості жінок із повторним викиднем [18]. *A. vaginae* є основним компонентом складної аномальної вагінальної мікробіоти за БВ, посилюючи інфекції, які можуть спричинити передчасні пологи. Висока відносна кількість *A. vaginae* у II триместрі вагітності є прогностичною ознакою передчасних пологів [19].

Зазвичай клінічна терапія БВ передбачає використання антибіотиків із широким спектром активності проти анаеробних мікробів і найпростіших: пероральне або місцеве застосування кліндаміцину й метронідазолу та/або використання пробіотиків. Як альтернативу можна застосовувати місцеві антисептики [4].

Було описано резистентність *A. vaginae* до метронідазолу. Стандартна антибіотикотерапія часто не дає результатів, приблизний рівень рецидивів становить 50–80% через шість місяців спостереження [1, 20]. Дослідження *in vivo* з місцевим метронідазолвмісним гелем, проведене C.S. Bradshaw et al. (2006) [21], показало, що частота реци-

дивів БВ була вищою за наявності *A. vaginae* на додаток до *G. vaginalis*. Стійкість бактеріальної біоплівки, що містить переважно *G. vaginalis* і *A. vaginae*, можна вважати основною причиною неефективності лікування БВ [7].

Доступні наукові дані підтверджують, що деквалінію хлорид є одним із дієвих терапевтичних варіантів для лікування БВ, оскільки він демонструє широкий антимікробний спектр щодо відповідних вагінальних патогенів, особливо проти *G. vaginalis* і *A. vaginae*, без проблем із безпекою [7, 20, 22]. Ніфурател також є одним із найбільш ефективних терапевтичних засобів для лікування БВ, оскільки він має високу активність проти *G. vaginalis* й *A. vaginae*, не впливає на ЛБ [7, 23]. В експерименті комбінований препарат тернідазол–неоміцину сульфат–ністатин–преднізолону натрію метасульфобензоат (Тержинан®) показав високу чутливість клінічних ізолятів *G. vaginalis* й *A. vaginae* в різних розведеннях в дослідженні *in vitro* [24].

Тержинан® є одним із сучасних ефективних комбінованих топічних препаратів, який повністю відповідає стандартам виробництва GMP і вже понад 20 років застосовується в Україні [25]. Одна вагінальна таблетка препарату Тержинан® містить:

- тернідазол 200 мг (єдиний активніший представник нітроїмідазолів, розроблений спеціально для місцевого застосування, що не має системної дії, чутливість мікроорганізмів до нього досягає 97%);
- неоміцину сульфат 100 мг (65 000 МО) (аміноглікозид широкого спектра дії, має бактерицидну активність через пригнічення синтезу білків на рівні бактеріальних рибосом, активний щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, не має резорбтивного ефекту);
- ністатин 100 000 Од (полієновий протигрибковий антибіотик, пригнічує ріст грибів роду *Candida*);
- преднізолону метасульфобензоат натрію 4,7 мг, що відповідає 3,0 мг преднізолону (глюкокортикоїд, який має протизапальну, десенсибілізуювальну дію, купірує гіперемію, свербіж, біль, не всмоктується в місцевий кровотік) [26–29].

Неоміцин, тернідазол та ністатин не всмоктуються за місцевого застосування, а стійкість мікрофлори до них розвивається дуже повільно. Через різні механізми дії на мікробну клітину ці антимікробні засоби певною мірою потенціюють ефекти один одного, що дає змогу знизити вміст активних речовин у препараті, підвищивши таким чином профіль його безпеки [26, 30]. Включення до складу Тержинану® мікродоз преднізолону сприяє швидкому купіруванню запальних явищ через зменшення проникності капілярів, нормалізації мікроциркуляції, зменшення набряку.

Виробництво вагінальної таблетки Тержинан® передбачає утворення дворівневих гранул, що містять активні речовини: в основі – преднізолону натрію метасульфобензоат з подальшим напилуванням сухої суміші тернідазолу, ністатину та неоміцину. Гранули суворо калібруються і відбираються за розміром, після чого обволікаються спеціальною сумішшю (полімолекулярний компонент, розпушувач та зв'язувальна субстанція), яка

створює структуру матричної таблетки, – гранули активних речовин скріплюються сполучними «містками». У вологому середовищі ці «містки» починають поступово розчинятися [26].

Таблетка Тержинан® подовжено-плескатої форми, вкрита плівкою, тому відразу не розпадається під час контакту з вагінальним середовищем, а повільно пошарово розчиняється і завдяки формі має максимальну площу контакту зі слизовою піхви. Матрична таблетка вкрита агломератом тонких частинок магнію стеарату, розподілених по поверхні шарами, має гладку глянсову поверхню та округлі краї, ковзає після введення, завдяки чому мінімізує подразнення слизової оболонки. Плівка доволі довго забезпечує змащувальний ефект [26].

Актуальним питанням є визначення мікробіологічної ефективності лікарського засобу Тержинан® за вагінальних дисбіозів, асоційованих з *A. vaginae* в діагностично значущих концентраціях, особливо в жінок із репродуктивною недостатністю в анамнезі під час підготовки до вагітності та підтримки виношування вагітності.

**Мета дослідження:** оцінити ефективність топічної терапії комбінованим препаратом тернідазол–неоміцину сульфат–ністатин–преднізолону метасульфобензоат натрію вагінального дисбіозу, асоційованого з *A. vaginae* в діагностично значущих концентраціях у невагітних і вагітних жінок репродуктивного віку з репродуктивною недостатністю в анамнезі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилося на базі кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету з 2021 по 2023 роки, є фрагментом науково-дослідної теми «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ д/р 0117U007494), ухвалено Комісією з питань біоетики ОНМедУ (протокол № 31 від 31.05.2021 року та протокол № 2/21 від 08.11.2021 року), виконувалося з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких залучають людей. Клінічними базами дослідження були ТОВ «Клініка репродуктивної медицини "Надія Одеса"» м. Одеси, ТОВ «Профільна лікарня AIRMED» м. Одеси, КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради. Учасниці дослідження надали інформовану згоду на участь.

Спостереження охоплювало 78 жінок репродуктивного віку з вагінальним дисбіозом, асоційованим з *A. vaginae* у діагностично значущих концентраціях, з яких:

- 37 безплідних жінок групи А мали повторні невдачі імплантації;
- 41 вагітна групи Б була звилікуваним у циклах допоміжних репродуктивних технологій безпліддям.

До контрольної групи К1 увійшли 30 фертильних жінок із вагінальним нормоценозом, до контрольної групи К2 – 30 вагітних після природної концепції з вагінальним нормоценозом.

Мікробіологічне дослідження вагінальної мікробіоти в групах Б і К2 проводили на 11–13 тижнях вагітності під час взяття жінки на облік, у групі Б – після закінчення підтримки вагітності вагінальними формами мікронізованого прогестерону.

Комплексне кількісне оцінювання вагінальної анаеробної мікробіоти проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу на ампліфікаторі ДТ-96. Матеріалом для оцінки складу мікробіоти методом комплексної кількісної ПЛР слугував зскрібок епітеліальних клітин із задньобочкового склепіння піхви.

Необхідною умовою кількісного аналізу біоти урогенітального тракту є правильна техніка взяття зскрібка з поверхні відповідного біотопу. Показником правильного взяття біоматеріалу є достатня кількість геномної ДНК людини в пробі. Джерелом цієї ДНК слугують епітеліальні клітини, які потрапляють в пробу при правильній техніці взяття біоматеріалу. Величина контролю взяття мазка в проведеному дослідженні у всіх жінок становила не менше ніж  $10^5$  КУО, що було оптимальним.

У процесі проведення аналізу визначали загальну бактеріальну масу (ЗБМ), кількість ЛБ, факультативних та облигатних анаеробів, уреоплазм, грибів роду *Candida*, людських мікоплазм.

Кількісне оцінювання урогенітальної біоти можна проводити як в абсолютних, так й у відносних показниках. Вважалося, що абсолютний показник є орієнтовним, залежить від техніки взяття біоматеріалу та способу виділення ДНК. Відносний показник нормобіоти та вмісту УПМ розраховувався шляхом обчислення різниці порядків ( $Lg_{10}$ ) між ЗБМ і ЛБ, ЗБМ й УПМ. Згідно з інструкціями фірми-виробника вважалося, що кількість аеробних і анаеробних УПМ в нормі мала наступні показники: абсолютний показник  $< 10^4$  КУО, відносний показник  $< -3$  КУО.

Кількісну оцінку вмісту міко- та уреоплазм, а також дріжджеподібних грибів роду *Candida* проводили тільки за абсолютними показниками. Відповідно до рекомендацій розробника тест-систем, діагностично значущим показником кількості *Ureaplasma spp.* і *Mycoplasma hominis* вважали  $> 10^4$  КУО, дріжджеподібних грибів роду *Candida spp.*  $> 10^3$  КУО.

Відповідно до етіологічної причини дисбіоз розцінювали як аеробний (викликаний факультативними анаеробами), анаеробний (викликаний облигатними анаеробами) або змішаний – аеробно-анаеробний.

Усім обстеженим жінкам після виявлення вагінального дисбіозу, асоційованого з *A. vaginae* в діагностично значущих концентраціях, проводили лікування препаратом Тержинан® по 1 таблетці на ніч у піхву впродовж 10 днів. Оцінювався стан вагінальної мікробіоти методом ПЛР у динаміці – до та через 2 тижні після проведеного лікування.

За допомогою статистичного аналізу розраховували середнє (М) та похибку стандартного відхилення ( $\pm$  SEM). Для порівняння безперервних фонових змінних між групами вагітних використовували t-тест із двома вибірками та U-тест Манна-Вітні; для порівняння категоріальних змінних – критерій  $\chi^2$ , точний критерій Фішера.

# ФАРМАКОТЕРАПІЯ

## РЕЗУЛЬТАТИ

Середній вік обстежених жінок групи А був  $37,73 \pm 0,60$  року ( $p_{A-K1} > 0,05$ ), групи Б –  $38,39 \pm 0,49$  року ( $p_{B-K1} > 0,05$ ), групи К1 –  $38,50 \pm 0,54$  року, групи К2 –  $38,57 \pm 0,47$  року.

Мікробіота піхви в обстежених жінок із вагінальним дисбіозом, асоційованим з *A. vaginae* в діагностично значущих

концентраціях, як у невагітних, так і у вагітних, характеризувалася в половині випадків поєднанням представників факультативної і облигатної анаеробної мікрофлори в діагностично значущих кількостях, тобто наявністю аеробно-анаеробного дисбіозу, що переконливо свідчить про доцільність застосування комбінованих топічних препаратів (рис. 1 і 2).

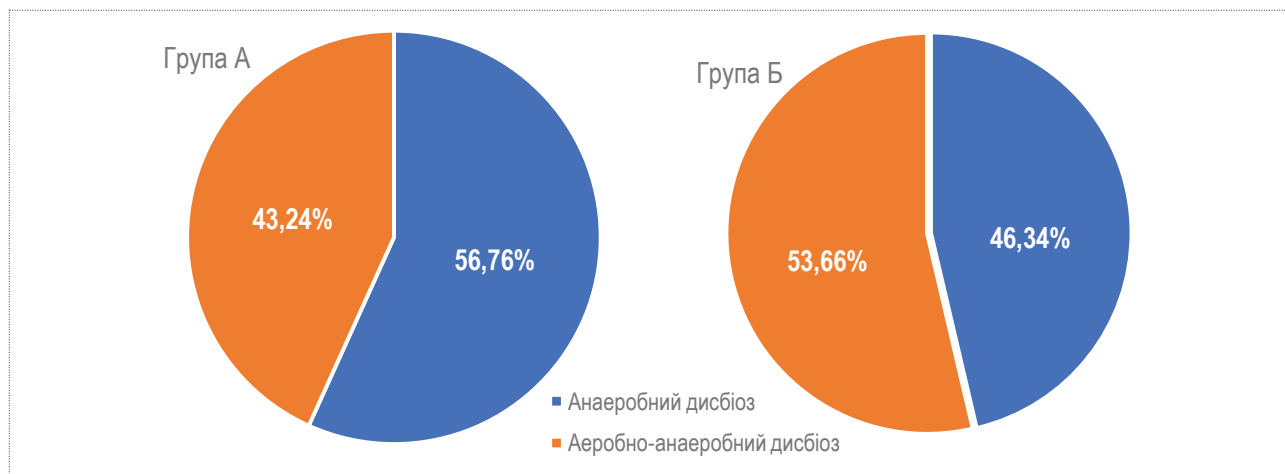


Рисунок 1. Розподіл невагітних (група А) і вагітних (група Б) жінок із вагінальним дисбіозом, асоційованим з *A. vaginae* в діагностично значущих концентраціях, залежно від етіології дисбіозу, %

