

© А.А. Олина, Н.В. Буничева, Т.А. Метелева

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия  
им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России

г. Пермь, Россия

## БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ, АТОРОБИУМ VAGINAE И НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

**Аннотация.** Работа посвящена изучению инфекционного генеза неразвивающейся беременности, в частности определению частоты встречаемости *Atopobium vaginae*. Выделены две группы пациенток: I группа – первый эпизод замершей беременности (81 чел.); II группа – привычное невынашивание беременности с повторными замершими беременностями (53 чел.). Проведен анализ качественного и количественного состава микробиоценоза влагалища. Показано, что у пациенток с привычным невынашиванием беременности выше частота бактериального вагиноза (БВ), по сравнению со спорадическим выкидышем (49,0 % и 27,2 % соответственно). *A. vaginae* встречался у 35 пациенток с БВ (74,5 %). Обосновано применение препарата, содержащего нитрафурател, для терапии бактериального вагиноза. Эффективность предложенной схемы лечения составила 92,9 %.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, неразвивающаяся беременность, нитрофурател.

© А.А. Olina, N.V. Bunicheva, T.A. Meteleva

Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner

Perm, Russia

## BACTERIAL VAGINOSIS, ATOPOBIIUM VAGINAE AND NON-DEVELOPING PREGNANCY

**Abstract.** The work is devoted to the study of the infectious genesis of non-developing pregnancy, in particular, to determining of the frequency of *Atopobium vaginae*. The study included two groups of patients: I group – the 1<sup>st</sup> episode of the “frozen” pregnancy (81 patients), II group – habitual noncarrying of pregnancy with recurrences (53 patients). The analysis of the qualitative and quantitative composition of vaginal microbiocenosis was carried out. The patients with recurrent miscarriages showed a higher incidence of bacterial vaginosis (BV) in comparison with sporadic miscarriages (49.0 % and 27.2 % respectively). *A. vaginae* was diagnosed in 35 patients with BV (74.5 %). The use of the preparation containing nitrofuratel for the therapy of bacterial vaginosis is justified. The effectiveness of the proposed scheme of treatment was 92.9 %.

**Keywords:** bacterial vaginosis, non-developing pregnancy, nitrofuratel.

Проблема невынашивания беременности (НБ), несмотря на большое число исследований, посвященных изучению вопросов этиологии,

патогенеза, терапии и профилактики, остается актуальной для современной акушерско-гинекологической практики. Учитывая сложную демографическую ситуацию, сохранение каждой беременности является не только медицинской, но и важной социальной задачей. Частота НБ составляет 20–25 % от числа всех беременностей. Среди различных форм НБ особое место занимает несостоявшийся аборт, или неразвивающаяся беременность, под которой понимают внутриутробную гибель эмбриона, не сопровождающуюся его самопроизвольным изгнанием из полости матки с задержкой плодного яйца на неопределенно долгое время. Частота данной патологии в структуре репродуктивных потерь довольно высока и составляет 10–20 %. Важно отметить, что замершая беременность имеет негативное влияние на реализацию репродуктивной функции в будущем, так как доказано развитие хронического эндометрита в 100 % случаев после даже однократной замершей беременности. В этой связи подробное изучение причин неразвивающейся беременности, а также оптимизация методов лечения в настоящее время чрезвычайно актуальна.

Этиология неразвивающейся беременности очень разнообразна, многофакторна и достаточно хорошо изучена, при этом в ряде случаев (20–40 %) причина остается не ясной. Выделяют 2 основных момента в генезе прерывания беременности 1 триместра: I – состояние самого эмбриона (хромосомные и генетические аномалии, пороки развития); II – состояние эндометрия (патология может быть обусловлена гормональными, тромбофилическими, иммунологическими нарушениями, наличием инфекционно-воспалительного процесса, который связан с персистенцией различных микроорганизмов) [1, 2].

По мнению отечественных и зарубежных авторов инфекция является ведущим фактором невынашивания. Доказано неблагоприятное влияние на течение беременности персистирующей патогенной и условно-патогенной флоры. Инфекционные заболевания вызывают первичную фетопатию и

плацентарную недостаточность. В последнее десятилетие характер серьезной медико-социальной проблемы приобрели оппортунистические инфекции вследствие их широкого распространения и крайне неблагоприятного влияния на уровень общего и репродуктивного здоровья. Повсеместная распространенность и несомненное патогенетическое значение нарушений вагинально-цервикального биоценоза у женщин детородного возраста обусловили возрастающий интерес исследователей и клиницистов к неспецифическим инфекционно-воспалительным заболеваниям влагалища [1, 2].

