

УДК

Современные подходы и направления антимикробной терапии бактериального вагиноза

О.В. Решетько, К.А. Луцевич

Саратовский государственный медицинский университет, Саратов, Россия

Оценка эффективности режимов антимикробной терапии у женщин с *бактериальным вагинозом* (БВ) как вне беременности, так и во время беременности остается сложной задачей из-за вариабельности критериев диагностики и излеченности, используемых в клинических исследованиях. Данная статья представляет собой обзор исследований по применению различных режимов местной и системной терапии БВ. Показано, что антибактериальная терапия у женщин с БВ значительно уменьшает риск персистенции инфекции по сравнению с плацебо. В статье обсуждается поиск специфиче-

ских режимов лечения рецидивов БВ, а также эффективность применения пробиотиков при данном состоянии. Рассматривается взаимосвязь между БВ и риском гинекологических и акушерских осложнений, а также связанная с этим необходимость лечения женщин с бессимптомным течением БВ. В то же время результаты лечения БВ у беременных с целью уменьшения риска преждевременных родов остаются противоречивыми.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, рецидив, преждевременные роды, антимикробная терапия.

Несмотря на широкое распространение *бактериального вагиноза* (БВ) и его значимый риск для здоровья, осведомленность о нем женщин остается очень низкой. Больные часто пытаются самостоятельно диагностировать вагинальное расстройство, советуясь с врачом по телефону и занимаясь самолечением [1, 2]. С другой стороны, отмечается неадекватность лечения в амбулаторной практике женщин с жалобами на вагинальные симптомы. Это связывают с отсутствием у врачей соответствующих знаний и нежеланием следовать разработанным рекомендациям [3, 4]. Из-за ограниченности сведений о этиопатогенезе заболевания и механизмах восприимчивости существуют трудности в эффективном ведении пациентов с БВ. Хотя споры о причинах и возбудителях заболевания продолжаются, БВ характеризуется увеличением количества *Gardnerella vaginalis* и таких анаэробов, как *Mobiluncus* spp. и *Atopobium* spp., наряду с относительным уменьшением во влагалищной среде *Lactobacillus* spp. [5]. Успех терапии БВ обеспечивается адекватным сочетанием этиотропного и патогенетического лечения, направленного на устранение факторов риска и восстановление нормальной микрофлоры влагалища. Однако антибактериальная терапия БВ остается нелегкой задачей в виду частых рецидивов заболевания или низкой эффективности используемых препаратов. Следует также отметить, что среди опубликованных клинических исследований лечения БВ варьируют как критерии постановки диагноза, так и критерии «излеченности», что затрудняет сравнение эффективности применяемых режимов терапии.

Критерии диагностики и излеченности БВ в клинических исследованиях

Сравнение, особенно количественное, результатов разных клинических исследований очень часто приводит к ошибочным заключениям вследствие различий в дизайне исследований, критериях включения и критериях исхода, методологии и ряда других предвиденных и непредвиденных факторов. Клинические исследования терапии БВ из-за варибельности критериев диагностики и излеченности особенно часто являются предметом таких ошибок. Для подтверждения БВ используют предложенный Amsel (1983 г.) диагностический тест, который требует наличия минимум 3-х из четырех признаков заболевания [6]. В большинстве эпидемиологических исследований в качестве критериев диагноза БВ используются критерии Nugent с общей оценкой вагинального отделяемого с окраской по Граму, которые обладают более высокой по сравнению с критериями Amsel чув-

ствительностью и специфичностью (89% и 83% соответственно) [7]. При этом подсчитываются и оцениваются 3 морфотипа: *Lactobacillus*, *Mobiluncus* и *Gardnerella*. Согласно критериям Nugent, общая оценка ≥ 7 баллов свидетельствует о наличии БВ, оценка 4-6 баллов рассматривается как промежуточное состояние, а 0-3 балла – как нормальное состояние [8]. Показана тесная корреляция между критериями Amsel и Nugent [9].

В конце 1990-х гг. было обращено внимание на необходимость разработки более строгих критериев при проведении клинических исследований, оценивающих различные режимы терапии БВ, как в отношении диагностики заболевания, так и излеченности. В 1998 г. Управление США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) опубликовало рекомендации, согласно которым диагноз БВ должен ставиться в изучаемой популяции при наличии всех 4-х критериев Amsel и общей оценке вагинального отделяемого с окраской по Граму, равной ≥ 4 баллов. Излеченность подтверждается отсутствием всех 4-х критериев Amsel и общей оценкой вагинального отделяемого с окраской по Граму, равной 0-3 баллов при оценке эффективности на 21-30-й день от начала терапии. Однако использование данных критериев может быть причиной значительных различий в оценке исходов лечения. Так, этими критериями не оценивается элиминация чрезмерного роста анаэробов с последующим клиренсом специфического запаха (аминов) и «ключевых» клеток у включенных в исследование женщин, когда еще не восстановлена нормальная микрофлора влагалища с преобладающей колонизацией *Lactobacillus*, необходимой для уменьшения значения pH. Согласно имеющимся литературным данным, уменьшение значения pH вагинальной среды не коррелирует с большей продолжительностью ремиссии [10, 11]. С другой стороны, изменение (увеличение) pH вагинальной среды может происходить по многим причинам, например, из-за хламидийной инфекции [12].