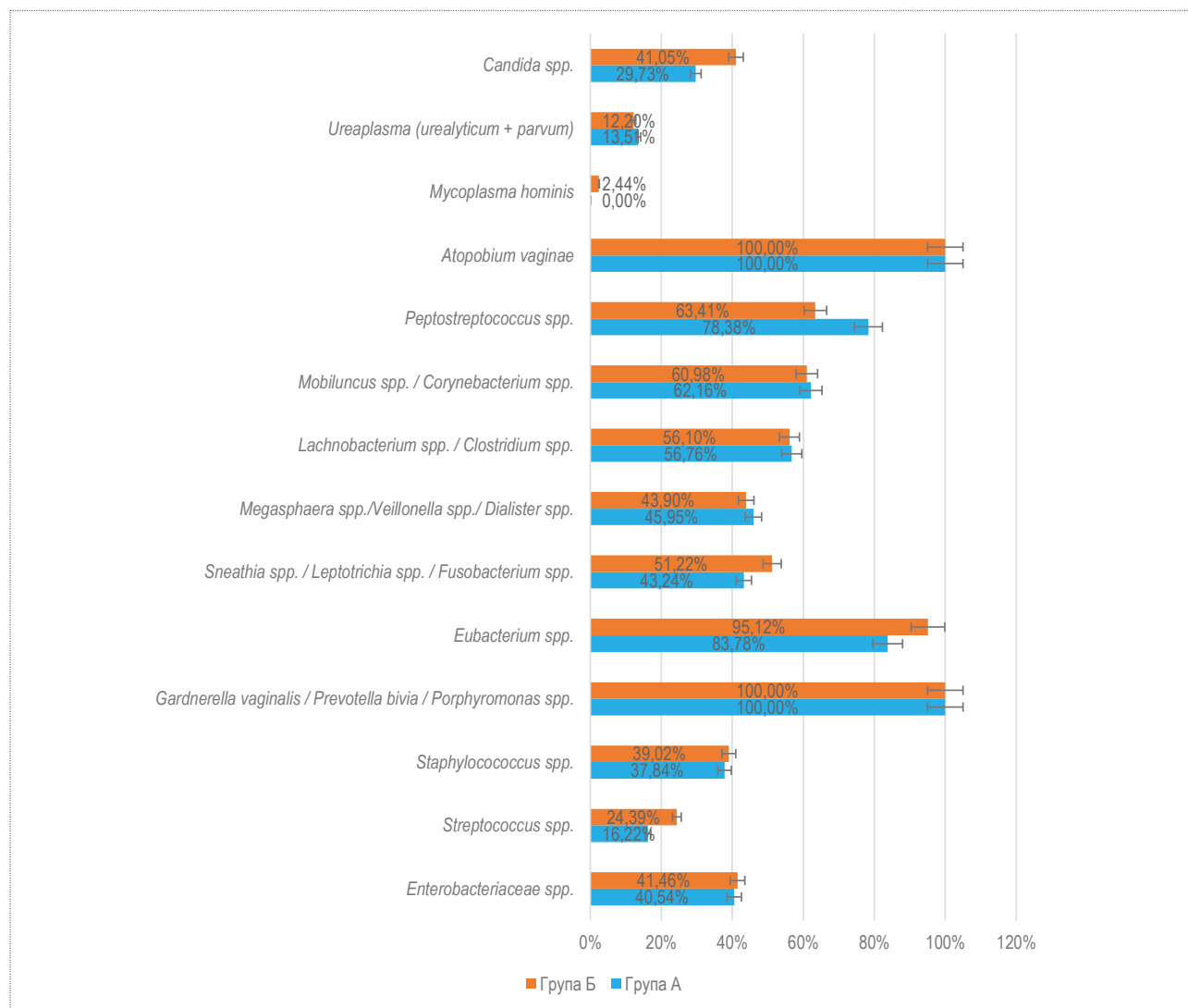


Рисунок 2. Наявність факультативних та облигатних анаеробів у вагінальній мікробіоті обстежених жінок у діагностично значущих кількостях, %

У всіх обстежених жінок до лікування у вагінальній мікробіоті спостерігалася разом з *A. vaginae* присутність *G. vaginalis*. Найчастіше серед облигатних анаеробів у групах А і Б у вагінальній мікробіоті в діагностично значущих концентраціях реєстрували представників *Eubacterium spp.* (відповідно 91,89 і 97,56%), *Peptostreptococcus spp.* (86,49 і 65,85%), *Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.* (59,46 і 56,10%), *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.* (54,05 і 48,78%) і *Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.* (43,24 і 48,78%), а серед факультативних анаеробів – представників *Enterobacterium spp.* (43,24 і 34,15 %). Гриби роду *Candida spp.* в діагностично значущих концентраціях зустрічалися в обстежених пацієнток групи А у 29,73% випадків й у вагітних групи Б – у 41,05%, *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* – відповідно в 13,51 й у 12,20 % випадків (рис. 2).

У жінок груп А і Б до проведення лікування спостерігалось підвищення ЗБМ, відносної нормобіоти ( $Lg_{10}$  ЗБМ –  $Lg_{10}$  ЛБ) і зниження абсолютного вмісту ЛБ. У 3 (8,11%) жінок групи А і 4 (9,76%) вагітних групи Б під час проведення ПЛР не були виявлені ЛБ (табл. 1).

Як видно з табл. 1, проведення запропонованого топічно-го лікування призвело до нормалізації кількості ЗБМ, підвищення абсолютної кількості ЛБ і зниження відносного показника нормобіоти до меж норми. При цьому  $Lg_{10}$  ЛБ у групі А підвищився у 1,33 раза (p < 0,01), а в групі Б – у 1,23 раза (p < 0,01). Кількість жінок із наявністю ЛБ у вагінальній мікробіоті у групах А (91,89%) і Б (90,24%) після запропонованої терапії не змінилася.

Проведене лікування обумовило зниження у вагінальній мікробіоті відсотка *Enterobacterium spp.* у жінок групи А у 3,20 раза (p < 0,01) і групи Б – у 1,75 раза (p > 0,05), *Streptococcus spp.* – відповідно в 1,67 раза (p > 0,05) і у 2,00 раза (p > 0,05), *Staphylococcus spp.* – у 7,50 раза (p < 0,01) й 7,00 раза (p < 0,01), *G. vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* – у 18,50 раза (p < 0,01) і у 20,50 раза (p < 0,01), *Eubacterium spp.* – у 11,33 раза (p < 0,01) і в 13,33 раза (p < 0,01), *Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.* – у 4,00 раза (p < 0,01) і в 3,33 раза (p < 0,01), *Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.* – у 16,00 раза (p < 0,01) і в 15,00 раза (p < 0,01),

*Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.* – у 5,00 раза (p < 0,01) і в 4,00 раза (p < 0,01), *Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.* – у 11,00 раза (p < 0,01) і в 7,33 раза (p < 0,01), *Peptostreptococcus spp.* – у 10,67 раза (p < 0,01) і в 9,00 раза (p < 0,01), *A. vaginae* – у 12,33 раза (p < 0,01) і у 20,50 раза (p < 0,01), *Candida spp.* – у 6,33 раза (p < 0,01) і в 10,00 раза (p < 0,01), *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* – у 10,00 раза (p < 0,01) і в 7,50 раза (p < 0,01). *Mycoplasma hominis* після проведеного лікування у вагінальній мікробіоті жінок досліджуваних груп не виявлялася (табл. 2).

У результаті застосування вагінальних таблеток Тержинан® середній абсолютний вміст у вагінальній мікробіоті *Enterobacterium spp.* знизився в групі А у 4,35 раза (p < 0,01) і в групі Б – у 2,37 раза (p < 0,05), *Streptococcus spp.* – відповідно у 2,42 раза (p > 0,05) і у 2,39 раза (p > 0,05), *Staphylococcus spp.* – у 10,61 раза (p < 0,01) і у 8,97 раза (p < 0,01), *G. vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* – у 47,63 раза (p < 0,01) і в 54,86 раза (p < 0,01), *Eubacterium spp.* – у 42,11 раза (p < 0,01) і в 44,35 раза, *Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.* – у 10,58 раза (p < 0,01) і в 6,66 раза, *Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.* – у 64,34 (p < 0,01) і в 70,64 раза (p < 0,01), *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.* – у 13,17 раза (p < 0,01) і в 13,22 раза (p < 0,01), *Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.* – у 42,74 раза (p < 0,01) і у 21,97 раза (p < 0,01), *Peptostreptococcus spp.* – у 22,54 раза (p < 0,01) і у 21,10 раза (p < 0,01), *A. vaginae* – у 24,79 раза (p < 0,01) і в 45,87 раза (p < 0,01), *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* – у 13,13 раза (p < 0,01) і в 14,43 раза (p < 0,01), *Candida spp.* – у 9,59 раза (p < 0,01) і в 14,16 раза (p < 0,01) (табл. 3).

Застосування вагінальних таблеток Тержинан® зумовило відсутність у вагінальній мікробіоті досліджуваних факультативних і облигатних анаеробів, *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* та грибів роду *Candida spp.* в діагностично значущих концентраціях у жінок пролікованих груп. Середній відносний вміст жодного з досліджуваних УПМ після лікування не перевищував -3 КУО (табл. 4).

Жодна з пролікованих пацієнток не відмовилася від призначеного лікування під час терапії і не мала побічних ефектів від застосування призначеного препарату.

Таблиця 1. Динаміка ЗБМ та нормобіоти піхви обстежених жінок після лікування

Показник	Час обстеження	Група А (n = 37)	Група Б (n = 41)	Група К1 (n = 30)	Група К2 (n = 30)
$Lg_{10}$ ЗБМ, М ± SEM	до	6,82 ± 0,10 <sup>К1</sup>	6,99 ± 0,12 <sup>К2</sup>	6,28 ± 0,12	6,17 ± 0,14
	після	6,46 ± 0,07 <sup>Д</sup>	6,44 ± 0,09 <sup>Д</sup>		
Кількість жінок з ЛБ, n (%)	до	34 (91,89)	37 (90,24)	30 (100)	30 (100)
	після	37 (100)	41 (100)		
$Lg_{10}$ ЛБ, М ± SEM	до	4,52 ± 0,32 <sup>К1</sup>	4,89 ± 0,28 <sup>К2</sup>	6,28 ± 0,12	6,17 ± 0,14
	після	6,01 ± 0,25 <sup>Д</sup>	5,97 ± 0,32 <sup>Д</sup>		
$Lg_{10}$ ЗБМ – $Lg_{10}$ ЛБ, М ± SEM	до	2,30 ± 0,29 <sup>К1</sup>	2,11 ± 0,29 <sup>К2</sup>	-0,06 ± 0,09	-0,17 ± 0,09
	після	0,11 ± 0,06 <sup>Д</sup>	0,31 ± 0,08 <sup>Д</sup>		

К1, К2 – різниця статистично вірогідна з показниками груп К1, К2 (p < 0,05);

Д – різниця статистично вірогідна з показником до лікування (p < 0,05);

до, після – час проведення обстеження до та після лікування.

Таблиця 2. Динаміка питомої ваги УПМ у вагінальній мікробіоті обстежених жінок, п (%)

Показник	Час обстеження	Група А (n = 37)	Група Б (n = 41)	Група К1 (n = 30)	Група К2 (n = 30)
<i>Enterobacterium spp.</i>	до	16(43,24) <sup>к1</sup>	14(34,15) <sup>к2</sup>	3(10,00)	4(13,33)
	після	5(13,51) <sup>д</sup>	8(19,51)		
<i>Streptococcus spp.</i>	до	5(13,51)	6(14,63)	2(6,67)	3(10,00)
	після	3(8,11)	3(7,32)		
<i>Staphylococcus spp.</i>	до	15(40,54) <sup>к1</sup>	14(34,15) <sup>к2</sup>	2(6,67)	0(0,00)
	після	2(5,41) <sup>д</sup>	2(4,88) <sup>д</sup>		
<i>G. vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	до	37(100) <sup>к1</sup>	41(100) <sup>к2</sup>	2(6,67)	3(10,00)
	після	2(5,41) <sup>д</sup>	2(4,88) <sup>д</sup>		
<i>Eubacterium spp.</i>	до	34(91,89) <sup>к1</sup>	40(97,56) <sup>к2</sup>	3(10,00)	2(6,67)
	після	3(8,11) <sup>д</sup>	3(7,32) <sup>д</sup>		
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	до	16(43,24) <sup>к1</sup>	20(48,78) <sup>к2</sup>	3(10,00)	2(6,67)
	після	4(10,81) <sup>д</sup>	6(14,63) <sup>д</sup>		
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	до	16(43,24) <sup>к1</sup>	15(36,59) <sup>к2</sup>	1(3,33)	0(0,00)
	після	1(2,70) <sup>д</sup>	1(2,44) <sup>д</sup>		
<i>Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.</i>	до	20(54,05) <sup>к1</sup>	20(48,78) <sup>к2</sup>	2(6,67)	0(0,00)
	після	4(10,81) <sup>д</sup>	5(12,20) <sup>д</sup>		
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	до	22(59,46) <sup>к1</sup>	23(56,10) <sup>к2</sup>	2(6,67)	1(3,33)
	після	2(5,41) <sup>д</sup>	3(7,32) <sup>д</sup>		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	до	32(86,49) <sup>к1</sup>	27(65,85) <sup>к2</sup>	5(16,67)	1(3,33)
	після	3(8,11) <sup>д</sup>	3(7,32) <sup>д</sup>		
<i>A. vaginae</i>	до	37(100) <sup>к1</sup>	41(100) <sup>к2</sup>	2(6,67)	1(3,33)
	після	3(8,11) <sup>д</sup>	2(4,88) <sup>д</sup>		
<i>Mycoplasma hominis</i>	до	6(16,22)	9(21,95) <sup>к2</sup>	1(3,33)	0(0,00)
	після	0(0,00) <sup>д</sup>	0(0,00) <sup>д</sup>		
<i>Ureaplasma (urealiticum + parvum)</i>	до	10(27,03) <sup>к1</sup>	15(36,59) <sup>к2</sup>	2(6,67)	3(10,00)
	після	1(2,70) <sup>д</sup>	2(4,88) <sup>д</sup>		
<i>Candida spp.</i>	до	19(51,35) <sup>к1</sup>	20(48,78) <sup>к2</sup>	1(3,33)	2(6,67)
	після	3(8,11) <sup>д</sup>	2(4,88) <sup>д</sup>		

<sup>к1, к2</sup> – різниця статистично вірогідна з показниками груп К1, К2 (p < 0,05);

<sup>д</sup> – різниця статистично вірогідна з показником до лікування (p < 0,05);

до, після – час проведення обстеження до та після лікування.

