

# Сравнительная эффективность нифуратела и метронидазола в терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*

Ю.Н.Перламутров<sup>1</sup>, М.А.Гомберг<sup>1</sup>, Н.И.Чернова<sup>1</sup>, О.И.Бочкова<sup>1</sup>, С.Н.Щербо<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет;

<sup>2</sup>Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва

**Цель исследования:** оценка эффективности комбинации нифуратела с нистатином для лечения больных с бактериальным вагинозом (БВ), ассоциированным с *A. vaginae*.

**Пациенты и методы:** проведено проспективное сравнительное исследование клинической эффективности, безопасности и переносимости комбинации нифуратела с нистатином у больных с БВ, ассоциированным с *A. vaginae*. Всего обследовано 197 женщин, отвечающих критериям включения/исключения, и 20 здоровых женщин, составивших контрольную группу. У 148 из 197 женщин, согласно критериям Амсела, был поставлен диагноз БВ, в то время как у 49 женщин этот диагноз не был подтвержден, и они из дальнейшего исследования были исключены. При исследовании методом ПЦР *A. vaginae* были обнаружены в 83 (56%) из 148 случаев БВ, при этом ни у кого из женщин контрольной группы этот микроорганизм не находили ( $p < 0,01$ ). Больные получали местное лечение свечами с комбинацией 500 мг нифуратела и 200 тыс Ед нистатина по 1 свече на ночь в течение 8 дней – (группа 1) или стандартное лечение свечами, содержащими 500 мг метронидазола, по 1 свече 2 раза в сут утром и вечером в течение 10 дней (группа 2 – сравнения).

**Результаты** лечения оценивали через неделю после окончания лечения по критериям Амсела и характеру микробиологической картины вагинального отделяемого. Контроль излеченности в отношении *A. vaginae* проводили методом ПЦР через месяц после окончания лечения. Результаты: при БВ *Atopobium vaginae* обнаруживали почти в 60% случаев, что позволяет рассматривать его в качестве дополнительного маркера БВ. При БВ, ассоциированном с *A. vaginae*, эффективность лечения комбинацией нифуратела с нистатином составила 90,3%, в то время как стандартная терапия метронидазолом оказалась совершенно не эффективной (положительный результат был достигнут только в 10% наблюдений).

**Заключение:** комбинация нифуратела с нистатином оказалась значительно эффективнее интравагинального применения метронидазола при лечении БВ, ассоциированного с *A. vaginae*. Стандартная терапия метронидазолом оказывается неэффективной при длительной или рецидивирующей формах БВ, связанных, по мнению ряда авторов, с наличием в биотопе влагалища *A. vaginae*.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, лечение, профилактика рецидива, нифурател, нистатин, метронидазол

## A comparative effectiveness of nifuratel and metronidazole in therapy of bacterial vaginosis associated with *Atopobium vaginae*

Yu.N.Perlamutrov<sup>1</sup>, M.A.Gomberg<sup>1</sup>, N.I.Chernova<sup>1</sup>, O.I.Bochkova<sup>1</sup>, S.N.Shcherbo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry;

<sup>2</sup>N.I.Pirogov Russian State Medical University, Moscow

**The objective of the study:** to evaluate the effectiveness of a combination of nifuratel with nystatin for treatment of patients with bacterial vaginosis (BV) associated with *A. vaginae*.

**Patients and methods:** a prospective comparative study of the clinical effectiveness, safety and tolerance of a combination of nifuratel with nystatin was performed in patients with BV associated with *A. Vaginae*. On the whole, the examination embraced 197 women meeting the inclusion/exclusion criteria, and 20 healthy women who comprised the control group. 148 of 197 women, according to Amsel criteria, were diagnosed with BV, while in 49 women this diagnosis was not confirmed, and they were excluded from further investigation. Examination using PCR method detected *A. vaginae* in 83 (56%) of 148 cases of BV, while in no women of the control group this microorganism was detected ( $p < 0.01$ ). Patients received local treatment with suppositories with a combination of 500 mg of nifuratel and 200 thousand IU of nystatin by 1 suppository at night for 8 days – (group 1) or standard treatment with suppositories containing 500 mg of metronidazole by 1 suppository twice a day mornings and evenings for 10 days (group 2 – reference). The results of treatment were assessed a week after termination of therapy according to Amsel criteria and by the character of the microbiological picture of vaginal discharge. Control of recovery with respect to *A. Vaginae* was performed by PCR method a month after termination of therapy.