При прогнозировании излеченности БВ установлено, что критерии Nugent коррелируют с клиническим выздоровлением. Женщины с оценкой состояния вагинальной микрофлоры 9-10 баллов с меньшей вероятностью достигнут излеченности, чем женщины с оценкой < 9 баллов. Считается, что у женщин с оценкой по критериям Nugent ≤ 8 баллов влагалищная флора представлена преимущественно *Gardnerella* spp., в то время как оценка 9-10 баллов указывает на присоединение *Mobiluncus* spp. Полагают, что оценка 9-10 баллов отражает более сложный состав вагинальной флоры с более вероятным присутствием большого количества ана-

эробов, что в свою очередь обуславливает более низкую эффективность терапии и последующее рецидивирование БВ. Кроме того, с излеченностью достоверно связан такой фактор, как половое воздержание или защищенный секс [13]. Существуют определенные трудности с отнесением включенных пациенток в ту или иную категорию при проведении сравнительных исследований. Так, промежуточное состояние влажной флоры пациенток должно быть учтено при изучении режима терапии или факторов риска и затем подвергнуто независимому анализу [14]. В ряде исследований группа беременных женщин с промежуточной флорой была включена в категорию пациенток с БВ, что оправдано для изучения риска преждевременных родов и осложнений после аборта [12, 15]. Для лучшего понимания влияния лечения на исходы беременности в клинических исследованиях антимикробной терапии БВ предлагается в качестве переменных эффективности оценивать не только микробиологический, но и клинический профиль заболевания [16].

Лечение БВ у небеременных женщин

За последние 20 лет произошло мало изменений в терапевтическом подходе к БВ, нацеленном на эрадикацию анаэробов с помощью антимикробных препаратов с антианаэробной активностью, в основном нитроимидазолов (метронидазол) и линкозамидов (клиндамицин). Следует подчеркнуть, что уровень доказательности применения различных лекарственных форм метронидазола и клиндамицина для лечения БВ может быть отнесен к категории А-I. Однако процент излеченности при всех рекомендованных режимах терапии этими двумя препаратами остается ниже оптимального (50–80%) [17, 18].

Обзор ранних работ свидетельствует, что доза метронидазола и продолжительность терапии могут быть важными факторами, определяющими как эффективность терапии, так и вероятность рецидива заболевания. Назначение небеременным женщинам с БВ метронидазола внутрь в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 7 дней более эффективно по сравнению с однократным приемом внутрь 2 г препарата (эффективность через 4 недели после завершения терапии составляет 82–88% против 54–62% соответственно) [17]. Сравнительное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование метронидазола с пролонгированным действием (750 мг внутрь 1 р/сут в течение 7 и 14 дней соответственно) продемонстрировало высокую частоту излеченности женщин с БВ при длительности терапии 14 дней. Однако это наблю-

далось только на контрольном визите спустя 7 дней после завершения терапии и на 21-й день после включения пациенток в исследование (63,4% по сравнению с 44,8% у получавших лечение в течение 7 дней). На 2-м контрольном визите через 21 день после прекращения лечения и 35-й день после включения в исследование частота излеченности существенно не различалась в исследуемых группах, что свидетельствовало о рецидиве заболевания или о реинфекции [13].

Отмечается одинаковая эффективность системного (внутри) и местного применения метронидазола [19]. Доступность местных форм метронидазола устраняет необходимость системной терапии у многих пациенток, особенно при наличии у них *неблагоприятных побочных реакций* (НПР) со стороны ЖКТ после приема препарата внутрь. Проведенные в начале 1990-х гг. рандомизированные, двойные слепые, контролируемые исследования эффективности лечения пациенток с симптомами БВ 0,75% вагинальным гелем метронидазола (5 г 2 р/сут в течение 5 дней) продемонстрировали, что суммарный процент излеченности спустя 4–16 дней после завершения лечения составил 81%, а спустя 28–32 дня – 71% [17]. В более позднем проспективном, рандомизированном исследовании лечения БВ не наблюдали различий в эффективности или безопасности между режимами интравагинального применения 0,75% геля метронидазола (1 р/сут или 2 р/сут в течение 5 дней) [20]. При назначении интравагинально клиндамицина в виде 2% крема (5 г на ночь в течение 7 дней) суммарный процент излеченности спустя 4–10 дней после завершения лечения составил 80%, а спустя 25–39 дней – 82% [17]. Было продемонстрировано, что 3-дневный курс клиндамицина в виде вагинального крема также эффективен, как и 7-дневный стандартный режим [17]. В дальнейшем многоцентровое, проспективное, рандомизированное исследование, включавшее 384 женщин с БВ, подтвердило отсутствие достоверного различия в эффективности между 7- и 3-дневными курсами лечения вагинальными формами клиндамицина, отметив, однако, низкую эффективность лечения (47,8% и 53,7% соответственно крем и суппозитории) [21]. Было выполнено сравнение режимов дозирования метронидазола внутрь (500 мг 2 р/сут в течение 7 дней), интравагинально клиндамицина в виде 2% крема (5 г на ночь в течение 7 дней) и метронидазола в виде 0,75% геля (5 г 2 р/сут в течение 5 дней). Суммарный процент излеченности спустя 5–10 дней после завершения лечения составил 86% при приеме внутрь метронидазола, 85% - при назначении интравагинально крема клиндамицина и 81% - геля метронидазола.

В то же время суммарный процент излеченности спустя 4 недели после завершения лечения составил 78%, 82% и 71% соответственно [17].

Альтернативным системному назначению метронидазола (500 мг 2 р/сут в течение 7 дней) является применение клиндамицина внутрь в дозе 300 мг 2 р/сут в течение 7 дней. Показана сходная терапевтическая эффективность обеих схем лечения (96% и 94% соответственно) [22]. Хотя системное и интравагинальное применение метронидазола и клиндамицина эффективно для лечения БВ, местная антибактериальная терапия ведет к уменьшению частоты НПП (тошнота, рвота и нарушения вкуса) [23]. Кроме того, у пациенток наблюдается большее удовлетворение интравагинальным лечением по сравнению с системным. С другой стороны, большинство интравагинальных режимов лечения БВ, как и системная терапия, требуют неудобного ежедневного применения препаратов в течение нескольких дней с отрицательным эффектом на комплаентность. Чтобы не повышать дозу активного вещества и не ставить под угрозу эффективность лечения, разработана биоадгезивная матрица в виде интравагинального крема пролонгированного действия с 2% содержанием клиндамицина. Появление на фармацевтическом рынке 2% вагинального крема клиндамицина с замедленным высвобождением показало, что его одноразовое назначение также эффективно и безопасно для лечения БВ, как и стандартная 7-дневная интравагинальная аппликация обычного 2% крема клиндамицина (84,4% и 84% соответственно) [24].