## ОБГОВОРЕННЯ

Протягом останніх 20 років декілька досліджень та оглядів демонструють переваги застосування вагінальних таблеток Тержинан® у широкій акушерсько-гінекологічній практиці в терапії бактеріальних і кандидозних вагінітів, вагінітів, викликаних змішаною інфекцією, та генітального трихомоніаза для відновлення репродуктивного здоров'я жінки [24–26, 31–35].

Перевагами проведеного дослідження *in vivo* є те, що воно показало ефективність застосування топічного комбінованого препарату Тержинан® для відновлення вагінального здоров'я у невагітних та вагітних жінок із репродуктивною недостатністю в анамнезі та з вагінальним дисбіозом, асоційованим із наявністю *A. vaginae* в діагностично значущих

концентраціях. Результати нашого дослідження збігаються з результатами дослідження *in vitro*, яке вивчало чутливість 516 штамів мікроорганізмів, виділених зі статевого тракту жінок репродуктивного віку, до комбінованого вагінального препарату, 1 таблетка якого містить тернідазол 200 мг, неомицину сульфат 100 мг, ністатин 100 000 МО, преднізолону натрію метасульфобензоат 4,7 мг, що відповідає 3,0 мг преднізолону, у різних розведеннях. За даними авторів, усі 100% клінічних ізолятів *G. vaginalis* й *A. vaginae*, незалежно від ступеня розведення, були чутливими до цього комбінованого препарату [24].

Проведене дослідження показало високу частоту наявності ко-патогенів, мікст-інфекції під час виявлення *A. vaginae* в діагностично значущих концентраціях у піхві

Таблиця 3. Динаміка абсолютного вмісту мікроорганізмів у вагінальній мікробіоті обстежених жінок, М ± SEM, КУО/мл

Показник	Час обстеження	Група А (n = 37)	Група Б (n = 41)	Група К1 (n = 30)	Група К2 (n = 30)
<i>Enterobacterium spp.</i>	до	1,77 ± 0,39 <sup>к1</sup>	1,79 ± 0,43 <sup>к2</sup>	0,28 ± 0,16	0,53 ± 0,27
	після	0,41 ± 0,18 <sup>д</sup>	0,76 ± 0,28 <sup>д</sup>		
<i>Streptococcus spp.</i>	до	0,33 ± 0,15	0,61 ± 0,23	0,08 ± 0,06	0,32 ± 0,18
	після	0,14 ± 0,09	0,25 ± 0,15		
<i>Staphylococcus spp.</i>	до	1,26 ± 0,28 <sup>к1</sup>	1,42 ± 0,33 <sup>к2</sup>	0,12 ± 0,08	0,00 ± 0,00
	після	0,12 ± 0,08 <sup>д</sup>	0,16 ± 0,11 <sup>д</sup>		
<i>G. vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	до	5,66 ± 0,17 <sup>к1</sup>	5,89 ± 0,19 <sup>к2</sup>	0,17 ± 0,12	0,29 ± 0,16
	після	0,12 ± 0,08 <sup>д</sup>	0,11 ± 0,08 <sup>д</sup>		
<i>Eubacterium spp.</i>	до	4,36 ± 0,28 <sup>к1</sup>	4,85 ± 0,21 <sup>к2</sup>	0,19 ± 0,12	0,22 ± 0,16
	після	0,10 ± 0,06 <sup>д</sup>	0,11 ± 0,07 <sup>д</sup>		
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	до	1,88 ± 0,41 <sup>к1</sup>	2,26 ± 0,39 <sup>к2</sup>	0,25 ± 0,14	0,18 ± 0,13
	після	0,18 ± 0,09 <sup>д</sup>	0,34 ± 0,14 <sup>д</sup>		
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	до	2,36 ± 0,47 <sup>к1</sup>	2,15 ± 0,46 <sup>к2</sup>	0,08 ± 0,08	0,00 ± 0,00
	після	0,04 ± 0,04 <sup>д</sup>	0,03 ± 0,03 <sup>д</sup>		
<i>Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.</i>	до	2,34 ± 0,42 <sup>к1</sup>	2,50 ± 0,44 <sup>к2</sup>	0,11 ± 0,08	0,00 ± 0,00
	після	0,18 ± 0,09 <sup>д</sup>	0,19 ± 0,11		
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	до	3,05 ± 0,43 <sup>к1</sup>	2,93 ± 0,44 <sup>к2</sup>	0,11 ± 0,08	0,11 ± 0,11
	після	0,07 ± 0,05 <sup>д</sup>	0,13 ± 0,08 <sup>д</sup>		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	до	3,43 ± 0,27 <sup>к1</sup>	2,99 ± 0,36 <sup>к2</sup>	0,35 ± 0,15	0,10 ± 0,10
	після	0,15 ± 0,09 <sup>д</sup>	0,14 ± 0,08 <sup>д</sup>		
<i>A. vaginae</i>	до	5,10 ± 0,10 <sup>к1</sup>	5,26 ± 0,13 <sup>к2</sup>	0,12 ± 0,09	0,04 ± 0,04
	після	0,21 ± 0,13 <sup>д</sup>	0,11 ± 0,08 <sup>д</sup>		
<i>Mycoplasma hominis</i>	до	0,47 ± 0,18	0,65 ± 0,21	0,07 ± 0,07	0,00 ± 0,00
	після	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00		
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	до	1,06 ± 0,32 <sup>к1</sup>	1,20 ± 0,28 <sup>к2</sup>	0,13 ± 0,10	0,28 ± 0,16
	після	0,08 ± 0,08 <sup>д</sup>	0,08 ± 0,06 <sup>д</sup>		
<i>Candida spp.</i>	до	1,57 ± 0,26 <sup>к1</sup>	1,73 ± 0,29 <sup>к2</sup>	0,08 ± 0,08	0,15 ± 0,10
	після	0,16 ± 0,10 <sup>д</sup>	0,12 ± 0,09 <sup>д</sup>		

<sup>к1, к2</sup> — різниця статистично вірогідна з показниками груп К1, К2 (p < 0,05);  
<sup>д</sup> — різниця статистично вірогідна з показником до лікування (p < 0,05);  
до, після — час проведення обстеження до та після лікування.

невагітних та вагітних жінок. Тому застосування комбінованої місцевої терапії мало низку переваг, а саме: досягнення терапевтичного ефекту за наявності ко-патогенів, мікст-інфекції через розширення спектра дії в комбінації і створення високої ефективної топічної концентрації саме в осередку дисбіозу.

Важливою перевагою проведеного лікування була безпечність використаного препарату. Особливості хімічної структури та резорбтивні властивості метронідазолу, орнідазолу, їхньої здатності проникати через гістогематичні бар'єри та адсорбції цих активних речовин після місцевого застосування зазвичай обмежують призначення препаратів, до складу яких входять зазначені субстанції [27].

Переважна більшість 5-нітроімідазолів протипоказана під час вагітності. Проте 5-нітроімідазол тернідазол, який входить до складу Тержинану®, розроблений спеціально для місцевого застосування, не всмоктується і, зберігаючи всі позитивні властивості та активність 5-нітроімідазолів, не має протипоказань до використання під час вагітності та лактації через відсутність системної дії за місцевого застосування [26].

Проведене дослідження підтвердило важливу особливість застосованого комбінованого препарату – збереження та відновлення лактофлори після лікування, що підтверджують раніше отримані дані [7, 25, 31]. Це дозволяє застосовувати препарат навіть без призначення пробіотиків.

Таблиця 4. Динаміка відносного вмісту мікроорганізмів у вагінальній мікробіоті обстежених жінок ( $M \pm SEM$ ), КУО/мл

Показник	Час обстеження	Група А (n = 37)	Група Б (n = 41)	Група К1 (n = 30)	Група К2 (n = 30)
<i>Enterobacterium spp.</i>	до	-2,75 ± 0,50 <sup>К1</sup>	-3,06 ± 0,48 <sup>К2</sup>	-6,06 ± 0,17	-5,82 ± 0,27
	після	-5,61 ± 0,28 <sup>Д</sup>	-5,22 ± 0,38 <sup>Д</sup>		
<i>Streptococcus spp.</i>	до	-4,20 ± 0,33 <sup>К1</sup>	-4,24 ± 0,36 <sup>К2</sup>	-6,26 ± 0,18	-6,02 ± 0,27
	після	-5,88 ± 0,26 <sup>Д</sup>	-5,72 ± 0,35 <sup>Д</sup>		
<i>Staphylococcus spp.</i>	до	-3,26 ± 0,44 <sup>К1</sup>	-3,43 ± 0,43 <sup>К2</sup>	-6,22 ± 0,19	-6,35 ± 0,17
	після	-5,89 ± 0,26 <sup>Д</sup>	-5,81 ± 0,37 <sup>Д</sup>		
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	до	1,14 ± 0,37 <sup>К1</sup>	1,04 ± 0,33 <sup>К2</sup>	-6,17 ± 0,21	-6,06 ± 0,22
	після	-5,89 ± 0,26 <sup>Д</sup>	-5,86 ± 0,34 <sup>Д</sup>		
<i>Eubacterium spp.</i>	до	-0,16 ± 0,49 <sup>К1</sup>	0,00 ± 0,38 <sup>К2</sup>	-6,15 ± 0,18	-6,12 ± 0,19
	після	-5,91 ± 0,25 <sup>Д</sup>	-5,86 ± 0,32 <sup>Д</sup>		
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	до	-2,64 ± 0,53 <sup>К1</sup>	-2,59 ± 0,50 <sup>К2</sup>	-6,09 ± 0,22	-6,17 ± 0,19
	після	-5,84 ± 0,26 <sup>Д</sup>	-5,63 ± 0,34 <sup>Д</sup>		
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veilonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	до	-2,16 ± 0,64 <sup>К1</sup>	-2,70 ± 0,54 <sup>К2</sup>	-6,26 ± 0,19	-6,35 ± 0,17
	після	-5,98 ± 0,25 <sup>Д</sup>	-5,94 ± 0,32 <sup>Д</sup>		
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	до	-2,19 ± 0,59 <sup>К1</sup>	-2,35 ± 0,51 <sup>К2</sup>	-6,23 ± 0,18	-6,35 ± 0,17
	після	-5,84 ± 0,26 <sup>Д</sup>	-5,78 ± 0,33 <sup>Д</sup>		
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	до	-1,47 ± 0,53 <sup>К1</sup>	-1,92 ± 0,54 <sup>К2</sup>	-6,23 ± 0,17	-6,24 ± 0,17
	після	-5,94 ± 0,25 <sup>Д</sup>	-5,84 ± 0,32 <sup>Д</sup>		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	до	-1,10 ± 0,48 <sup>К1</sup>	-1,86 ± 0,52 <sup>К2</sup>	-5,99 ± 0,22	-6,24 ± 0,18
	після	-5,86 ± 0,26 <sup>Д</sup>	-5,83 ± 0,32 <sup>Д</sup>		
<i>A. vaginae</i>	до	0,57 ± 0,36 <sup>К1</sup>	0,41 ± 0,30 <sup>К2</sup>	-6,22 ± 0,14	6,31 ± 0,187
	після	-5,81 ± 0,27 <sup>Д</sup>	-5,86 ± 0,33 <sup>Д</sup>		

<sup>К1, К2</sup> – різниця статистично вірогідна з показниками груп К1, К2 ( $p < 0,05$ );

<sup>Д</sup> – різниця статистично вірогідна з показником до лікування ( $p < 0,05$ );

до, після – час проведення обстеження до та після лікування.