**Results:** in BV *Atopobium vaginae* was detected in almost 60% of cases, which permits to consider it as an additional marker of BV. In BV associated with *A. vaginae*, the efficacy of treatment with a combination of nifuratel with nystatin amounted to 90.3%, whereas standard metronidazole therapy proved to be absolutely ineffective (positive results were obtained only in 10% of observations).

**Conclusion:** combination of nifuratel with nystatin has proven to be much more effective than intravaginal application of metronidazole for treatment of BV associated with *A. vaginae*. Standard metronidazole therapy has proven to be ineffective in persistent or recurrent forms of BV related, according to a number of authors, to presence of *A. Vaginae* in vaginal biotope.

**Key words:** bacterial vaginosis, treatment, relapse prevention, nifuratel, nystatin, metronidazole

**Е**сли при обследовании женщин с выделениями из влагалища обнаруживают инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), или активно размножающиеся грибы рода *Candida*, являющиеся условно-патогенными микроорганизмами, то в таких случаях тактика врача достаточно четко определена в соответствующих рекомендациях. Значительно сложнее ситуация обстоит с пациентками, обратившимися с жалобами на необычные выделения из влагалища, при обследовании которых не удалось выделить единственный микроорганизм, объясняющий наличие таких выделений. Классическим примером таких состояний и ведущей по частоте причиной патологических выделений из влагалища является нарушение нормального микробного состава вагинального содержимого – бактериальный вагиноз (БВ) [1–4].

Ведущая роль в развитии БВ принадлежит облигатно-анаэробным бактериям. Это состояние рассматривается как полимикробный вагинальный синдром, характеризующийся не только выделениями из влагалища, но часто сопровождающийся поражением шейки матки, тела матки, ее придатков, а также являющийся причиной патологии беременности и родов [5, 6].

Данные литературы о клинико-микробиологических особенностях БВ многочисленны и противоречивы. Соответственно, и тактика ведения таких больных остается во многом неопределенной [7, 8]. Идентификация одного патогенного микроорганизма не может объяснить сложного патогенеза БВ, что противоречит постулатам Коха, согласно которым, каждому инфекционному заболеванию должен соответствовать определенный микроорганизм [9].

Бактерии, с которыми ассоциируют развитие БВ, самые разнообразные. Чаще всего называют *G. vaginalis*, различные микоплазмы, анаэробные грамотрицательные палочки (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides spp.*), пептострептококки, три группы микроорганизмов, которые так и назвали «бактерии, ассоциированные с БВ» (BVAB 1, 2 и 3), а также *Atopobium vaginae* [10–12].

Публикации, где говорится о высокой корреляции БВ с *A. vaginae*, в последние годы появляются все чаще [13]. Показано, что *Atopobium vaginae* очень часто обнаруживается при БВ и никогда не встречается у женщин с нормальной вагинальной флорой [14]. В одной из первых работ, где это было четко показано, авторы клонировали гены 16s rRNA, амплифицированные из нормальной и нарушенной микрофлоры влагалища [15].

Исследование биоптатов из влагалища с использованием метода FISH (fluorescence *in situ* hybridization) показало, что клинический диагноз БВ сочетается с образованием бактериальных пленок на поверхности эпителия. В этих биопленках более 90% приходится на *G. vaginalis* и *A. vaginae* [9]. Добиться элиминации микроорганизмов в биопленках намного сложнее, что может приводить к неэффективности терапии и рецидивированию БВ.

В исследованиях К.И.Плаховой и др. обнаружено, что если течение БВ носило длительный рецидивирующий характер, то *A. vaginae* обнаруживали в 100% случаев. При этом в контрольной группе женщин без БВ *A. vaginae* не находили [16, 17]. Теми же авторами было впервые показано, что при интравагинальном лечении БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, клиндамицин оказался значительно более эффективным, чем стандартная терапия метронидазолом. По данным M.Ferris et al., *A. vaginae* устойчивы к метронидазолу (8–256 мкг/мл), но чувствительны к клиндамицину (<0,125 мкг/мл) и нифурателю (0,125–1 мкг/мл). При этом авторы отметили, что клиндамицин подавляет нормальную флору влагалища, в то время как нифурател не влияет на нее [18–21]. В 2009 г. F.Mailland et al. сообщили об исследовании *in vitro* эффективности нифуратела в отношении *A. vaginae*, причем при его использовании не происходило подавления роста лактобацилл, что важно для восстановления нормальной микрофлоры влагалища [22].

**Целью настоящего исследования** явилась оценка распространенности БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, и оценка эффективности комбинации нифуратела с нистатином (препарат Макмирор-комплекс) при терапии БВ, ассоциированного с *A. vaginae*.