Приоритетным направлением является изучение микробиоценоза репродуктивного тракта с использованием современных диагностических методик, определение роли недавно открытых микроорганизмов в генезе осложненного течения беременности и совершенствование терапии, направленной на коррекцию микробиоценоза влагалища, как на этапе прегравидарной подготовки, так и в ранние сроки беременности [3, 4].

**Цель исследования** – определение роли бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*, в осложненном течении беременности; оценка эффективности нитрафуратела в терапии бактериального вагиноза.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 134 пациенток, обратившихся в Центр планирования семьи, с целью реабилитации после неразвивающейся беременности (срок прерывания до 14 недель). Время обращения после выскабливания полости матки составило от 1 до 4 месяцев. По анамнестическим данным выделены две группы: I группа – первый эпизод замершей беременности (81 чел.); II группа – привычное невынашивание беременности с повторными замершими беременностями (53 чел.). Пациентки были сопоставимы по возрасту  $28,8 \pm 0,52$  и  $29,2 \pm 0,64$  соответственно, характеру менструальной функции, наличию экстрагенитальной патологии.

Клинико-лабораторное обследование включало: определение рН вагинального отделяемого, аминный тест, микроскопическое исследование вагинального отделяемого с окраской по Граму, ПЦР диагностика (выявление *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса простого герпеса (ВПГ), папилломы человека (ВПЧ), *S. trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*), а также *Atopobium vaginae* и оценка вагинального биоценоза с помощью системы «Флороценоз».

С целью терапии бактериального вагиноза (БВ) использовали: А) метронидазол вагинальные свечи по 500 мг два раза в день курс 7 дней (группа составила 19 чел.); В) нитрафурател (комплексный препарат «Макмирор Комплекс») по 1 свече на ночь вагинально курс 8 дней (28 чел.). Вторым этапом в группе А проводили восстановление микрофлоры, рекомендовали препарат «Вагилак» по 1 капсуле per os в день в течение 14 дней.

Цифровой материал, полученный в результате исследований, обрабатывали методом вариационной статистики на компьютере Pentium с использованием программы «Microsoft Excel», пакет анализа данных, описательная статистика.

**Результаты исследования.** По результатам комплексного обследования не обнаружено положительных проб на *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*. Хламидийная инфекция диагностирована только у 4 пациенток (3 %), *M. genitalium* выделена в 10 случаях (7,5 %), *U. urealyticum* – 52 чел. (38,8 %), *M. hominis* – 21 чел. (15,7 %), ЦМВ – 2 чел. (1,5 %), ВПГ – 11 чел. (8,2 %), ВПЧ – 59 чел. (44 %).

Неспецифические инфекционные заболевания влагалища обнаружены: вагинальный кандидоз – 32 чел. (23,9 %), БВ – 47 (35,1 %), аэробный вагинит – 24 (17,9 %). Только 31 пациентка (23,1 %) имели нормоценоз. Бактериальный вагиноз диагностировали на основании трех положительных

тестов, из четырех критериев Amsel, при этом обязательным критерием было наличие «ключевых клеток» в мазке вагинального отделяемого. Сочетание БВ отмечено с ВПГ и ВПЧ, так комплекс ВПГ+БВ выявлен в 9 случаях (что составило 81,8 % от пациенток с положительными пробами по ВПГ и 19,1 % в группе БВ, причем все пациентки относились к II группе), а БВ+ВПЧ – в 35 (59,3 % и 74,5 % соответственно). Известно, что сочетание БВ и папилломавирусной инфекции шейки матки повышает риск развития неопластических процессов, проведение кольпоскопии должно стать обязательным этапом обследования.

По частоте встречаемости БВ выявлены значительные различия между группами: I – 22 чел. (27,2 %), II – 25 чел. (49,0 %). Выявленная частота БВ в во II группе превышает частоту встречаемости среди женщин со спорадическим выкидышем, так по данным Будановой М.В. (2011г.), показатель составил 24,2 %, и позволяет говорить о важности неспецифического инфекционного процесса, связанного с анаэробной микрофлорой в генезе привычного НБ.