Лечение БВ во время беременности

Лечение беременных с БВ, принципиально не отличаясь от такового вне беременности, позволяет снизить перинатальные риски, особенно если терапия начата как можно раньше. Важно идентифицировать факторы, приводящие к восходящей инфекции при БВ, когда становится необходимым лечение как нижнего, так и верхнего отделов генитального тракта. Кроме того, антимикробная терапия БВ во время беременности, протекающего как бессимптомно, так и с клиническими проявлениями, должна учитывать заболевание женщин с высоким риском (преждевременные роды в анамнезе) и с низким риском [25].

Эффективность системного лечения беременных женщин метронидазолом с различными режимами дозирования составляет от 38 до 77% [16, 26, 27]. Продемонстрировано выздоровление беременных женщин с БВ в 70% случаев через 2–4 недели лечения комбинацией метронидазол + эритромицин [28]. Метронидазол назначают в дозе 250 мг внутрь

3 р/сут в течение 7 дней или 2 г внутрь однократно не ранее второго или третьего триместра беременности, хотя в экстренных случаях по однократной схеме проводят лечение и в первом триместре [29]. Низкие дозы рекомендуются для ограничения влияния препарата на плод. Мета-анализ 7 проспективных и одного ретроспективного исследований лечения метронидазолом беременных женщин в первом триместре (согласно классификации FDA, метронидазол относится к категории В) не обнаружил его мутагенности и увеличения риска тератогенности [30]. Тем не менее, эффект метронидазола на плод на любой стадии беременности является предметом обсуждения. Наблюдение детей, подвергшихся внутриутробному воздействию метронидазола, не обнаружило доказательств хронических тератогенных эффектов [31]. С учетом локального характера поражений при БВ у беременных оптимально проведение местной терапии. В рандомизированном исследовании сравнение системного (500 мг 2 р/сут в течение 7 дней) и местного (0,75% вагинальный гель 5 г ежедневно в течение 5 дней) лечения метронидазолом беременных женщин с БВ на ранней стадии гестации показало эквивалентность обоих режимов лечения с точки зрения клинического выздоровления и восстановления доминирования лактобацилл в вагинальной флоре [16].

Клиндамицин (категория В по классификации FDA) в дозе 300 мг внутрь 2 р/сут в течение 7 дней также может использоваться во время беременности [29]. Системное применение клиндамицина приводило спустя 2–4 недели к излечению 90% беременных с БВ с возвращением к норме промежуточной вагинальной флоры [32, 33]. При местном назначении клиндамицина выздоровление беременных женщин с БВ наблюдалось в 60–80% случаев [34–36]. Кроме того, сообщаемая в сравнительном исследовании встречаемость БВ на протяжении беременности была ниже при системном применении клиндамицина (7–14%), чем при использовании метронидазола (38–58%) [26].

Лечение рецидивирующего БВ

Клинические исследования показывают, что БВ может как спонтанно разрешиться, так и рецидивировать, хотя механизмы и факторы, определяющие эти процессы, остаются неизвестными [18]. Несмотря на достигнутый прогресс в выявлении факторов риска и оценке состава вагинальной микрофлоры, причина БВ остается неясной. До конца непонятен и механизм потери защитной роли *Lactobacillus* spp. с сопутствующим чрезмерным ростом многочисленных видов анаэробов [37]. Предполагается, что неудачная эрадикация

микроорганизмов, ассоциированных с БВ, связана с присутствием неизвестного патогена, реинфекцией от нелеченых сексуальных партнеров или сочетанием этих факторов [38]. В большей степени предпочтение отдается рецидивированию БВ, чем повторному инфицированию, и включает отсутствие способности к реколонизации доминирующей *Lactobacillus* флоры в противоположность теории персистенции пока еще неизвестных патогенов, выступающих в виде механизма запуска сдвигов микробной флоры [39]. При этом попытки уменьшить частоту рецидивирования БВ посредством лечения сексуальных партнеров-мужчин потерпели неудачу [40]. С другой стороны, отсутствуют доказательства пользы назначения внутрь или интравагинально *Lactobacillus acidophilis*, в то время как реколонизация *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus jensenii*, которые доминируют в нормальной микрофлоре влагалища, возможно, оказывает благоприятный эффект [41].

Рецидивирование симптоматического БВ является обычным приблизительно у 1/3 женщин в течение 3 месяцев после завершения лечения и служит источником беспокойства, как самих женщин, так и их лечащих врачей [18, 39]. В течение 9 месяцев после лечения рецидив БВ возникает у 80% пациенток. Однако при бессимптомном течении БВ рецидивирование часто трудно отличить от неэффективности терапии. Таким образом, для предупреждения рецидивирования БВ должны использоваться наиболее эффективные режимы лечения первичного эпизода, среди которых назначение метронидазола внутрь (500 мг 2 р/сут в течение 7 дней) ведет к наименьшей частоте рецидивов (20% против 34-50% для других режимов терапии) [41]. Кроме того, показано, что рецидив между первым и вторым контрольными визитами (после завершения лечения) в значительной степени связан либо с незащищенным сексом в этот промежуток времени [42], либо с половыми контактами с постоянным партнером [43].