## Пациенты и методы

Проведено открытое проспективное сравнительное исследование клинической эффективности, безопасности и переносимости комбинации нифуратела с нистатином у больных с БВ, ассоциированным с *A. vaginae*.

Диагноз БВ ставили по наличию 3 из 4 критериев Амсела.

После установления диагноза БВ сравнивали результаты интравагинального лечения БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, с использованием свечей с комбинацией 500 мг нифуратела и 200 тыс ЕД нистатина (Макмирор-комплекс по 1 свече на ночь в течение 8 последовательных дней) – группа 1 со стандартной терапией свечами, содержащими 500 мг метронидазола (Флагил по 1 свече 2 раза в сут утром и вечером в течение 10 дней) – группа 2 (сравнения). Контрольную группу составили 20 женщин без патологических выделений из влагалища, обратившихся для профилактического обследования на ИППП. У этих женщин при клинико-лабораторном обследовании патологии выявлено не было, но у них также оценивали частоту выявления *A. vaginae*.

Контрольное обследование проводили не ранее, чем через неделю после окончания лечения, и оценивали по субъективным (исчезновению жалоб на выделения из влагалища) и объективным признакам (критериям Амсела и нормализация микробиологической картины в вагинальном отделе). Контроль излеченности методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили не ранее, чем через месяц после окончания лечения.

Характеристика пациентов: в исследование включали пациенток репродуктивного возраста с жалобами на необычные выделения из влагалища.

Критерии включения: возраст от 18 до 50 лет, жалобы на патологические выделения из влагалища, обнаружение *A. vaginae* методом ПЦР.

Критерии исключения: беременность и лактация, наличие ИППП в период проведения исследования, системная и

### Для корреспонденции:

Гомберг Михаил Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета  
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1  
Телефон: (495) 415-0657

Статья поступила 08.02.2011 г., принята к печати 23.05.2011 г.

местная антибактериальная терапия в течение 2 нед до начала проведения исследования.

Все включенные в исследование пациентки были рандомизированы методом случайной выборки.

На всех включенных в исследование пациентов заполнялись индивидуальные регистрационные карты, в которые вносились даты посещений врача, возраст пациенток, диагноз, клинические признаки и сроки исчезновения клинических признаков БВ, результаты клинических и микробиологических исследований.

На трех визитах (до лечения, на 14-й день после начала лечения и через месяц после окончания лечения) у всех пациенток исследовали выраженность клинических симптомов заболевания (субъективные ощущения, наличие запаха, выделения из влагалища), оценивались сроки исчезновения симптомов на фоне лечения.

Микроскопическое исследование содержимого влагалища проводили с помощью окраски мазков по Граму.

Исследование содержимого влагалища на наличие возбудителей и состояние биоценоза влагалища проводили методом ПЦР.

Специально для данного исследования разработали мультипраймерный тест с количественным определением методом ПЦР в одном образце *G. vaginalis*, *Lactobacillus spp.* и *A. vaginae*. Кроме того, у пациенток методом ПЦР исключали наличие *C. trachomatis*, *U. urealyticum* и *M. genitalium*.

Оценку эффективности лечения проводили по результатам сопоставления клинической эффективности и бактериологических данных. Оценивали наличие нежелательных явлений в процессе лечения.

Для статистического анализа использовали метод вариационной статистики. Сравнение величин проводили с помощью критерия Фишера. Статистически значимыми принимали различия с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Всего было обследовано 197 женщин (средний возраст  $27 \pm 4,9$  лет), отвечавших критериям включения/исключения.

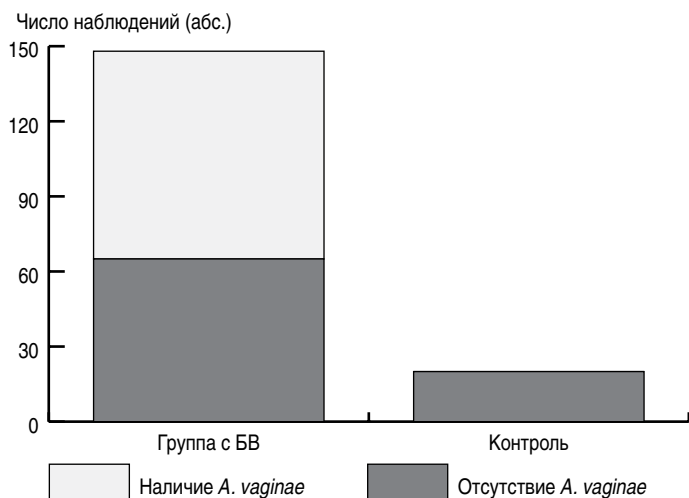


Рис. 1. Выявление *A. vaginae* при бактериальном вагинозе и в контрольной группе.