Недоліком проведеного дослідження слід вважати невеликий розмір вибірки, що зумовлює потребу подальших клінічних досліджень.

## ВИСНОВКИ

Наявність *A. vaginae* в діагностично значущих концентраціях у вагінальній мікробіоті здебільшого супроводжується наявністю *G. vaginalis* та інших ко-патогенів, мікст-інфекції, кожна друга жінка має аеробно-анаеробний дисбіоз, що робить доцільним використання комбінованих топічних препаратів.

Комбінований вагінальний препарат тернідазол–неоміцина сульфат–ністатин–преднізолон є високоєфективним,

безпечним і комплаєнтним засобом для відновлення вагінального здоров'я в невагітних та вагітних жінок із репродуктивною недостатністю в анамнезі та з вагінальним дисбіозом, асоційованим із наявністю *A. vaginae* в діагностично значущих концентраціях.

## Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.



# EFFECTIVENESS OF THE COMBINED DRUG TERNIDAZOLE–NEOMYCIN SULFATE–NYSTATIN–PREDNISOLONE IN TOPICAL THERAPY OF VAGINAL DYSBIOSIS ASSOCIATED WITH *ATOPOBIUM VAGINAE* IN NON-PREGNANT AND PREGNANT WOMEN WITH REPRODUCTIVE FAILURE

## INTRODUCTION

The vaginal microbial community is complex and dynamic, consisting of a group of bacteria typically characterized by a high abundance of lactobacilli (LB) that evolves throughout a woman's lifetime, depending on age, ethnicity, sex hormone levels, sexual practices, pregnancy, and environment. Vaginal microbiota plays a crucial role in the health of women (infectious processes, reproductive sphere), as well as the health of their fetuses [1].

Bacterial vaginosis (BV) is characterized by an excessive number of bacteria, especially Gardnerella species, a high microbial diversity of anaerobic and facultatively anaerobic bacterial species, as well as the displacement of potentially protective LB in the vaginal fluid [1–4]. *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* and *Prevotella bivia* are vaginal pathogens that are detected in the early stages of BV [5].

Aerobic vaginitis (AV) is characterized by dysbiosis of the vagina with mainly aerobic microflora, intestinal bacteria, and different levels of inflammation in the vaginal mucosa and a violation of the maturation of the vaginal epithelium. The presence of leukocytes and immature parabasal epithelial cells is noted during the microscopy of vaginal secretions in patients with AV. AV has a common feature with BV: the death of LB, the presence of significant leukocytes with a putrid smell, and an increase in pH. Obligate anaerobic commensals are mainly found in the vagina during BV. And with aerobic vaginitis, facultative anaerobes are most often found, such as representatives of *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* [6].

Aerobic-anaerobic dysbiosis is manifested by the combination of diagnostically significant amounts of opportunistic microorganisms, characteristic of BV and AV, and occurs in 50–60% of women with vaginal dysbiosis.

*A. vaginae* is an important component of the complex abnormal obligate anaerobic vaginal microflora in BV. Despite the fact that *A. vaginae*, like *G. vaginalis*, was also found in normal flora (from 8 to 25%), it is much more common in patients with BV, according to various researchers,

from 50 to 96% *A. vaginae* has been shown to play an important role in the pathophysiology of BV and is considered to be at least a partial cause of the known negative consequences [5, 7].

The name "Atopobium", which means "strange living creature" in Greek, was proposed in 1992 to reclassify three species of bacteria previously named *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus rimaie*, and *Streptococcus parvulus* [8]. The genus *Atopobium* belongs to the *Corynebacteriaceae* family, and it is possible to distinguish *Atopobium minutum*, *Atopobium rimaie*, *Atopobium parvulum* and the later described *Atopobium deltae* and *Atopobium fossor* [8]. In 1999, Jovita M. Rodriguez et al. (1999) [9] first described *A. vaginae* isolated from the vagina of a healthy woman. These are Gram-positive, elliptical or rod-shaped cocci, motile and non-spore-forming organisms that occur singly, in pairs, in clumps or in short chains. They produce a large amount of lactic acid along with acetic and formic acids and are strict anaerobes [9]. *A. vaginae* produces enzymes and metabolites that can disrupt the delicate balance of the vaginal ecosystem and contribute to symptoms associated with BV, leukorrhea, high pH, and the presence of key cells. The presence of *A. vaginae* is associated with biofilm formation, which contributes to resistance to metronidazole and recurrence of infection [10].

The presence of a highly structured polymicrobial biofilm on the vaginal epithelium is a distinctive feature of BV, probably initiated by obligate anaerobes of the genus *Gardnerella*, which then becomes the basis for the attachment of other species [2]. *A. vaginae* is one of the species frequently found in biofilms mediated by *G. vaginalis* [5]. Interestingly, *A. vaginae* is very rare without the presence of *G. vaginalis* [2]. Biofilm formation in BV is a virulence mechanism that increases pathogenicity [7]. Research by L. Hardy et al. (2016) [11], similar to the previously described A. Swidsinski et al. (2005) [12], demonstrated that attached *A. vaginae* and *G. vaginalis* were visualized, respectively, in 54% and 82% of samples with bacterial biofilm in BV. *G. vaginalis* was found to account for 60% or

**O.M. NOSENKO**

MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department, Odesa National Medical University, Odesa  
ORCID: 0000-0002-7089-2476

**F.O. KHANCHA**

PhD, obstetrician gynecologist, LLC "Clinic of Reproductive Medicine "Nadia Odesa", Odesa  
ORCID: 0000-0001-6383-7885

**R.Y. DEMYDCHIK**

graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University, Odesa  
ORCID 0009-0004-2385-8664

Contacts:

Nosenko Olena Nikolaevna  
ONMedU, Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Perinatal Care, Municipal Non-Profit Enterprise «City Hospital No. 10» of the Odesa City Council  
65080, Odesa, Str. Cosmonauts, 11/13  
Phone: +38 (050) 638-38-28  
Email: nosenko.olen@gmail.com

more and *A. vaginae* for 40% or less of the bacterial composition of the biofilm. *G. vaginalis* is believed to act as an initial colonizer to establish early biofilm structures, which can be joined by secondary colonizers such as *A. vaginae* [7]. High vaginal concentrations of *G. vaginalis* and *A. vaginae* can create a favorable environment for other anaerobic gram-negative bacteria [13].

In non-pregnant women, the bacteria involved in BV may initially cause cervicitis, endometritis, salpingitis, and urinary tract infections. After damage to the cervix, bacteria can migrate from the lower to the upper genital tract, reaching the uterus and fallopian tubes and causing diseases such as pelvic inflammatory disease, infections, and even cervical cancer or tubal infertility. Similarly, BV is associated with significantly increased rates of genital infection herpes simplex virus, human immunodeficiency virus, papillomavirus, and the transmission of pathogens that cause syphilis, chancroid, gonorrhea, trichomoniasis, and chlamydia [1].

It has been shown that women whose vaginas contain high concentrations of *G. vaginalis* and anaerobic gram-negative bacteria may have higher levels of pro-inflammatory cytokines, and according to the authors, this may be the reason for the increased risk of spontaneous preterm birth [2]. 10–30% of pregnant women with BV give birth prematurely, and premature birth is often accompanied by perinatal mortality – up to 70% worldwide [1, 14]. During pregnancy, BV increases the risk of late miscarriage, intrauterine fetal death, premature rupture of membranes, infection of amniotic fluid, chorioamnionitis, postabortion and postpartum infections [1, 5, 7, 15–17]. *Atopobium*, *Prevotella* and *Streptococcus* species were found in a higher number of women with recurrent miscarriage [18]. *A. vaginae* is a major component of the complex abnormal vaginal microbiota in BV, exacerbating infections that can cause preterm birth. A high relative number of *A. vaginae* in the II trimester of pregnancy is a prognostic sign of premature birth [19].

As a rule, clinical therapy of BV includes the use of antibiotics with broad activity against anaerobic microbes and protozoa: oral or local use of clindamycin and metronidazole and/or the use of probiotics. As an alternative, you can use local antiseptics [4].

Resistance of *A. vaginae* to metronidazole has been described. Standard antibiotic therapy often fails, with an estimated recurrence rate of 50–80% after six months of follow-up [1, 20]. An *in vivo* study with a topical metronidazole-containing gel by C.S. Bradshaw et al. (2006) [21], showed that the recurrence rate of BV was higher in the presence of *A. vaginae* in addition to *G. vaginalis*. The persistence of the bacterial biofilm, which contains mainly *G. vaginalis* and *A. vaginae*, can be considered the main reason for the ineffectiveness of BV treatment [7].

Available scientific evidence supports that dequalinium chloride is one of the effective therapeutic options for the treatment of BV, as it exhibits a broad antimicrobial spectrum against relevant vaginal pathogens, especially against *G. vaginalis* and *A. vaginae*, without safety concerns [7, 20, 22]. Nifuratel is also one of the most effective therapeutic agents for the treatment of BV, as it has high activity against *G. vaginalis* and *A. vaginae*, and does not affect LB [7, 23]. In an experiment, the combined drug ternidazole–neomycin sulfate–nystatin–prednisolone sodium metasulfobenzoate (Terzhinan®) showed high sensitivity

of clinical isolates of *G. vaginalis* and *A. vaginae* in different dilutions in an *in vitro* study [24].

Terzhinan® is one of the modern effective combined topical preparations that fully meets GMP production standards and has been used in Ukraine for over 20 years [25]. One vaginal tablet of Terzhinan® contains:

- ternidazole 200 mg (the only more active representative of nitroimidazoles, developed specifically for local use, which does not have a systemic effect, the sensitivity of microorganisms to it reaches 97%;
- neomycin sulfate 100 mg (65,000 IU) (a broad-spectrum aminoglycoside, has bactericidal activity due to inhibition of protein synthesis at the level of bacterial ribosomes, is active against gram-positive and gram-negative bacteria, does not have a resorptive effect);
- nystatin 100,000 units (polyene antifungal antibiotic, suppresses the growth of *Candida* fungi);
- prednisolone sodium metasulfobenzoate 4.7 mg, which corresponds to 3.0 mg of prednisolone (a glucocorticoid that has an anti-inflammatory, desensitizing effect, reduces hyperemia, itching, pain, is not absorbed into the local bloodstream) [26–29].

Neomycin, ternidazole, and nystatin are not absorbed when applied topically, and microflora resistance to them develops very slowly. Due to different mechanisms of action on the microbial cell, these antimicrobials to some extent potentiate each other's effects, which make it possible to reduce the content of active substances in the drug, thereby increasing its safety profile [26, 30]. The inclusion of microdoses of prednisolone in the composition of Terzhinan® contributes to the rapid reduction of inflammatory phenomena by reducing the permeability of capillaries, normalizing microcirculation, and reducing edema.

The production of Terzhinan® vaginal tablets is based on the formation of two-level granules containing active substances: in the base – prednisolone sodium metasulfobenzoate with subsequent spraying of a dry mixture of ternidazole, nystatin and neomycin. Granules are strictly calibrated and selected by size, after which they are coated with a special mixture (polymolecular component, disintegrant and binding substance), which creates the structure of a matrix tablet – granules of active substances are held together by connecting “bridges”. In a humid environment, these “bridges” begin to gradually dissolve [26].

The Terzhinan® tablet of an elongated flat shape is covered with a film, so it does not immediately disintegrate upon contact with the scales in a medium, and slowly dissolves layer by layer and, thanks to its shape, has the maximum area of contact with the vaginal mucosa. The matrix tablet is covered with an agglomerate of fine particles of magnesium stearate, distributed over the surface in layers, has a smooth glossy surface and rounded edges, slides after administration, as a result of which the irritation of the mucous membrane is minimized. The film provides a lubricating effect for a long time [26].

An urgent issue is the determination of the microbiological effectiveness of the drug Terzhinan® in vaginal dysbioses associated with *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations, especially in women with a history of reproductive failure in preparation for pregnancy and during the maintenance of pregnancy.

**Objective of the study:** to evaluate the effectiveness of topical therapy with the combined drug ternidazole–neomycin sulfate–nystatin–prednisolone sodium metasulfobenzoate of vaginal dysbiosis associated with *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations in non-pregnant and pregnant women of reproductive age with a history of reproductive failure.