Клинические исследования, изучающие или сравнивающие стратегии лечения рецидивирующего БВ, немногочисленны. В 2002 г. рабочей группой Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) был проведен мета-анализ исследований различных режимов рациональной терапии БВ. Было проанализировано 25 клинических исследований системного лечения метронидазолом, включавших в общей сложности 2742 женщин. Процент излеченности при использовании метронидазола внутрь в дозах 500 мг 2 р/сут в течение 5-7 дней или 2 г однократно был сходным при контрольном визите спустя 2 недели после

завершения лечения (85%). Однако однократный режим приводил к повышенной частоте рецидивирования через 1 месяц после лечения (35-50% против 20-33%). Анализ 6 клинических исследований интравагинального применения метронидазола или клиндамицина, включавших 946 женщин, показал значительную вариабельность частоты излеченности (50-95%) с более высоким уровнем рецидивирования спустя 4 недели, чем 7-дневный курс метронидазола внутрь (34-49%) [44]. Повторный 7-дневный курс метронидазола внутрь часто оказывается эффективным при лечении рецидива. У небольшого числа заболевших БВ женщин наблюдались множественные рецидивы, поэтому их режим лечения не был установлен, предполагая более жесткий и продолжительный режим терапии. При подтвержденном вновь диагнозе БВ и отсутствии эффективности повторного лечения рассматривается подавляющий рецидивирование режим терапии 0,75% вагинальным гелем метронидазола на ночь в течение 10 дней. В последующем метронидазол интравагинально назначают 2 раза в неделю длительностью от 4 до 6 месяцев. Во время такой терапии в рандомизированном исследовании рецидив БВ имел место у женщин, в 25,5% случаев получавших метронидазол и в 59,1% случаев - плацебо [45]. Имеется сообщение об эффективности при множественных рецидивах БВ длительного применения клиндамицина внутрь 150 мг 2 р/сут в течение нескольких месяцев с мониторингом возможных НПП [46].

Сравнение эффективности различных антибактериальных средств позволило заключить, что спустя один месяц после курса лечения БВ значительных различий в степени колонизации *Lactobacillus* не наблюдалось [18]. Хотя следует учитывать, что в условиях *in vitro* концентрации метронидазола выше 5000 мкг/мл полностью подавляют, а концентрации от 1000 до 4000 мкг/мл значительно ингибируют рост *Lactobacillus* spp. [47]. Что касается клиндамицина, он является активным агентом против большинства БВ-ассоциированных микроорганизмов, включая *Gardnerella vaginalis* и *Mobiluncus* spp., с уровнями МИС в отношении их роста 0,06-0,125 и 0,06-0,25 мкг/мл, соответственно [17]. Возможно, что БВ-ассоциированные микроорганизмы персистируют в эндометрии после лечения. При этом в одном из последних исследований образцов влагалищного содержимого с БВ-ассоциированной бактериальной флорой обнаружено присутствие плотной биопленки с доминированием *Gardnerella vaginalis*, что также может оказывать влияние на эффективность эрадикации [48]. Несмотря на важность эрадикации БВ-ассоциированной микрофлоры

ры, как в случае беременности, лечение метронидазолом может быть неэффективно. В таких случаях рекомендовано лечение БВ метронидазолом в комбинации с антибиотиком-макролидом (эритромицином, азитромицином), позволяющее преодолеть верхний покров из микроорганизмов, например, *Mycoplasma hominis* и *Gardnerella vaginalis*. Далее при неэффективности второго курса и при исключении реинфицирования, предлагается, во-первых, провести исследование материала, полученного тампоном из глубоких отделов влагалища («глубокий влагалищный тампон»), а во-вторых, перед повторным курсом метронидазола провести эмпирическое лечение эритромицином или амоксициллином для снижения уровня β -гемолитических стрептококков. Такая рекомендация связана с тем, что различные бактериальные агенты, присутствующие во влагалище, могут снижать эффективность метронидазола, захватывая активную нитрогруппу. Антибиотики назначают для эрадикации таких микроорганизмов, чтобы повторное назначение метронидазола оказалось эффективным. Таким образом, устраняется относительная резистентность к метронидазолу [49]. Однако требуется дальнейшее подтверждение доказательств эффективности такой терапии в клинической практике. В одном из последних рандомизированных исследований не обнаружено преимуществ терапии комбинацией метронидазол + азитромицин по сравнению с монотерапией метронидазолом [13]. Если же повторно проведенное лечение метронидазолом, уже после антибиотикотерапии, вновь оказывается неэффективным, предполагается, что в таких случаях имеет место развитие у возбудителя способности существования в аэробных условиях и, согласно Европейскому руководству (2004), эффективного лечения в этой ситуации не существует. Однако можно использовать бензидамин – нестероидное средство с выраженным противовоспалительным, анальгетическим и местноанестезирующим действием. Его применение позволяет не только успешно воздействовать на *Gardnerella vaginalis* (основной этиологический фактор БВ), но и препятствовать развитию вульвовагинального кандидоза [49].

Одной из проблем лечения рецидивов БВ часто являются НПР вследствие повторных курсов принимаемого внутрь метронидазола. Следовательно, особенно важен поиск новых агентов, которые лучше переносятся, даже если не происходит увеличения степени излеченности. Применение нитроимидазола второго поколения - тинидазола показало его большую эффективность и толерантность по сравнению с метронидазолом, что заслуживает внимания в отсутствии новых разработок на фармацев-