Для диагностики микоплазменной инфекции применяли метод качественной ПЦР, так как в последних рекомендациях «Российского общества дерматовенерологов и косметологов» (2012 г.) изменен подход к диагностике микоплазменной инфекции, вызванной условно-патогенными микроорганизмами. Применение методики количественного определения (культуральное исследование и метод количественной ПЦР), считается не целесообразным, так как не имеет доказанного клинического значения. Среди микоплазм, ассоциантом БВ, была только *U. urealyticum* – 32 чел. (68,1 %), различий между группами не отмечено (68,2 % и 68,0 %).

Относительно новым микроорганизмом, значение которого в генезе акушерско-гинекологической патологии широко изучается, является *Atopobium vaginae*. Микроорганизм впервые был описан в 1999г. Rodriguez и др., и принадлежит к семейству *Corinobacteriaceae*, обладает выраженным

полиморфизмом бактерий и представляет собой грамположительную анаэробную палочку (Schwiertz A. et al., 2006). Он может встречаться в одиночку, парами или короткими цепочками. *Atopobium* выделяет при метаболизме различные органические кислоты (молочную, уксусную, муравьиную, масляную, которая и дает специфический запах при БВ).

В настоящее время, по данным мировой литературы, развитие бактериального вагиноза и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) во многом связывают с *Atopobium vaginae* (Jovita M. et al, 1999; Bradshaw C.S. et al., 2006).

По нашим данным, *A. vaginae* встречался у 35 пациенток с БВ (74,5 %), в I группе – 12 случаев (54,6 %), во II – 23 (92 %). Следует отметить, что обследование с определением этиологического агента БВ, до и во время беременности не проводили ни одной пациентке.

Среди пациенток с диагностированным БВ (47 человек) эпизоды заболевания до беременности отметили 28 женщин (59,6 %), из них у 16 (57,1 %) наблюдали рецидивы во время беременности. Распределение по группам представлено: I – 7 чел. (31,8 %), II – 21 чел. (84,0 %). Терапия БВ до беременности проведена местными препаратами, содержащими метронидазол у 19 пациенток (67,9 %), а в остальных случаях применяли местные формы клиндамицина. Случаи рецидивирующего течения БВ можно объяснить этиологией заболевания в 74,5 %, так как устойчивость *A. vaginae* к метронидазолу является известным фактом.

Выбор препарата для терапии БВ основан на особенностях этиологии заболевания. В группе А (19 чел.) применяли метронидазол вагинальные свечи по 500 мг два раза в день курс 7 дней, второй этап – препарат «Вагилак» по 1 капсуле per os в день в течение 14 дней (в состав Вагилака входят штаммы лактобактерий, которые способствуют восстановлению нормальной микрофлоры влагалища, стимулируют защитные и регенеративные процессы в слизистой оболочке влагалища, а также

способствуют поддержанию оптимального pH слизистой оболочки; это бактерии *Lactobacillus reuteri* RC-14 и *Lactobacillus rhamnosus* GR-1).

При рецидивирующем БВ (группа В – 28 чел.) назначали «Макмирор Комплекс» по 1 свече во влагалище на ночь, курс 8 дней.

В состав «Макмирор Комплекс» входит нифурател (1 суппозитория – 500 мг) и нистатин – 250 тыс МЕ). Препарат обладает антибактериальным, противопаразитарным и противогрибковым действием. Нифурател высокоэффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Спектр действия включает: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri* 2a, *Shigella flexneri* б, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteridis*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* sph., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Rettgerella* spp., *Pragia fontium*, *Budvicia aquatica*, *Rachnella aquatilis* и *Acinetobacter* spp., прочие атипичные энтеробактерии, а также простейшие (трихомонады, амебы, лямблии); активен в отношении *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Atopobium vaginae*. Высокоактивен в отношении грибов рода *Candida*. Особенно эффективен в отношении штаммов, устойчивых к метронидазолу.

«Макмирор Комплекс» не нарушает физиологическую флору, что позволяет избежать развития дисбактериоза и быстро восстановить нормоценоз влагалища. Данная особенность позволяет исключить второй этап терапии, что является важным для пациента не только со стороны повышения комплаенса, но и с точки финансового обоснования преимущества терапии.

Контрольное обследование включало бактериоскопическое исследование и ПЦР (*A. vaginae* и *U. urealyticum*). Эффективность терапии в группе А составила 68,4 % (13 чел.), при этом у 5 чел. (26,3 %) развился кандидозный вульвовагинит, что расценено как осложнение

антибактериальной терапии. У 2 чел. (10,5 %) отмечены побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. В группе В эффективность лечения была 92,9 % (26 чел.), осложнений и побочных реакций не отмечено. Пациенткам с отсутствием эффекта от первого курса был назначен повторный курс терапии «Макмирор Комплекс» после менструации, получен положительный эффект в 100 %.