## MATERIALS AND METHODS

The study was conducted on the basis of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Odesa National Medical University from 2021 to 2023. It is a fragment of the research topic “Improving methods of prevention, diagnosis and treatment of diseases of the female reproductive system using the latest medical and molecular genetic technologies” (No. 0117U007494), approved by the Commission on Bioethics of the ONMedu (Protocol No. 31 dated 31.05.2021 and Protocol No. 2/21 dated 08.11.2021), was carried out in compliance with the principles of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) regarding research involving people. The clinical bases of the study were LLC “Clinic of Reproductive Medicine “Nadia Odesa” in Odesa, LLC “Profile Hospital AIRMED” in Odesa, KNP “Maternity House No. 7” of Odesa City Council. The participants of the study provided informed consent.

78 women of reproductive age with vaginal dysbiosis associated with *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations were under observation, of which:

- 37 infertile women of group A had repeated implantation failures;
- 41 pregnant women of group B had infertility treated in cycles of assisted reproductive technologies.

Control group K1 included 30 fertile women with vaginal normocenosis, control group K2 included 30 pregnant women after natural conception with vaginal normocenosis.

Microbiological research of vaginal microbiota in groups B and K2 was performed at 11–13 weeks of pregnancy when the woman was registered, in group B – after the end of pregnancy support with vaginal forms of micronized progesterone.

Comprehensive quantitative assessment of vaginal anaerobic microbiota was performed using real-time polymerase chain reaction (PCR) on a DT-96 amplifier. A scraping of epithelial cells from the posterior vault of the vagina served as material for assessing the composition of the microbiota by the complex quantitative PCR.

A necessary condition for the quantitative analysis of biota of the urogenital tract is the correct technique of taking a scraping from the surface of the corresponding biotope. An indicator of the correct collection of biomaterial is a sufficient amount of human genomic DNA in the sample. Epithelial cells are the source of this DNA, which are included in the sample with the correct technique of taking biomaterial. The amount of smear control in the conducted study in all women was at least  $10^5$  CFU, which was optimal.

During the analysis, the total bacterial mass (TBM), the number of LB, facultative and obligate anaerobes, ureaplasmas, *Candida* fungi, and human mycoplasmas were determined.

Quantitative assessment of urogenital biota can be carried out both in absolute and relative terms. It was believed that the

absolute indicator is indicative and depends on the technique of taking biomaterial and the method of DNA extraction. The relative index of normobiota and UPM content was calculated by calculating the difference of orders ( $Lg_{10}$ ) between TBM and LB, TBM and opportunistic microorganisms. According to the manufacturer’s instructions, it was considered that the number of aerobic and anaerobic opportunistic microorganisms normally had the following indicators: absolute indicator  $< 10^4$  CFU, relative indicator  $< -3$  CFU.

Quantitative assessment of the content of mycoplasmas and ureaplasmas, as well as yeast-like *Candida* fungi, was carried out only in absolute terms. According to the recommendations of the developer of test systems, for a diagnostically significant indicator of the number of *Ureaplasma spp.* and *Mycoplasma hominis* were considered  $> 10^4$  CFU, yeast-like fungi of the *Candida spp.*  $> 10^3$  CFU.

According to the etiological cause, dysbiosis was considered as aerobic (caused by facultative anaerobes), anaerobic (caused by obligate anaerobes) or mixed – aerobic-anaerobic.

After detection of vaginal dysbiosis associated with *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations, all examined women were treated with Terzhinan® 1 tablet per night in the vagina for 10 days. The condition of the vaginal microbiota was evaluated by the PCR method in dynamics – before and 2 weeks after the treatment.

In the statistical analysis, the mean (M) and error of the standard deviation ( $\pm$  SEM) were calculated. Two-sample t-test and Mann-Whitney U-test were used to compare continuous background variables between groups of pregnant women; for comparison of categorical variables –  $\chi^2$  test, Fisher’s exact test.

## RESULTS

The average age of the examined women of group A was  $37.73 \pm 0.60$  years ( $p_{A-K1} > 0.05$ ), group B –  $38.39 \pm 0.49$  years ( $p_{A-K1} > 0.05$ ), group K1 –  $38.50 \pm 0.54$  years, group K2 –  $38.57 \pm 0.47$  years.

The microbiota of the vagina in examined women with vaginal dysbiosis associated with *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations, both in non-pregnant and pregnant women, was characterized in half of the cases by a combination of representatives of facultative and obligate anaerobic microflora in diagnostically significant quantities, that is, the presence of aerobic-anaerobic dysbiosis, which convincingly indicates the expediency of using combined topical preparations (Figs. 1 and 2).

*G. vaginalis* was observed together with *A. vaginae* in the vaginal microbiota of all examined women before treatment. Most often, among obligate anaerobes in groups A and B, representatives of *Eubacterium spp.* were recorded in the vaginal microbiota in diagnostically significant concentrations. (respectively 91.89% and 97.56%), *Peptostreptococcus spp.* (86.49% and 65.85%), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* (59.46% and 56.10%), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* (54.05% and 48.78%) and *Sneathia spp.* / *Leptotrichia spp.* / *Fusobacterium spp.* (43.24% and 48.78%), and facultative anaerobes were represented by *Enterobacterium spp.* (43.24% and 34.15%). *Candida spp.* in diagnostically significant concentrations were found in examined patients of group A in 29.73%

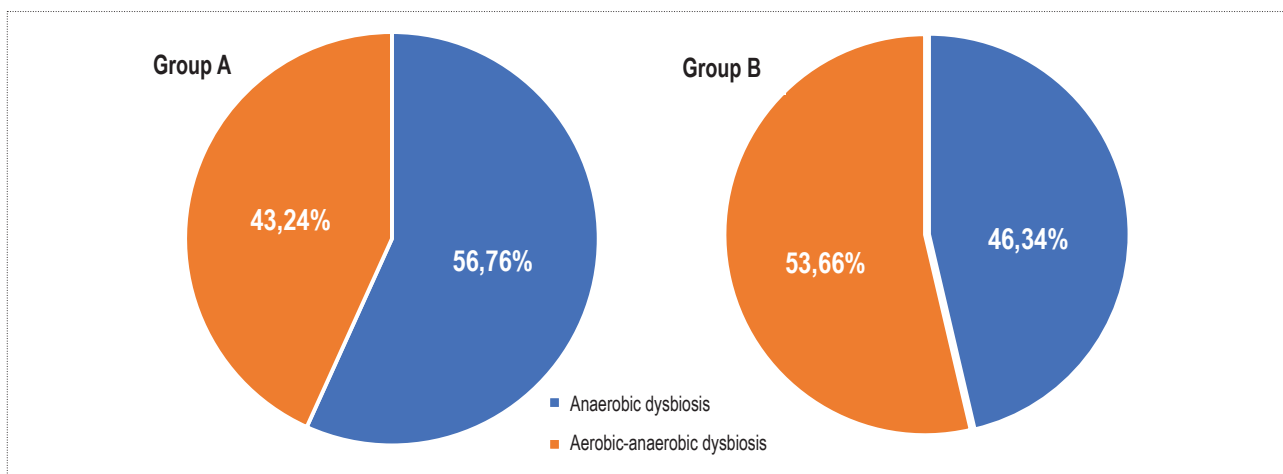


Fig. 1. Distribution of non-pregnant (group A) and pregnant (group B) women with vaginal dysbiosis associated with *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations, depending on the etiology of dysbiosis, %

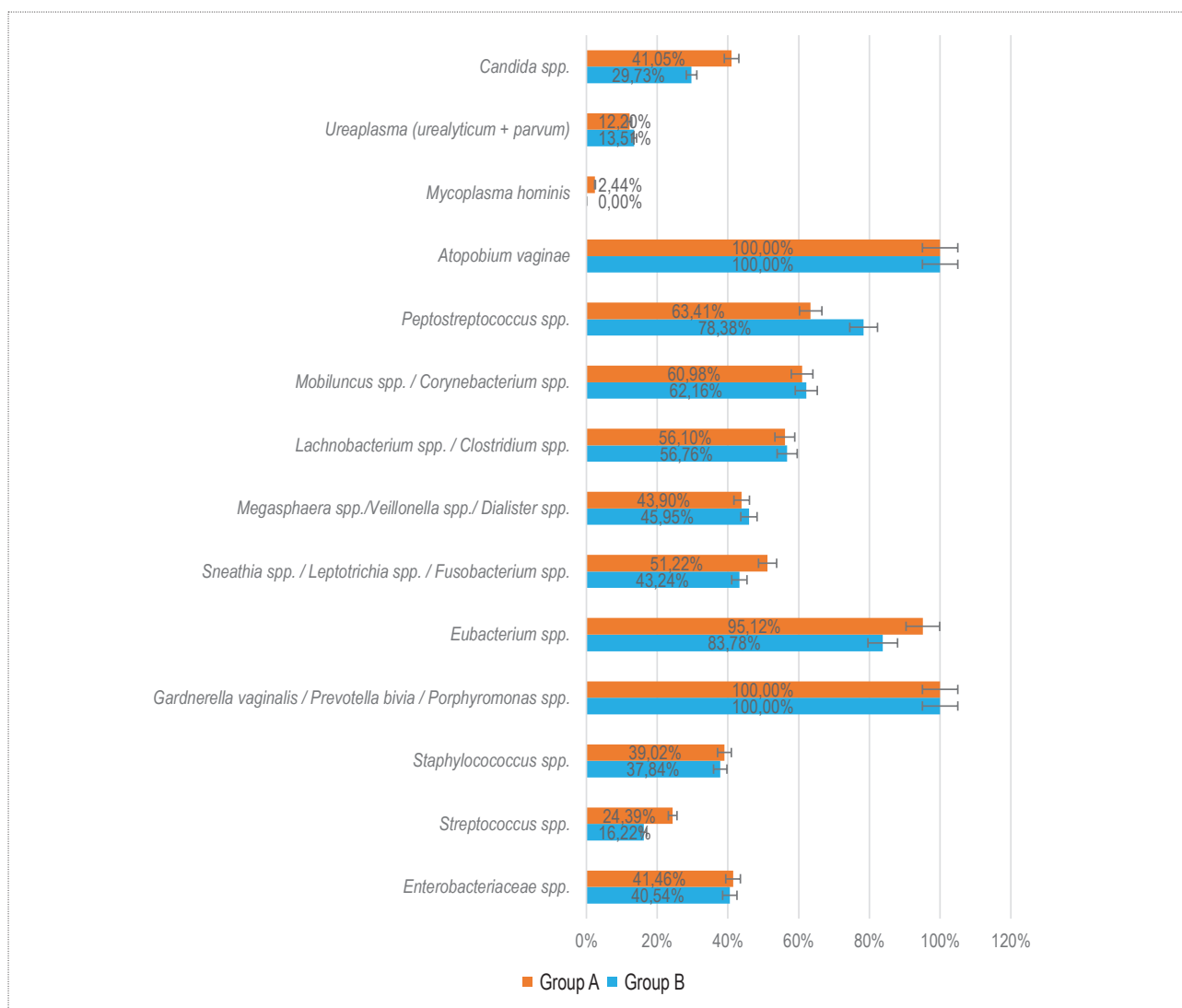


Fig. 2. The presence of facultative and obligate anaerobes in the vaginal microbiota of examined women in diagnostically significant amounts, %.

of cases and in pregnant women of group B – in 41.05%, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* – in 13.51% and 12.20% of cases, respectively (Fig. 2).

There was an increase in TBM, relative normobiota ( $Lg_{10}TBM-Lg_{10}LB$ ) and a decrease in the absolute LB content in women of groups A and B before the treatment. LB was not detected

during PCR in 3 (8.11%) women of group A and in 4 (9.76%) pregnant women of group B (Table 1).

As can be seen from the table 1, carrying out the proposed topical treatment led to the normalization of the number of TBM, an increase in the absolute number of LB and a decrease in the relative indicator of normobiota to normal limits. At the same time,  $Lg_{10}$ LB increased by 1.33 times ( $p < 0.01$ ) in group A, and by 1.23 times ( $p < 0.01$ ) in group B. The number of women with the presence of LB in the vaginal microbiota in groups A (91.89%) and B (90.24%) did not change after the proposed therapy.