тическом рынке лекарственных средств для лечения БВ. Однако большинство исследований были проведены в 1980-е гг. и используемые конечные точки для определения излеченности или успеха в лечении не отвечают современным стандартам [50]. Это затрудняет сравнительную оценку эффективности тинидазола с другими антибактериальными препаратами. Согласно данным, полученным в условиях *in vitro*, она сходна, однако тинидазол имеет небольшое преимущество перед метронидазолом относительно как чувствительных, так и резистентных к метронидазолу изолятов *Gardnerella vaginalis*. Хотя клиническая значимость резистентности изолятов *Gardnerella vaginalis* к метронидазолу в условиях *in vitro* остается не полностью понятной [51]. Не доказано и предположение, что посредством тинидазола может достигаться более высокий уровень излеченности в субпопуляции женщин с хронически резистентным или рецидивирующим БВ [50, 52]. Что касается клинических исследований, то, во-первых, тинидазол при всех изученных режимах назначения постоянно демонстрировал, по крайней мере, кратковременную эффективность в эрадикации клинических признаков и симптомов БВ по сравнению с плацебо. Во-вторых, тинидазол в дозе 2 г/сут (одна ежедневная доза) в течение двух дней более эффективен, чем в дозе 2 г однократно. Наконец, уменьшенная дневная доза (500 мг 2 р/сут или 1 г 1 р/сут), принимаемая в течение длительного периода, например, в течение 5 дней, также эффективна. Однако важный вопрос о преимуществе тинидазола перед метронидазолом для лечения БВ остается не полностью выясненным. Исследования лечения женщин с БВ тинидазолом в дозе 2 г однократно показали его большую эффективность по сравнению с метронидазолом в аналогичной дозе [53]. Во всех других исследованиях тинидазол был, по крайней мере, эквивалентен по эффективности метронидазолу, хотя метронидазол назначался в течение 5-7 дней, а тинидазол - 1 и 2 дня. Показано, что одинаково эффективным лечением БВ были режимы приема тинидазола внутрь по 1 г 1 р/сут в течение 5 дней (36,8%) или 2 г 1 р/сут в течение 2 дней (27,4%) с лучшей переносимостью первого режима [11]. Таким образом, с учетом более благоприятного фармакокинетического профиля тинидазола и его лучшей переносимости по сравнению с метронидазолом требуются дополнительные исследования в отношении его применения у женщин с рецидивирующей формой БВ в качестве новой стратегии вывода на рынок давно известного препарата [50].

Пробиотики в качестве второго этапа лечения БВ

Второй этап лечения БВ заключается в коррекции вагинального дисбиоза (местное применение пробиотиков в течение 2-3 менструальных циклов). Важно подчеркнуть, что назначение таких препаратов целесообразно после контрольного микробиологического исследования, подтверждающего отсутствие грибковой флоры во влагалищном отделяемом после антибактериальной терапии. Пробиотики применяют в течение 10–14 дней интравагинально в виде суппозиториев или тампонов, предварительно разводя сухой порошок в 5 мл кипяченой воды. Эффективность 2-этапной схемы лечения БВ, по данным различных авторов, составляет от 85,8 до 92,6%, а частота рецидивов заболевания через 1–3 месяцев после завершения лечения – от 4,4 до 13,2%, что в 1,6 раза реже, чем при применении только вагинального крема (2%) клиндамицина [54].

Известна доминирующая роль лактобацилл в урогенитальной микрофлоре здоровых женщин и их исчезновения у пациенток с развитием урогенитальных инфекций, БВ и ИППП, исключая кандидоз. Использование пробиотиков *per se* и особенно лактобацилл в качестве альтернативных, недорогих и природных средств для восстановления и поддержания здоровья женщины заслуживает внимания. Имеется ряд исследований, когда применение препаратов бактерий, вырабатывающих молочную кислоту, для лечения или профилактики инфекций урогенитального тракта было в той или иной степени успешным. Однако выбор штаммов *Lactobacillus* не всегда был корректным, например, некоторые используемые штаммы не являлись доминирующими в нормальной микрофлоре влагалища. Также из ряда работ было сделано заключение, что для предотвращения урогенитальных инфекций недостаточно только кислого значения вагинального содержимого ($\text{pH} < 5$) [55]. Это получило подтверждение в клиническом исследовании, когда применение при БВ только молочной кислоты в виде вагинальных суппозиториев оказалось неэффективным [56].

Следует отметить, что без использования молекулярного типирования невозможно определить, какие штаммы *Lactobacillus* могут проходить через ЖКТ и впоследствии колонизировать урогенитальный тракт женщины. Допускается, что искусственная колонизация возможна, и существуют *in vitro* методы, которые позволяют отбирать и производить такие штаммы. Имеются доказательства того, что пробиотические штаммы могут подвергаться

генетическим изменениям во время колонизации. Бактериальная адгезия рассматривается первым важным этапом колонизации влагалища лактобациллами и конкурентного исключения БВ-ассоциированных бактерий. Продемонстрировано, что изолированные из йогурта штаммы *Lactobacillus* в отличие от влагалищных изолятов проявляли гораздо меньшую адгезивность к отслаивающимся эпителиальным клеткам [55]. Охарактеризован и отобран ряд видов *Lactobacillus*, которые способны реколонизировать влагалище женщин с рецидивирующим течением БВ. Эти виды включали: *Lactobacillus acidophilus* (61701 и 61880), *Lactobacillus crispatus* (55730) и *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *delbrueckii* (65407) и демонстрировали высокую ингибирующую активность против БВ-ассоциированной микрофлоры. Один из изолятов *Lactobacillus acidophilus* (48101), несмотря на отсутствие ингибирующей активности, наряду с *Lactobacillus crispatus* (55730) и *Lactobacillus acidophilus* (61880) являлся сильным продуцентом перекиси водорода (H_2O_2). Высокая степень адгезии к слущенным клеткам эпителия влагалища видов *Lactobacillus acidophilus* (61701 и 48101) делает их возможными пробиотиками для реколонизации вагинальной микрофлоры [57]. Предполагается, что H_2O_2 -продуцирующие штаммы *Lactobacillus crispatus* или *Lactobacillus jensenii*, присутствующие во влагалище во время беременности, также могут рассматриваться в качестве пробиотиков [58].