### **Выводы.**

1. Инфекционный фактор играет существенную роль в этиологии неразвивающейся беременности, в особенности в случае привычного невынашивания беременности.

2. Подробное изучение качественного и количественного состава микрофлоры влагалищного биотопа необходимо рекомендовать всем пациенткам с осложненным течением беременности.

3. Высокая частота встречаемости *Atopobium vaginae* у пациенток с бактериальным вагинозом и неразвивающейся беременностью в анамнезе позволяет рекомендовать для терапии бактериального вагиноза препарат, содержащий нифурател («Макмирор Комплекс»), как препарат выбора, учитывая устойчивость микроорганизмов к метронидазолу.

### **Список литературы:**

1. Буданова М.В. Клинико-метаболические нарушения при синдроме потери плода: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 24 с.

2. Гаджиева Ф.Р. Цитокины как патогенетические маркеры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза // Проблемы репродукции. – 2011. – № 1. – С. 110–113.

3. Майсурадзе Л.В. Нарушения и коррекция микробиоценоза влагалища у беременных при неблагоприятных факторах внешней среды: дис. ... докт. мед. наук. – М., 2013. – 28 с.

4. Плахова К.И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК-человека (клинико-лабораторное исследование): дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.

## References

1. Budanova M.V. Kliniko-metabolicheskie narusheniya pri sindrome poteri ploda: Dis. kand. med. Nauk [Clinical-metabolic disturbances in the fetus loss syndrome: thesis ... Cand. med. Science]. Moscow, 2011. 24 p. (in Russian).

2. Gadzhieva F.R. Tsitokiny kak patogeneticheskie markery vospalitel'nogo protsessa pri nevyshivaniy beremennosti infektsionnogo geneza [Cytokines as pathogenetic markers of an inflammatory process in noncarrying of pregnancy of an infectious genesis]. *Problemy reproduksii*, 2011, no. 1, pp. 110–113 (in Russian).

3. Maysuradze L.V. Narusheniya i korrektsiya mikrobiotsenoza vlagalishcha u beremennykh pri neblagopriyatnykh faktorakh vneshney sredy: Dis. dokt. med. nauk [Disturbances and correction of microbiocenosis in unfavourable environmental factors: thesis ... Doct. med. Science]. Moscow, 2013. 28 p. (in Russian).

4. Plakhova K.I. Osobennosti terapii bakterial'nogo vaginoza, assotsirovannogo s *Atopobium vaginae*, i kharakteristika vydeleniy iz vlagalishcha s ispol'zovaniem DNK-cheloveka (kliniko- laboratornoe issledovanie): Dis. kand. med. Nauk [Peculiarities of the therapy of bacterial vaginosis associated with *Atopobium vaginae*, and the characteristics of vaginal discharge with the use of human DNA (clinical-laboratory investigation): thesis ... Cand. med. Science]. Moscow, 2007. 24 p. (in Russian).

**Олина Анна Александровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России, главный врач поликлиники ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России (тел.: 8 (342) 217-10-31, e-mail: olina29@mail.ru).

**Буничева Наталья Вячеславовна** – врач акушер-гинеколог ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России (тел.: 8 (342) 217-10-31, e-mail: bunichevan@mail.ru).

**Метелева Татьяна Александровна** – студентка 6 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России (тел.: 8 (342) 217-10-31, e-mail: rector@psma.ru).

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614990. г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

**Olina Anna Aleksandrovna** – Doctor of Medical Science, professor of the department of obstetrics and gynecology, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Wagner, head

doctor of the Perm State Academy of Medicine policlinic (tel. 8 (342) 217-10-31, e-mail: olina29@mail.ru).

**Bunicheva Natalya Vyacheslavovna** – obstetrician-gynecologist, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner (tel. 8 (342) 217-10-31, e-mail: bunichevan@mail.ru).

**Metleva Tatyana Aleksandrovna** – 6-year student of the medical faculty, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner (tel. 8 (342) 217-10-31, e-mail: rector@psma.ru).

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training "Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner" of the Ministry of Health Service of the Russian Federation, 26, Petropavlovskaya Street, Perm, 614990, Russia.