The treatment led to a decrease in the percentage of *Enterobacterium spp.* in the vaginal microbiota. in women of group A 3.20 times ( $p < 0.01$ ) and group B – 1.75 times ( $p > 0.05$ ), *Streptococcus spp.* – 1.67 times ( $p > 0.05$ ) and 2.00 times ( $p > 0.05$ ), *Staphylococcus spp.* – 7.50 ( $p < 0.01$ ) times and 7.00 times ( $p < 0.01$ ), *G. vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* – 18.50 times ( $p < 0.01$ ) and 20.50 times ( $p < 0.01$ ), *Eubacterium spp.* – 11.33 times ( $p < 0.01$ ) and 13.33 times ( $p < 0.01$ ), *Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.* – 4.00 times ( $p < 0.01$ ) and 3.33 times ( $p < 0.01$ ), *Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.* – 16.00 times ( $p < 0.01$ ) and 15.00 times ( $p < 0.01$ ), *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.* – 5.00 times ( $p < 0.01$ ) and 4.00 times ( $p < 0.01$ ), *Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.* – 11.00 times ( $p < 0.01$ ) and 7.33 times ( $p < 0.01$ ), *Peptostreptococcus spp.* – 10.67 times ( $p < 0.01$ ) and 9.00 times ( $p < 0.01$ ), *A. vaginae* – 12.33 times ( $p < 0.01$ ) and 20.50 times ( $p < 0.01$ ), *Candida spp.* – 6.33 times ( $p < 0.01$ ) and 10.00 times ( $p < 0.01$ ), *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* – 10.00 times ( $p < 0.01$ ) and 7,50 times ( $p < 0.01$ ). *Mycoplasma hominis* was not detected in the vaginal microbiota of the women of the studied groups after the treatment (Table 2).

As a result of using Terzhinan® vaginal tablets, the average absolute content in the vaginal microbiota of *Enterobacterium spp.* decreased in group A by 4.35 times ( $p < 0.01$ ) and in group B by 2.37 times ( $p < 0.05$ ), *Streptococcus spp.* – 2.42 times ( $p > 0.05$ ) and 2.39 times ( $p > 0.05$ ), respectively, *Staphylococcus spp.* – 10.61 times ( $p < 0.01$ ) and 8.97 times ( $p < 0.01$ ), *G. vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* – 47.63 times ( $p < 0.01$ )

and 54.86 times ( $p < 0.01$ ), *Eubacterium spp.* – 42.11 times ( $p < 0.01$ ) and 44.35 times, *Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.* – 10.58 times ( $p < 0.01$ ) and 6.66 times, *Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.* – in 64.34 ( $p < 0.01$ ) and 70.64 times ( $p < 0.01$ ), *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.* – 13.17 times ( $p < 0.01$ ) and 13.22 times ( $p < 0.01$ ), *Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.* – 42.74 times ( $p < 0.01$ ) and 21.97 times ( $p < 0.01$ ), *Peptostreptococcus spp.* – 22.54 times ( $p < 0.01$ ) and 21.10 times ( $p < 0.01$ ), *A. vaginae* – 24.79 times ( $p < 0.01$ ) and 45.87 times ( $p < 0.01$ ), *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* – 13.13 times ( $p < 0.01$ ) and 14.43 times ( $p < 0.01$ ), *Candida spp.* – 9.59 times ( $p < 0.01$ ) and 14.16 times ( $p < 0.01$ ) (Table 3).

The use of Terzhinan® vaginal tablets led to the absence of studied facultative and obligate anaerobes, *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* and *Candida spp.* in the vaginal microbiota in diagnostically significant concentrations in women of the studied groups. The average relative content of none of the investigated opportunistic microorganisms did not exceed -3 CFU (Table 4).

None of the treated patients refused the prescribed treatment during therapy and had no side effects from the use of the prescribed drug.

**DISCUSSION**

Over the past 20 years, several studies and reviews have demonstrated the benefits of Terzhinan® vaginal tablets in general obstetric and gynecological practice in the treatment of bacterial and candidal vaginitis, vaginitis caused by a mixed infection, and genital trichomoniasis to restore a woman's reproductive health [24–26, 31–35].

The advantages of the *in vivo* study are that it showed the effectiveness of the topical combined drug Terzhinan® in restoring vaginal health in non-pregnant and pregnant women with a history of reproductive failure and vaginal dysbiosis associated with the presence of *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations. The results of our study coincide with the results of an *in vitro* study that studied the sensitivity of 516 strains of microorganisms isolated from the genital tract of women of reproductive age to a combined vaginal preparation, 1 tablet of

**Table 1.** Dynamics of the TBM and normobiota of the vagina in women after treatment

Indicator	Examination time	Group A (n = 37)	Group B (n = 41)	Group K1 (n = 30)	Group K2 (n = 30)
$Lg_{10}$ TBM, M ± SEM	before	6.82 ± 0.10 <sup>K1</sup>	6.99 ± 0.12 <sup>K2</sup>	6.28 ± 0.12	6.17 ± 0.14
	after	6.46 ± 0.07 <sup>B</sup>	6.44 ± 0.09 <sup>B</sup>		
The number of women with LB, n (%)	before	34 (91.89)	37 (90.24)	30 (100)	30 (100)
	after	37 (100)	41 (100)		
$Lg_{10}$ LB, M ± SEM	before	4.52 ± 0.32 <sup>K1</sup>	4.89 ± 0.28 <sup>K2</sup>	6.28 ± 0.12	6.17 ± 0.14
	after	6.01 ± 0.25 <sup>B</sup>	5.97 ± 0.32 <sup>B</sup>		
$Lg_{10}$ TBM– $Lg_{10}$ LB, M ± SEM	before	2.30 ± 0.29 <sup>K1</sup>	2.11 ± 0.29 <sup>K2</sup>	-0.06 ± 0.09	-0.17 ± 0.09
	after	0.11 ± 0.06 <sup>B</sup>	0.31 ± 0.08 <sup>B</sup>		

<sup>K1, K2</sup> – the difference is statistically probable with the indicators of groups K1, K2 ( $p < 0.05$ );  
<sup>B</sup> – statistically significant difference with the indicator before treatment ( $p < 0.05$ );  
before, after – time of examination before and after treatment.

**Table 2.** The dynamics of the specific weight of opportunistic microorganisms in the vaginal microbiota of the examined women, n (%)

Indicator	Examination time	Group A (n = 37)	Group B (n = 41)	Group K1 (n = 30)	Group K2 (n = 30)
<i>Enterobacterium spp.</i>	before	16(43.24) <sup>K1</sup>	14(34.15) <sup>K2</sup>	3(10.00)	4(13.33)
	after	5(13.51) <sup>B</sup>	8(19.51)		
<i>Streptococcus spp.</i>	before	5(13.51)	6(14.63)	2(6.67)	3(10.00)
	after	3(8.11)	3(7.32)		
<i>Staphylococcus spp.</i>	before	15(40.54) <sup>K1</sup>	14(34.15) <sup>K2</sup>	2(6.67)	0(0.00)
	after	2(5.41) <sup>B</sup>	2(4.88) <sup>B</sup>		
<i>G. vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	before	37(100) <sup>K1</sup>	41(100) <sup>K2</sup>	2(6.67)	3(10.00)
	after	2(5.41) <sup>B</sup>	2(4.88) <sup>B</sup>		
<i>Eubacterium spp.</i>	before	34(91.89) <sup>K1</sup>	40(97.56) <sup>K2</sup>	3(10.00)	2(6.67)
	after	3(8.11) <sup>B</sup>	3(7.32) <sup>B</sup>		
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	before	16(43.24) <sup>K1</sup>	20(48.78) <sup>K2</sup>	3(10.00)	2(6.67)
	after	4(10.81) <sup>B</sup>	6(14.63) <sup>B</sup>		
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	before	16(43.24) <sup>K1</sup>	15(36.59) <sup>K2</sup>	1(3.33)	0(0.00)
	after	1(2.70) <sup>B</sup>	1(2.44) <sup>B</sup>		
<i>Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.</i>	before	20(54.05) <sup>K1</sup>	20(48.78) <sup>K2</sup>	2(6.67)	0(0.00)
	after	4(10.81) <sup>B</sup>	5(12.20) <sup>B</sup>		
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	before	22(59.46) <sup>K1</sup>	23(56.10) <sup>K2</sup>	2(6.67)	1(3.33)
	after	2(5.41) <sup>B</sup>	3(7.32) <sup>B</sup>		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	before	32(86.49) <sup>K1</sup>	27(65.85) <sup>K2</sup>	5(16.67)	1(3.33)
	after	3(8.11) <sup>B</sup>	3(7.32) <sup>B</sup>		
<i>A. vaginae</i>	before	37(100) <sup>K1</sup>	41(100) <sup>K2</sup>	2(6.67)	1(3.33)
	after	3(8.11) <sup>B</sup>	2(4.88) <sup>B</sup>		
<i>Mycoplasma hominis</i>	before	6(16.22)	9(21.95) <sup>K2</sup>	1(3.33)	0(0.00)
	after	0(0.00) <sup>B</sup>	0(0.00) <sup>B</sup>		
<i>Ureaplasma (urealiticum + parvum)</i>	before	10(27.03) <sup>K1</sup>	15(36.59) <sup>K2</sup>	2(6.67)	3(10.00)
	after	1(2.70) <sup>B</sup>	2(4.88) <sup>B</sup>		
<i>Candida spp.</i>	before	19(51.35) <sup>K1</sup>	20(48.78) <sup>K2</sup>	1(3.33)	2(6.67)
	after	3(8.11) <sup>B</sup>	2(4.88) <sup>B</sup>		

<sup>K1, K2</sup> – the difference is statistically probable with the indicators of groups K1, K2 (p < 0.05);

<sup>B</sup> – statistically significant difference with the indicator before treatment (p < 0.05);

before, after – time of examination before and after treatment.

which contains ternidazole 200 mg, neomycin sulfate 100 mg, nystatin 100,000 IU, prednisolone sodium metasulfobenzoate 4.7 mg, corresponding to 3.0 mg of prednisolone, in various dilutions. According to the authors, all 100% of clinical isolates of *G. vaginalis* and *A. vaginae*, regardless of the degree of dilution, were sensitive to this combined drug [24].

The conducted study showed a high frequency of co-pathogens and mixed infections when *A. vaginae* was detected in diagnostically significant concentrations in the vagina of non-pregnant and pregnant women. Therefore, the use of combined local therapy had a number of advantages, namely: achieving a therapeutic effect in the presence of co-pathogens, mixed infections due to the expansion of the spectrum of action in the combination and the creation of a high effec-

tive topical concentration precisely in the focus of dysbiosis.

An important element of the treatment was the safety of the drug used. Features of the chemical structure and the presence of resorptive properties in metronidazole, ornidazole, their ability to penetrate through histohematal barriers and adsorption of these active substances after local application limit the prescription of drugs containing these substances [27]. The vast majority of 5-nitroimidazoles are contraindicated during pregnancy. 5-nitroimidazole ternidazole, which is part of Terzhinan<sup>®</sup>, is designed specifically for local use, is not absorbed and, possessing all the positive properties and activity of 5-nitroimidazoles, has no contraindications for use during pregnancy and lactation due to the lack of systemic action when used locally [26].

**Table 3.** Dynamics of the absolute content of microorganisms in the vaginal microbiota of the examined women, M ± SEM, CFU / ml

Indicator	Examination time	Group A (n = 37)	Group B (n = 41)	Group K1 (n = 30)	Group K2 (n = 30)
<i>Enterobacterium spp.</i>	before	1.77 ± 0.39 <sup>K1</sup>	1.79 ± 0.43 <sup>K2</sup>	0.28 ± 0.16	0.53 ± 0.27
	after	0.41 ± 0.18 <sup>B</sup>	0.76 ± 0.28 <sup>B</sup>		
<i>Streptococcus spp.</i>	before	0.33 ± 0.15	0.61 ± 0.23	0.08 ± 0.06	0.32 ± 0.18
	after	0.14 ± 0.09	0.25 ± 0.15		
<i>Staphylococcus spp.</i>	before	1.26 ± 0.28 <sup>K1</sup>	1.42 ± 0.33 <sup>K2</sup>	0.12 ± 0.08	0.00 ± 0.00
	after	0.12 ± 0.08 <sup>B</sup>	0.16 ± 0.11 <sup>B</sup>		
<i>G. vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	before	5.66 ± 0.17 <sup>K1</sup>	5.89 ± 0.19 <sup>K2</sup>	0.17 ± 0.12	0.29 ± 0.16
	after	0.12 ± 0.08 <sup>B</sup>	0.11 ± 0.08 <sup>B</sup>		
<i>Eubacterium spp.</i>	before	4.36 ± 0.28 <sup>K1</sup>	4.85 ± 0.21 <sup>K2</sup>	0.19 ± 0.12	0.22 ± 0.16
	after	0.10 ± 0.06 <sup>B</sup>	0.11 ± 0.07 <sup>B</sup>		
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	before	1.88 ± 0.41 <sup>K1</sup>	2.26 ± 0.39 <sup>K2</sup>	0.25 ± 0.14	0.18 ± 0.13
	after	0.18 ± 0.09 <sup>B</sup>	0.34 ± 0.14 <sup>B</sup>		
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	before	2.36 ± 0.47 <sup>K1</sup>	2.15 ± 0.46 <sup>K2</sup>	0.08 ± 0.08	0.00 ± 0.00
	after	0.04 ± 0.04 <sup>B</sup>	0.03 ± 0.03 <sup>B</sup>		
<i>Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.</i>	before	2.34 ± 0.42 <sup>K1</sup>	2.50 ± 0.44 <sup>K2</sup>	0.11 ± 0.08	0.00 ± 0.00
	after	0.18 ± 0.09 <sup>B</sup>	0.19 ± 0.11		
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	before	3.05 ± 0.43 <sup>K1</sup>	2.93 ± 0.44 <sup>K2</sup>	0.11 ± 0.08	0.11 ± 0.11
	after	0.07 ± 0.05 <sup>B</sup>	0.13 ± 0.08 <sup>B</sup>		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	before	3.43 ± 0.27 <sup>K1</sup>	2.99 ± 0.36 <sup>K2</sup>	0.35 ± 0.15	0.10 ± 0.10
	after	0.15 ± 0.09 <sup>B</sup>	0.14 ± 0.08 <sup>B</sup>		
<i>A. vaginae</i>	before	5.10 ± 0.10 <sup>K1</sup>	5.26 ± 0.13 <sup>K2</sup>	0.12 ± 0.09	0.04 ± 0.04
	after	0.21 ± 0.13 <sup>B</sup>	0.11 ± 0.08 <sup>B</sup>		
<i>Mycoplasma hominis</i>	before	0.47 ± 0.18	0.65 ± 0.21	0.07 ± 0.07	0.00 ± 0.00
	after	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00		
<i>Ureaplasma (urealiticum + parvum)</i>	before	1.06 ± 0.32 <sup>K1</sup>	1.20 ± 0.28 <sup>K2</sup>	0.13 ± 0.10	0.28 ± 0.16
	after	0.08 ± 0.08 <sup>B</sup>	0.08 ± 0.06 <sup>B</sup>		
<i>Candida spp.</i>	before	1.57 ± 0.26 <sup>K1</sup>	1.73 ± 0.29 <sup>K2</sup>	0.08 ± 0.08	0.15 ± 0.10
	after	0.16 ± 0.10 <sup>B</sup>	0.12 ± 0.09 <sup>B</sup>		