Из многих коммерчески доступных пробиотических микроорганизмов, большинство которых используется при дисбиозе кишечника, только *Lactobacillus acidophilus* NCFM™ тестировались на потенциальную способность колонизировать влагалище. Как было обнаружено в серии *in vitro* экспериментов, они не имеют оптимальных характеристик, требуемых для урогенитального пробиотика [59]. С другой стороны, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus fermentum* RC-14 обладают рядом свойств, важных для урогенитальных пробиотиков. Оба штамма обладают адгезией к уроэпителию и ингибируют рост и адгезию уропатогенов. При этом *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 резистентны к спермициду ноноксинулу-9, а *Lactobacillus fermentum* RC-14 продуцируют H_2O_2 [60]. Кроме того, исследования у человека показали, что эти штаммы эффективны для профилактики и лечения урогенитальных инфекций у женщин и подходят для вагинальной колонизации [61]. Несмотря на то что для вагинальной колонизации важно использовать H_2O_2 -продуцирующие штаммы, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 не являются такими продуцентами. Вероятно, резистентность данного штамма к разру-

шающим нормальную флору спермицидам служит более важным фактором, позволяющим применять его в качестве пробиотика.

Дальнейшее доказательство урогенитальной колонизации и защиты от инфекции было получено в клиническом исследовании с участием 55 женщин в пременопаузальном периоде, получавших еженедельно в течение 1 года один суппозиторий, содержащий либо *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и В-54 (500 мг), либо фактор роста лактобацилл. Пациентки обследовались спустя 2 недели, а затем ежемесячно. Шесть женщин были исключены из исследования в первый месяц вследствие некомплаентности к терапии, переезда или беременности, и еще 11 пациенток не закончили исследование полностью, однако их данные были включены в анализ частоты инфицирования. НПП во время исследования не наблюдались. Частота урогенитальной инфекции уменьшалась с 6,0 случаев в предшествующем году до 1,6 случаев (уменьшение на 73%) у женщин, получавших лактобациллы, и до 1,3 случаев (уменьшение на 79%) у женщин, получавших фактор роста *Lactobacillus* [62].

Лечение БВ-ассоциированных гинекологических осложнений

В настоящее время остается под вопросом лечение пациенток с бессимптомным течением БВ. У небеременных женщин БВ связан с увеличением риска воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и субклинического эндометрита [1, 63]. Женщины с БВ и доминированием во влагалище патогенов вследствие анатомической близости нижнего и верхнего генитального тракта и проницаемости слизистой оболочки относятся к группе высокого риска восходящей инфекции. При этом ферменты и продукты метаболизма БВ-ассоциированной микрофлоры препятствуют лейкоцитарному ответу на инфекцию. Несмотря на риск ВЗОМТ у нелеченых пациенток с БВ, в большинстве случаев инфекция неосложнена. Гинекологические осложнения, связанные с БВ, включают послеоперационные инфекции, такие как послеабортный эндометрит и параметрит вследствие удаления матки, ВЗОМТ, цервицит, ВИЧ-инфицирование и, возможно, цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN) [1]. Таким образом, при отсутствии клинической симптоматики лечение необязательно, за исключением трех ситуаций: беременность, патология шейки матки и предстоящие гинекологические операции. Однако рекомендации могут меняться по мере накопления наших знаний об этом заболевании.

Послеоперационные инфекции продолжают

быть наиболее частым осложнением в гинекологической хирургии. Главным образом распространены ВЗОМТ как следствие прерывания беременности в первом триместре и параметрит после абдоминального удаления матки. Причем в первом случае это затрагивает от 4% до 12%, а во втором – до 70% пациенток профилактически не получавших антибактериальной терапии [1]. Первые сообщения о повышенном риске у женщин с БВ послеабортной инфекции поступили из скандинавских стран в 1989-1991 гг. Суммированные данные этих работ демонстрируют относительный риск (RR) 2,7 (95% ДИ; 1,4-5,3) развития послеоперационной инфекции [64]. Результаты трех рандомизированных клинических исследований свидетельствуют об уменьшении этого риска при лечении БВ. С этой целью применяют внутрь или ректально метронидазол или интравагинально клиндамицин [15, 65]. Многоцентровое сравнительное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Норвегии и Швеции, показало, что применение клиндамицина у женщин с БВ перед абортom позволяло снизить относительный риск возникновения метроэндометрита в 4 раза (RR=0,24) по сравнению с плацебо. Вместе с тем при его применении у женщин без БВ этой разницы отмечено не было (RR=1,1) [15]. В то же время получены противоречивые результаты в исследованиях с пациентками, подвергшихся медицинскому абортu и получавших с профилактической целью либо доксициклин, либо метронидазол в комбинации с доксициклином [66, 67]. Применение только доксициклина (400 мг внутрь однократно) в отличие от его комбинированного применения с метронидазолом доказало свою эффективность для профилактики послеоперационных осложнений [66].

Ранними исследованиями было рекомендовано проведение профилактической антибиотикотерапии при влагалищном, но не абдоминальном удалении матки [68]. Результаты опубликованного в 1993 г. метаанализа показали, что после абдоминальной гистерэктомии у 21,1% пациенток, не получавших антибиотикопрофилактику, наблюдалось серьезное инфицирование. В то же время среди женщин, получавших перед операцией антибактериальную терапию, только 9% было инфицировано [69]. Объединенные данные 3-х наблюдательных исследований демонстрируют относительный риск 2,8 (95% ДИ; 1,6-4,2) развития параметрита после абдоминального удаления матки у женщин с БВ на момент операции [64]. В одном из недавно опубликованных рандомизированных, контролируемых исследований диагноз БВ ставился согласно критериям Nugent, и пациенткам

до и после абдоминальной гистерэктомии назначали метронидазол ректально в течение минимум 4-х дней. При этом послеоперационный параметрит наблюдался в 27% случаев у нелеченых женщин и отсутствовал в группе, получавшей лечение [70]. В данном исследовании в анализируемую группу включали женщин как с БВ, так и с промежуточной вагинальной микрофлорой. Однако в более раннем исследовании в группе женщин с промежуточной вагинальной микрофлорой не было обнаружено значимого влияния антибиотикопрофилактики на частоту послеоперационных осложнений [71].