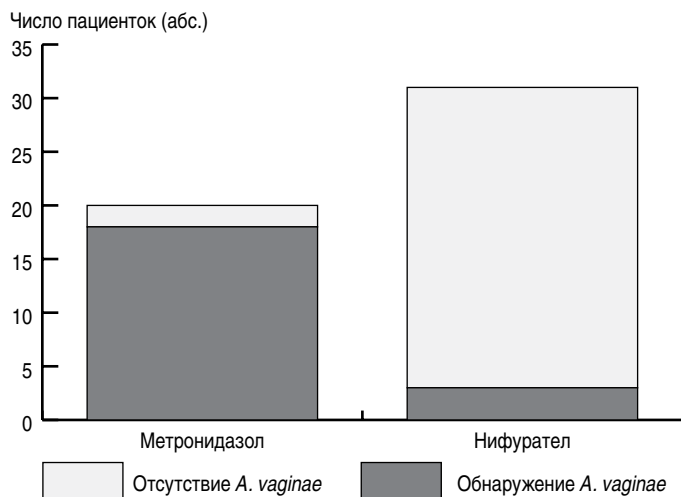


Рис. 2. Сравнительные результаты лечения.

ния, и 20 здоровых женщин, составивших контрольную группу. У 148 из 197 женщин, согласно критериям Амсела, был поставлен диагноз БВ, в то время как у 49 женщин этот диагноз не был подтвержден, и они из дальнейшего исследования были исключены. Среди пациенток с БВ не было отмечено случаев постоянного рецидивирования заболевания.

При исследовании методом ПЦР *A. vaginae* были обнаружены в 83 (56%) из 148 случаев БВ, при этом ни у кого из женщин контрольной группы этот микроорганизм не находили. Эти различия были статистически достоверны ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

Результаты сравнительной эффективности интравагинальной терапии БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, при использовании комбинации нифуратела с нистатином и метронидазола удалось оценить у 51 больной, 31 из которых получали Макмирор-комплекс (группа 1), а 20 – Флагил (группа 2).

В группе 1 клиническое и бактериологическое излечение наблюдали в 28 (90,3%) из 31 случаев. У 3 (9,7%) пациенток полного клинического излечения не было, и во всех этих случаях при контрольном исследовании вновь обнаруживали *A. vaginae*.

В группе 2 клиническое и бактериологическое излечение наблюдали лишь в 2 случаях из 20 (10%), и во всех случаях неудач терапии при контрольных исследованиях вновь находили *A. vaginae* (рис. 2).

При сравнении результатов терапии в обеих группах при помощи точного критерия Фишера выявлены статистически значимые различия в эффективности лечения в пользу группы 1 (группа больных, получавших комбинацию нифуратела и нистатина).

Побочных эффектов, реакций гиперчувствительности ни у одной из пациенток, прошедших полный курс терапии комбинацией нифуратела с нистатином и явившихся на контрольные обследования, не отмечали. В группе пациенток, получавших метронидазол, в 3 случаях наблюдали клинические признаки кандидоза влагалища.

Ни в одном случае не потребовалось преждевременной отмены препаратов и выведения пациенток из исследования.

## Выводы

1. При БВ *Atopobium vaginae* обнаруживали почти в 60% случаев, при этом в контрольной группе этот возбудитель не был выявлен ни разу. На этом основании правомочно рассматривать *A. vaginae* как дополнительный и весьма надежный маркер БВ. Относительно невысокая частота обнаружения *A. vaginae* при БВ в данном исследовании может быть объяснена отсутствием случаев рецидивирующего течения заболевания.

2. При БВ, ассоциированном с *A. vaginae*, эффективность лечения комбинацией нифуратела с нистатином составила 90,3%, в то время как стандартная терапия метронидазолом оказалась совершенно не эффективна (положительный результат был достигнут только в 10% случаев).

Таким образом, комбинация нифуратела с нистатином оказалась значительно эффективнее интравагинального применения метронидазола при лечении БВ, ассоциированного с *A. vaginae*. Наличие в этой комбинации нистатина дает дополнительные преимущества при возможном сочетании БВ с кандидозом влагалища, а также для профилактики развития вагинального кандидоза, что нередко случается при монотерапии БВ метронидазолом или другими антибиотиками.