<sup>K1, K2</sup> – the difference is statistically probable with the indicators of groups K1, K2 (p < 0.05);  
<sup>B</sup> – statistically significant difference with the indicator before treatment (p < 0.05);  
before, after – time of examination before and after treatment.

The conducted study confirmed an important feature of the applied combined drug – the preservation and restoration of lactoflora after the treatment, which confirms the previously obtained data [7, 25, 31]. This allows you to use the drug even without prescribing probiotics.

A shortcoming of the conducted study should be considered the small sample size, which requires further clinical studies.

**CONCLUSIONS**

The presence of *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations in the vaginal microbiota in the vast majority of cases is accompanied by the presence of *G. vaginalis* and other

co-pathogens, mixed infections, every second woman has aerobic-anaerobic dysbiosis, which makes it advisable to use combined topical drugs.

The combined vaginal drug ternidazole–neomycin sulfate–nystatin–prednisolone is a highly effective, safe and compliant remedy for restoring vaginal health in non-pregnant and pregnant women with a history of reproductive failure and vaginal dysbiosis associated with *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations.

**Table 4.** Dynamics of the relative content of microorganisms in the vaginal microbiota of the examined women (M ± SEM), CFU / ml

Indicator	Examination time	Group A (n = 37)	Group B (n = 41)	Group K1 (n = 30)	Group K2 (n = 30)
<i>Enterobacterium spp.</i>	before	-2.75 ± 0.50 <sup>K1</sup>	-3.06 ± 0.48 <sup>K2</sup>	-6.06 ± 0.17	-5.82 ± 0.27
	after	-5.61 ± 0.28 <sup>B</sup>	-5.22 ± 0.38 <sup>B</sup>		
<i>Streptococcus spp.</i>	before	-4.20 ± 0.33 <sup>K1</sup>	-4.24 ± 0.36 <sup>K2</sup>	-6.26 ± 0.18	-6.02 ± 0.27
	after	-5.88 ± 0.26 <sup>B</sup>	-5.72 ± 0.35 <sup>B</sup>		
<i>Staphylococcus spp.</i>	before	-3.26 ± 0.44 <sup>K1</sup>	-3.43 ± 0.43 <sup>K2</sup>	-6.22 ± 0.19	-6.35 ± 0.17
	after	-5.89 ± 0.26 <sup>B</sup>	-5.81 ± 0.37 <sup>B</sup>		
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	before	1.14 ± 0.37 <sup>K1</sup>	1.04 ± 0.33 <sup>K2</sup>	-6.17 ± 0.21	-6.06 ± 0.22
	after	-5.89 ± 0.26 <sup>B</sup>	-5.86 ± 0.34 <sup>B</sup>		
<i>Eubacterium spp.</i>	before	-0.16 ± 0.49 <sup>K1</sup>	0.00 ± 0.38 <sup>K2</sup>	-6.15 ± 0.18	-6.12 ± 0.19
	after	-5.91 ± 0.25 <sup>B</sup>	-5.86 ± 0.32 <sup>B</sup>		
<i>Sneathia spp./Leptotrihia spp. / Fusobacterium spp.</i>	before	-2.64 ± 0.53 <sup>K1</sup>	-2.59 ± 0.50 <sup>K2</sup>	-6.09 ± 0.22	-6.17 ± 0.19
	after	-5.84 ± 0.26 <sup>B</sup>	-5.63 ± 0.34 <sup>B</sup>		
<i>Megasphaera spp. / Veilonella spp. / Dialister spp.</i>	before	-2.16 ± 0.64 <sup>K1</sup>	-2.70 ± 0.54 <sup>K2</sup>	-6.26 ± 0.19	-6.35 ± 0.17
	after	-5.98 ± 0.25 <sup>B</sup>	-5.94 ± 0.32 <sup>B</sup>		
<i>Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.</i>	before	-2.19 ± 0.59 <sup>K1</sup>	-2.35 ± 0.51 <sup>K2</sup>	-6.23 ± 0.18	-6.35 ± 0.17
	after	-5.84 ± 0.26 <sup>B</sup>	-5.78 ± 0.33 <sup>B</sup>		
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	before	-1.47 ± 0.53 <sup>K1</sup>	-1.92 ± 0.54 <sup>K2</sup>	-6.23 ± 0.17	-6.24 ± 0.17
	after	-5.94 ± 0.25 <sup>B</sup>	-5.84 ± 0.32 <sup>B</sup>		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	before	-1.10 ± 0.48 <sup>K1</sup>	-1.86 ± 0.52 <sup>K2</sup>	-5.99 ± 0.22	-6.24 ± 0.18
	after	-5.86 ± 0.26 <sup>B</sup>	-5.83 ± 0.32 <sup>B</sup>		
<i>A. vaginae</i>	before	0.57 ± 0.36 <sup>K1</sup>	0.41 ± 0.30 <sup>K2</sup>	-6.22 ± 0.14	6.31 ± 0.187
	after	-5.81 ± 0.27 <sup>B</sup>	-5.86 ± 0.33 <sup>B</sup>		

<sup>K1, K2</sup> – the difference is statistically probable with the indicators of groups K1, K2 (p < 0.05);

<sup>B</sup> – statistically significant difference with the indicator before treatment (p < 0.05);

before, after – time of examination before and after treatment.

**ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Abou Chacra L, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? Front Cell Infect Microbiol. 2022 Jan 18;11:672429. DOI: 10.3389/fcimb.2021.672429.  
 2. Castro J, Rosca AS, Cools P, et al. Gardnerella vaginalis Enhances Atopobium vaginae Viability in an in vitro Model. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Mar 4;10:83. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00083.  
 3. Kairys N, Garg M. Bacterial Vaginosis. In: StatPearls. (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017); 2021.  
 4. Farr A, Swidsinski S, Surbek D, et al. Bacterial Vaginosis: Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/028, June 2023). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2023 Nov 3;83(11):1331-1349. DOI: 10.1055/a-2169-8539.  
 5. Castro J, Rosca AS, Muzny CA, Cerca N. Atopobium vaginae and Prevotella bivia Are Able to Incorporate and Influence Gene Expression in a Pre-Formed Gardnerella vaginalis Biofilm. Pathogens. 2021 Feb 20;10(2):247. DOI: 10.3390/pathogens10020247.

6. Лажно ІВ. Сучасні можливості діагностики порушень стану вагінального біотопу. З турботою про жінку. 2020;1-2:103-104. Lakhno IV. Modern possibilities of diagnosing disorders of the condition of the vaginal biotope. With care for the woman. 2020;1-2:103-104.  
 7. Mendling W, Palmeira-de-Oliveira A, Biber S, Prasauskas V. An update on the role of Atopobium vaginae in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. Arch Gynecol Obstet. 2019 Jul;300(1):1-6. DOI: 10.1007/s00404-019-05142-8.  
 8. Collins MD, Wallbanks S. Comparative sequence analyses of the 16S rRNA genes of Lactobacillus minutus, Lactobacillus rimae and Streptococcus parvulus: proposal for the creation of a new genus Atopobium. FEMS Microbiol Lett. 1992 Aug 15;74(2-3):235-40. DOI: 10.1016/0378-1097(92)90435-q.  
 9. Rodriguez Jovita M, Collins MD, Sjöden B, Falsen E. Characterization of a novel Atopobium isolate from the human vagina: description of Atopobium vaginae sp. nov. Int J Syst Bacteriol. 1999 Oct;49 Pt 4:1573-6. DOI: 10.1099/00207713-49-4-1573.

10. Fernández-Edeira D, Liñares-Blanco J, V-DeL-Río P, Fernandez-Lozano C. VIBES: A consensus subtyping of the vaginal microbiota reveals novel classification criteria. Comput Struct Biotechnol J. 2023 Nov 30;23:148-156. DOI: 10.1016/j.csbj.2023.11.050.  
 11. Hardy L, Jespers V, Abdellati S, et al. A fruitful alliance: the synergy between Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in bacterial vaginosis-associated biofilm. Sex Transm Infect. 2016 Nov;92(7):487-491. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052475.  
 12. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 2005 Nov;106(5 Pt 1):1013-23. DOI: 10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2.  
 13. Redelinghuys MJ, Ehlers MM, Bezuidenhout JE, et al. Assessment of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis concentrations in a cohort of pregnant South African women. Sex Transm Infect. 2017 Sep;93(6):410-415. DOI: 10.1136/sextrans-2016-052883.



# ТЕРЖИНАН

На захисті здоров'я жінки

## КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ:<sup>1</sup>

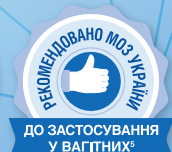
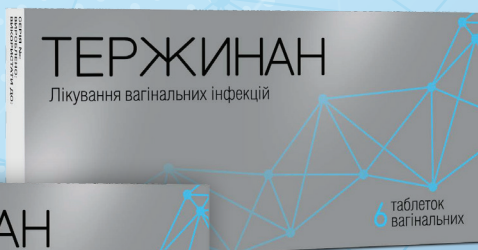
- ✓ Бактеріального вагінозу<sup>2</sup>
- ✓ Аеробного вагініту
- ✓ Вагініту, асоційованого з цервіцитом<sup>3</sup>
- ✓ Кандидозного вагініту у вагітних



Препарат з Франції



Бренд №1



<sup>1</sup> Дані PharmExplorer Q2 2023.

<sup>2</sup> Радянський В.Є. Емпірична терапія вульвовагінітів у жінок репродуктивного віку в рутинній клінічній практиці. «Репродуктивне здоров'я. Восточна Європа». 2020, том 10, № 4. 2. Наказ МОЗ України №286/Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України та методичні рекомендації. «Діагностика і лікування невисокою вагітності та антенатальна профілактика респіраторного дистрес-синдрому у новонароджених та «Діагностика і лікування інфекцій статевих органів у вагітних». 3. Згідно Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тержинан є активним проти мікроорганізмів, збудників захворювання, а також чинить протизапальну дію. 4. Носенко О.М. Сучасний погляд на цервіковагінальний дисбіоз, викликаний сполученням бактеріальних вагіноз-асоційованих бактерій та дріжджоподібних грибів роду *Candida*. ЗДОРОВ'Я ЖЕНЩИНИ №7 (153)/2020 ISSN 1992-5921, 5. В.І. Пирогова та співавтори. Порівняльне дослідження ефективності топічної терапії комбінованими препаратами змішаних вагінітів, асоційованих з цервіцитами // «ЗДОРОВ'Я ЖЕНЩИНИ» №6 (132)/2018.