Предпринято многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование лечения БВ у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных африканских женщин посредством пульс-терапии интравагинально гелем метронидазола (0,75%) 1 р/сут в течение 5 дней каждые 3 месяца на протяжении 1 года [72]. Отмечается более эффективное лечение БВ у неинфицированных ВИЧ женщин по сравнению с ВИЧ-инфицированными. Проявлялось бактерицидное действие геля-плацебо, изменяющего в качестве лубриканта или защитного барьера вагинальное окружение. Если на фоне лечения среди неинфицированных ВИЧ женщин наблюдалось прогрессирующее увеличение нормализации микрофлоры влагалища, то у ВИЧ-инфицированных оно отсутствовало. Возможно, вследствие слабого иммунного ответа, неспособности восстановления вагинальной микрофлоры или более выраженной резистентности заболевания к лечению [73]. Полученные результаты предполагают, что вагинальный гель метронидазола по сравнению с плацебо более эффективен в излечении БВ, чем в предупреждении его рецидивов. Не обнаружено резистентности к метронидазолу во время пульс-терапии, что подтверждает ранее полученные данные о высокой активности препарата при местном применении.

Наблюдаемая в 10-30% всех случаев вагинитов микст-инфекция часто осложняет диагностику и лечение, когда ошибочный диагноз может привести к неадекватной терапии, рецидивам и реинфекции [74]. Инфицирование влагалища двумя и более патогенами (например, БВ и вульвовагинальный кандидоз) частое явление. Лечение других ассоциированных с БВ инфекций также дает возможность доминировать *Candida* spp. [75]. Сопутствующий вульвовагинальный кандидоз наиболее часто проявляется при применении нитроимидазолов и клиндамицина, встречаясь в 6-16% случаев [54]. Как отмечается, частота вульвовагинального кандидоза выше среди женщин, использовавших метронидазол в виде интравагинального геля, причем у

большинства из этих женщин наблюдалось бессимптомное течение БВ [20]. В связи с этим рекомендуемые схемы лечения БВ включают применение комбинированных препаратов: тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон, метронидазол/миконазол, нифурател/нистатин. Исследование лечения у женщин (n=97) смешанной вагинальной инфекции комбинированным препаратом метронидазол 500 мг + миконазол 100 мг в виде вагинальных суппозиторий 2 р/сут в течение 7 дней показало эффективность и безопасность данного препарата. Рекомендую данную комбинацию для лечения всех видов вагинальной инфекции, главным образом, кандидозного, бактериального и трихомонадного вагинитов, включая микст-инфекцию, авторы отмечают микробиологическое излечение в 86% случаях смешанной инфекции [76]. Также при лечении женщин с БВ и подозрением на инфекцию смешанной этиологии хороший клинический эффект достигается с помощью вагинальных форм антисептиков (категория доказательности В-II). Назначают хлоргексидин (по 1 вагинальному суппозиторию 160 мг 3 р/сут в течение 2 недель) или повидон-йод (по 1 вагинальному суппозиторию 200 мг 1 р/сут на ночь в течение 10 дней).

Разработан комплексный двухэтапный метод лечения больных БВ с учетом выявленных генитальных и экстрагенитальных очагов хронической, торпидной хламидийной инфекции. На I этапе проводилось этиотропное антибактериальное лечение БВ, ассоциированного с урогенитальным хламидиозом (азитромицин по схеме пульс-терапии: внутрь 1 г на 1, 7, 14-й день – на курс 3 г), в случае микоплазменной инфекции – азитромицин 1 г однократно. Все больные принимали орнидазол внутрь по 500 мг 2 р/сут в течение 5 дней, и местно им назначали антисептик (спринцевания влагалища раствором 0,01% мирамистина 2 р/сут в течение 10 дней). При наличии кандидозного вульвовагинита назначали системный антимикотик флуконазол (внутри 150 мг однократно). На II этапе лечения с целью восстановления микробиотоза применяли местно действующий пробиотик (ацилакт) по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 10 дней. Предложенная схема лечения БВ, ассоциированного с патогенными и/или условно патогенными возбудителями урогенитальных инфекций, приводила к 90% частоте клинического и бактериологического излечения БВ [77].

Влияние лечения БВ на частоту преждевременных родов

Несмотря на то, что роль БВ в патогенезе преждевременных родов остается невыясненной, связь

между БВ и спонтанными преждевременными родами (удвоение риска), постоянно находит подтверждение в клинических исследованиях [78]. По мнению неонатологов и акушеров, основной перинатальный риск наблюдается при родах до 32 недель гестации. Так как большинство случаев преждевременных родов наблюдается между 34-36 недель гестации, это может скрывать любой позитивный эффект раннего лечения основной инфекции и уменьшения риска прерывания беременности. Однако частота преждевременных родов до 32 недель гестации является очень низкой (около 1%) и для доказательства ее уменьшения с 1 до 0,5% требуется проведение крупномасштабных исследований. В качестве переменной интереса для этого типа исследований должно быть уменьшение перинатальной смертности и заболеваемости [64].

В ряде опубликованных систематических обзоров сделан вывод об отсутствии пользы скрининга и лечения БВ в смешанной популяции беременных. Риск определялся до лечения путем скрининга на наличие нарушений вагинальной флоры в общей популяции беременных [27, 79], или в более поздних работах на присутствие фетального фибриногена в цервикагогинальном секрете [80, 81]. Благоприятный эффект от скрининга и лечения БВ предполагается только для беременных с высоким риском [82, 83]. Однако это не получило подтверждения в исследованиях других авторов [25, 84]. Раздельный мета-анализ групп беременных с разным риском показал, что скрининг и лечение БВ в группе низкого риска приводят к достоверному снижению частоты преждевременных родов ($RR=0,73$; 95% ДИ: 0,55-0,98). В то же время в группе высокого риска и смешанной группе этот благоприятный эффект не наблюдался. Полученные результаты в совокупности с другими данными позволяют предположить, что преждевременные роды у женщин из групп низкого и высокого рисков не являются проявлением одного и того же синдрома [84].