3. На основании полученных данных можно сделать вывод, что стандартная терапия БВ метронидазолом оказывается неэффективной и нуждается в пересмотре. Особенно важно иметь это в виду при лечении длительно текущего рецидивирующего БВ, когда, согласно ранее опубликованным данным, *A. vaginae* обнаруживается практически в 100% случаев [16, 17].

## Литература

1. Srinivasan S., Fredricks D.N. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008; Vol. 2008. N: 750479.
2. Watanabe K. Topics on anaerobic bacteria and anaerobic infection. *Kansenshogaku Zasshi.* 2006; 80(2): 76–83.
3. Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J., Hochwalt A., Forney L.J. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009; 22(1): 11–8.
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: ООО «НЕВА-ЛЮКС», 2001; 364.
5. Atashili J., Poole C., Ndumbe P.M., Adimora A.A., Smith J.S. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS* 2008; 22(12): 1493–501.
6. Burton J.P., Chilcott C.N., Al-Qumber M., Brooks H.J., Wilson D., Tagg J.R., Devenish C. A preliminary survey of *Atopobium vaginae* in women attending the Dunedin gynaecology out-patients clinic: is the contribution of the hard-to-culture microbiota overlooked in gynaecological disorders? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005; 45(5): 450–2.
7. Schwiertz A., Taras D., Rusch K., Rusch V. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints? *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006; 5: 4.
8. Donders G.G. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007; 21(3): 355–73.
9. Hale L.P., Swidsinski A., Mendling W. Bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2006; 12; 354(2): 202–3.
10. Verstraelen H., Verhelst R., Claeys G., Temmerman M., Vanechoutte M. Culture-independent analysis of vaginal microflora: the unrecognized association of *Atopobium vaginae* with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(4): 1130–2.

11. Плахова К.И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК-чипов. М., 2004.
12. Ferris M.J., Maszta A., Aldridge K.E., Fortenberry J.D., Fidel P.L.Jr., Martin D.H. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis.* 2004; 4: 5.
13. Tabrizi S.N., Fairley C.K., Bradshaw C.S., Garland S.M. Prevalence of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* in vaginal women. *Sexually Transmitted Diseases* 2006; 33(11): 663–5.
14. Ferris M.J., Maszta A., Martin D.H. Use of Species-Directed 16S rRNA Gene PCR Primers for Detection of *Atopobium vaginae* in Patients with Bacterial Vaginosis. *J of Clinical Microbiology* 2004; 42(12): 5892–4.
15. Collins, Wallbanks 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; 95: 235–40.
16. Плахова К.И., Гомберг М.А., Атрошкина М.Е., Ильина Е.Н., Говорун В.М. Идентификация микробного состава выделений из влагалища методами генодиагностики. *Вестник дерматологии и венерологии* 2007; 6: стр 31.
17. Плахова К.И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК-чипов (клинико-лабораторное исследование) Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
18. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K., Morton A.N., Rudland E., Garland S.M. The Association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with Bacterial Vaginosis and Recurrence after Oral Metronidazole Therapy. *J of Infectious Diseases* 2006; 194(6): 828–36.
19. Morton A.N., Bradshaw C.S., Fairley C.K. Changes in the diagnosis and management of bacterial vaginosis following clinical research. *Sexual Health* 2006; 3(3) 183–5.
20. Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J., et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over 12 months following oral metronidazole & factors associated with recurrence. *J of Infectious Diseases* 2006; 193(11): 1478–86.
21. Mendling W., Mailland F. Microbiological and pharmaco-toxicological profile of nifuratel and its favourable risk/benefit ratio for the treatment of vulvo-vaginal infections. A review. *Arzneimittelforschung.* 2002; 52(1): 8–13. PMID 11838277.
22. Mailland F., Togni G., Battini V., Caserini M. Susceptibility of *Atopobium vaginae* to nifuratel, Scientific Dept., Polichem SA, Lugano, IPAS Institute, Ligornetto, Switzerland, 2009.

## Информация о соавторах:

Перламутров Юрий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета, заслуженный врач РФ, главный дерматовенеролог Департамента Здравоохранения г. Москвы  
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1  
Телефон: (495) 415-0657

Чернова Надежда Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета  
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1  
Телефон: (495) 415-0657

Бочкова Ольга Игоревна, ординатор кафедры кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета  
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1  
Телефон: (495) 415-0657

Щербо Сергей Николаевич, доктор биологических наук, профессор, исполняющий обязанности заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики ФВБ Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1а  
Телефон: (495) 434-6145