Інформація про лікарські засоби для професіоналів сфери охорони здоров'я. Тержинан, таблетки вагінальні. Рп. в Україні NPUA/8116/01/01, термін дії необмежений. Характеристика і лікувальні властивості. Тержинан застосовується для лікування вагінітів, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі: бактеріальних вагінітів, спричинених банальною піогенною мікрофлорою; неспецифічних вагінітів, що супроводжуються десквамативними виділеннями; трихомоніазу піви; вагінітів, спричинених грибами роду *Candida*; вагінітів, спричинених змішаною інфекцією (трихомонадами, анаеробною інфекцією та дріжджоподібними грибами). Тернідазол чинить трихомонацидну дію, активний відносно анаеробних бактерій, у т.ч. гарднерел. Неомицину сульфат – антибіотик широкого спектра дії з групи аміноглікозидів. Ністатин – протрихітковий антибіотик з групи полієнів, активний відносно грибів роду *Candida*. Преднізолон – глюкокортикоїд, має виражену протизапальну дію. Склад ексципієнтів дозволяє забезпечити щільність слизової оболонки піви та посприяти їй. Можлива побічна дія: гіперчутливість, алергічний дерматит, висипи, свербіж, кропив'янка, подразнення у місці застосування, вранці, набряк піви, вульвовагінальна еритема, вульвовагінальні біль або свербіж. Для докладної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску лікарського засобу. За рецептом. Власник реєстраційного посвідчення: Лабораторії Бушара Рекордати, Франція. Виробник: Софартекс, Франція.

Затверджено до друку: серпень 2023 р.

14. Afolabi BB, Moses OE, Oduyebo OO. Bacterial Vaginosis and Pregnancy Outcome in Lagos, Nigeria. Open Forum Infect Dis. 2016 Feb 9;3(1):ofw030. DOI: 10.1093/ofid/ofw030.
15. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. BMC Med. 2018 Jan 24;16(1):9. DOI: 10.1186/s12916-017-0999-x.
16. Dos Anjos Borges LG, Pastuschek J, Heimann Y, et al. Vaginal and neonatal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of membranes and consecutive early onset neonatal sepsis. BMC Med. 2023 Mar 13;21(1):92. DOI: 10.1186/s12916-023-02805-x.
17. Datsomor EA, Zubach O, Prykuda N, Zinchuk A. A case report of septic Gardnerellosis. IDCases. 2021 Mar 10;24:e01069. DOI: 10.1016/j.idcr.2021.e01069.
18. Zhang F, Zhang T, Ma Y, et al. Alteration of vaginal microbiota in patients with unexplained recurrent miscarriage. Exp Ther Med. 2019 May;17(5):3307-3316. DOI: 10.3892/etm.2019.7337.
19. Odogwu NM, Chen J, Onebunne CA, et al. Predominance of Atopobium vaginae at Midtrimester: a Potential Indicator of Preterm Birth Risk in a Nigerian Cohort. mSphere. 2021 Jan 27;6(1):e01261-20. DOI: 10.1128/mSphere.01261-20.
20. Abbe C, Mitchell CM. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention. Front Reprod Health. 2023 May 31;5:1100029. DOI: 10.3389/frph.2023.1100029.
21. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. J Infect Dis. 2006 Sep 15;194(6):828-36. DOI: 10.1086/506621.
22. Raba G, Durkech A, Malik T, et al. Efficacy of Dequalinium Chloride vs Metronidazole for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2024 May 1;7(5):e248661. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.8661. 40
23. Polatti F. Bacterial vaginosis, Atopobium vaginae and nifuratel. Curr Clin Pharmacol. 2012 Feb 1;7(1):36-40. DOI: 10.2174/157488412799218824.
24. Хомяк НВ, Мамчур ВИ. Вагиниты: возможности и преимущества комбинированной локальной терапии. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2019; 4-5 (125-126):46-54.
25. Дубоссарская ЮА, Дубоссарская ЗМ. Тержинан – препарат выбора при лечении бактериального вагиноза. Здоровье женщины. 2012; 6 (72): 147-152.
26. Мамчур ВИ, Дронев СН. Тержинан глазами фармаколога: инновационный подход к терапии вагинитов различного генеза. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015; 9: 50-57.
27. Мамчур ВИ, Дронев СН. Тержинан глазами фармаколога: инновационный подход к терапии вагинитов различного генеза. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015; 9: 50-57.
28. Коган БГ, Бондаренко ЮГ. Нитроимидазолы вчера и сегодня: 50 лет в борьбе с трихомонозом. Репродуктивное здоровье женщины. 2007; 5 (34): 13-19.
29. Коган БГ, Бондаренко ЮГ. Nitroimidazoles yesterday and today: 50 years in the fight against trichomoniasis. Women's reproductive health. 2007; 5 (34): 13-19.
30. Choukri F, Benderdouche M, Sednaoui P. In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of Candida spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. J Mycol Med. 2014 Dec;24(4):303-7. DOI: 10.1016/j.jmycolmed.2014.05.001.
31. San Juan Galán J, Poliquin V, Gerstein AC. Insights and advances in recurrent vulvovaginal candidiasis. PLoS Pathog. 2023 Nov 10;19(11):e1011684. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011684.
32. Компендиум-2011 – лікарські препарати: в 2 т. За ред. В. М. Коваленка, О. П. Вікторова. К.: МОПОН, 2011. 1760 с. Compendium-2011 – medicinal products: in 2 volumes. Ed. V. M. Kovalenko, O. P. Viktorova. K.: MORION, 2011. 1760 p.
33. 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(66):21-26.
34. Savičeva AM, Spasičova EV. Effect of the combined drug Terzhinan® on microorganisms isolated from the urogenital tract of women. In vitro experiment. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017; LXVI;5(66):21-26.
35. Вдовиченко ЮП, Гопчук ЕН. Тержинан в акушерско-гинекологической практике. Здоровье женщины. 2011; 10 (66):71-74.
36. Vdovichenko UP, Gopchuk OM. Terzhinan in obstetrics and gynecology practice. Women's health. 2011;10(66):71-74.
37. Сравнительная оценка активности составляющих препаратов Полижинакс и Тержинан in vitro (отчет об исследовании, проведенном в лаборатории Nosocotech (Лион, Франция), 15 декабря 2011 г.). Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012; 3 (54):44-46.
38. Comparative assessment of the activity of the constituent drugs Polyginax and Terzhinan in vitro (report of a study conducted in the Nosocotech laboratory (Lyon, France), December 15, 2011). Medical aspects of women's health. 2012; 3(54):44-46.
39. Mian DB, Loué VAS, Angoi AV, et al. Efficacy of termidazole-neomycin sulfate-nystatin and prednisolone association in syndromic management of vaginitis in low and middle incomes countries. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 2022;11(3):670-5. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20220543.
40. Mian B, Okon G, Nique L, et al. Management of vaginitis in limited-resource countries in sub-Saharan Africa. What place for the termidazole, neomycin sulfate, nystatin and prednisolone association? Médecine d'Afrique Noire. 2018, Vol. 65, No. 12, 571-80. □

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ТЕРНІДАЗОЛ–НЕОМІЦИНУ СУЛЬФАТ–НІСТАТИН–ПРЕДНІЗОЛОН У ТОПІЧНІЙ ТЕРАПІЇ ВАГІНАЛЬНОГО ДИСБІОЗУ, АСОЦІЙОВАНОГО З АТОПОБИУМ ВАГІНАЕ, У НЕВАГІТНИХ ТА ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ РЕПРОДУКТИВНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

О.М. Носенко, д. мед. н., професорка кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса

Ф.О. Ханча, к. мед. н., лікар акушер-гінеколог ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса», м. Одеса

Р.Я. Демидчук, аспірант кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса

**Обґрунтування.** *Atopobium vaginae* є важливим компонентом складної аномальної анаеробної вагінальної мікрофлори за вагінального дисбіозу й вважається принаймні частковою причиною відомих негативних гінекологічних та акушерських наслідків. Описано резистентність *A. vaginae* до традиційної терапії – метронідазолу та кліндамицину.

**Мета дослідження:** оцінка ефективності топічної терапії комбінованим препаратом тернідазол–неоміцину сульфат–ністатин–преднізолон вагінального дисбіозу, асоційованого з *A. vaginae* в діагностично значущих концентраціях, у невагітних і вагітних жінок репродуктивного віку з репродуктивною недостатністю в анамнезі.

**Матеріали та методи.** Спостереження охоплювало 78 жінок репродуктивного віку з вагінальним дисбіозом, асоційованим з *A. vaginae* в діагностично значущих концентраціях, з яких 37 безплідних жінок мали повторні невдачі імплантації і 41 вагітна жінка була з вилікуванням у циклах допоміжних репродуктивних технологій безпліддям. До контрольних груп увійшли 30 фертильних невагітних жінок і 30 вагітних після природної концепції з вагінальним нормоценозом. Комплексну кількісну оцінку вагінальної анаеробної мікробіоти проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу.

**Результати.** Наявність *A. vaginae* в діагностично значущих концентраціях у вагінальній мікробіоті в переважній більшості випадків супроводжується наявністю *Gardnerella vaginalis* та інших ко-патогенів, мікст-інфекції; кожна друга жінка має аеробно-анаеробний дисбіоз, що робить доцільним використання комбінованих топічних препаратів. Застосування вагінальних таблеток тернідазол–неоміцину сульфат–ністатин–преднізолон зумовило відсутність у вагінальній мікробіоті досліджуваних факультативних і облігатних анаеробів, *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* та грибів роду *Candida spp.* у діагностично значущих концентраціях у жінок пролікованих груп. Середній відносний вміст жодного з досліджуваних умовно патогенних мікроорганізмів після лікування не перевищував –3 КУО.

**Висновки.** Комбінований вагінальний препарат тернідазол–неоміцину сульфат–ністатин–преднізолон є високоефективним, безпечним і комплаєнтним засобом для відновлення вагінального здоров'я в невагітних та вагітних жінок із репродуктивною недостатністю в анамнезі та з вагінальним дисбіозом, асоційованим з наявністю *A. vaginae* в діагностично значущих концентраціях.

**Ключові слова:** репродуктивна недостатність, повторні невдачі імплантації, вагінальний дисбіоз, бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт, аеробно-анаеробний дисбіоз, *Atopobium vaginae*, лікування, комбінований препарат, тернідазол–неоміцину сульфат–ністатин–преднізолон.

## EFFECTIVENESS OF THE COMBINED DRUG TERNIDAZOLE–NEOMYCIN SULFATE–NYSTATIN–PREDNISOLONE IN TOPICAL THERAPY OF VAGINAL DYSBIOSIS ASSOCIATED WITH *ATOPOBIUM VAGINAE* IN NON-PREGNANT AND PREGNANT WOMEN WITH REPRODUCTIVE FAILURE

O.M. Nosenko, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department, Odesa National Medical University, Odesa

F.O. Khancha, PhD, obstetrician gynecologist, LLC «Clinic of Reproductive Medicine «Nadia Odesa», Odesa

R.Y. Demydchuk, postgraduate student, Obstetrics and Gynecology Department, Odesa National Medical University, Odesa

**Background.** *Atopobium vaginae* is an important component of the complex abnormal anaerobic vaginal microflora in vaginal dysbiosis and is believed to be at least partially responsible for known adverse gynecological and obstetric outcomes. Resistance of *A. vaginae* to traditional therapy (metronidazole and clindamycin) is described.

**Objective of the study:** to evaluate the effectiveness of topical therapy with the combined drug termidazole–neomycin sulfate–nystatin–prednisolone of vaginal dysbiosis associated with *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations in non-pregnant and pregnant women of reproductive age with a history of reproductive failure.

**Materials and methods.** 78 women of reproductive age with vaginal dysbiosis associated with *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations were under observation. 37 infertile women had recurrent implantation failures and 41 pregnant women with infertility treated in cycles of assisted reproductive technologies. Control groups consisted of 30 fertile non-pregnant women and 30 pregnant women after natural conception with vaginal normocenosis. Comprehensive quantitative assessment of the vaginal anaerobic microbiota was performed using real-time polymerase chain reaction

**Results.** *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations in the vaginal microbiota in the vast majority of cases is accompanied by the presence of *Gardnerella vaginalis* and other co-pathogens, mixed infections. Every second woman has aerobic-anaerobic dysbiosis, which makes it advisable to use combined topical drugs. The use of termidazole–neomycin sulfate–nystatin–prednisolone vaginal tablets resulted in the absence of facultative and obligate anaerobes, *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* and *Candida spp.* in the vaginal microbiota in diagnostically significant concentrations in women of treated groups. The average relative content of none of the studied conditionally pathogenic microorganisms after treatment did not exceed –3 CFU.

**Conclusions.** The combined vaginal drug termidazole–neomycin sulfate–nystatin–prednisolone is a highly effective, safe and compliant remedy for restoring vaginal health in non-pregnant and pregnant women with a history of reproductive failure and vaginal dysbiosis associated with the presence of *A. vaginae* in diagnostically significant concentrations.

**Keywords:** reproductive failure, recurrent implantation failures, vaginal dysbiosis, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, aerobic-anaerobic dysbiosis, *Atopobium vaginae*, treatment, combined drug, termidazole–neomycin sulfate–nystatin–prednisolone.