Исследования 1990-х гг. продемонстрировали уменьшение частоты преждевременных родов у беременных с БВ при системном лечении метронидазолом, но не интравагинальным клиндамицином [64]. При этом не учитывался характер течения болезни: клинически манифестное или бессимптомное. Однако исследования начала 2000-х гг. продемонстрировали как отсутствие эффекта [27], так и более высокий риск преждевременных родов, связанный с лечением БВ метронидазолом, по сравнению с плацебо ($RR = 1,6-2,0$) [79, 81]. J. Carey и соавт. не смогли в крупном рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании ($n=1953$) нестандартного назначения внутрь метронидазола

(дважды по 2 г, повторно спустя 48 ч) показать его преимущества с точки зрения снижения неблагоприятных исходов у беременных с бессимптомным течением БВ независимо от группы риска ($RR=1,0$; 95% ДИ: 0,8-1,2). Одним из возможных объяснений неудачи данной терапии явилось относительно позднее ее начало (20 недель гестации) [27]. В другом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании назначение 715 беременным (21-25 недель гестации) с бессимптомным течением БВ комбинации метронидазол + эритромицин также не уменьшало риска преждевременных родов и не улучшало исходы для новорожденных [80]. Более того, результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, включавшего 900 беременных (23-24 недель гестации) с различными гинекологическими инфекциями, показали, что преждевременные роды наблюдались у 62% женщин, получавших метронидазол, и у 39%, получавших плацебо [81]. Противоречивость полученных результатов системной терапии БВ возможно связана с различными терапевтическими подходами для беременных с клинически манифестным или бессимптомным течением заболевания с учетом группы риска. Если у беременных, страдающих БВ с клиническими проявлениями, лечение ведет к уменьшению симптомов, то в отношении предупреждения нежелательных исходов (например, преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек) преимущества терапии однозначно не определены. Связь между лечением бессимптомного БВ у беременных женщин и возможным снижением частоты нежелательных исходов также остается неясной.

Ранние рандомизированные исследования местного применения клиндамицина при БВ также не показали однозначного уменьшения частоты преждевременных родов, несмотря на проводимое адекватное лечение; более того, наблюдалась тенденция к их росту, увеличению случаев рождения детей с низкой массой тела или перинатальных инфекций [25]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование M. Kurkinen-Rdty и соавт. в Финляндии включало 1956 женщин с низким риском, из которых у 143 при первом визите (12 нед гестации) тестировали БВ. После рандомизации и интравагинального лечения клиндамицином или плацебо случаи преждевременных родов в первой группе составили 13,7% по сравнению с 6,0% в группе плацебо ($OR=2,5$; 95% ДИ: 0,6-10,0) [85]. В 2001 г. M. Kekki и соавт. опубликовали результаты многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, которое показало, что лечение БВ на ранней стадии

беременности вагинальным кремом (2%) клиндамицина в течение 7 дней не уменьшает частоту преждевременных родов или инфицирования плода. В исследование было включено 375 женщин (10-17 недель гестации) с одноплодной беременностью и отсутствием преждевременных родов в анамнезе. При этом преждевременные роды в группе женщин, получавших клиндамицин, имели место в 5% случаев и в 4% - в группе плацебо (OR=1,3; 95% ДИ: 0,5-3,5) [34]. Таким образом, данное исследование подтвердило, что местное применение клиндамицина для лечения БВ в первом триместре не уменьшает риск преждевременных родов. В связи с этим в 2002 г. Центры США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) рекомендовали отказаться от применения вагинального крема (2%) клиндамицина для лечения БВ во время беременности [74].

Однако результаты проведенного в 2003 г. в Великобритании рандомизированного, контролируемого исследования показали снижение на 60% частоты преждевременных родов при 3-дневном курсе применения вагинального крема (2%) клиндамицина в общей популяции беременных с БВ (до 20 недель гестации) по сравнению с плацебо [86]. Существенным отличием работы британских авторов от финских исследований было закрепление эффекта терапии после контроля излеченности (через 3 недели) дальнейшим лечением женщин, у которых сохранялись признаки БВ. Эффективность применения клиндамицина подтвердили и другие авторы в рандомизированных, контролируемых исследованиях в Великобритании, Австрии и Швеции, где препарат применялся перорально внутрь (300 мг 2 р/сут в течение 5 дней) [87] или интравагинально [88, 89]. Применение клиндамицина на ранних сроках беременности (<22 недель гестации) значительно уменьшало частоту преждевременных родов (OR=2,5; 95% ДИ: 1,2-5,1 [87]; OR=2,4; 95% ДИ: 1,2-3,6 [88]). Наблюдалось значимое уменьшение частоты ранних преждевременных родов (<33 недель гестации; OR=0,14; 95% ДИ: 0,02-0,95). Это тот гестационный срок, при котором являются высокими неонатальная заболеваемость и смертность, лежащие в основе финансового бремени для системы здравоохранения и психосоциальной цены для родителей [90]. Делается вывод, что для достижения благоприятного эффекта в исходе беременности лечение БВ с использованием антибактериальных средств интравагинально должно начинаться как можно раньше. А еще лучше совместное применение системной и местной терапии. Слишком позднее лечение во время беременности (>20 недель гестации) значительно не уменьшает частоту преждевременных родов, возможно вслед-

ствие необратимого воспалительного поражения тканей [86]. Таким образом, несмотря на противоречивость полученных результатов, клиндамицин может рассматриваться как препарат выбора у женщин с нарушенной вагинальной флорой во время беременности. Уменьшая риск позднего выкидыша и преждевременных родов, поддерживая в норме вагинальную флору у 2/3 леченых женщин на протяжении всей беременности, клиндамицин также обладает хорошей переносимостью [33, 87].

Применительно к БВ результаты последних систематических обзоров применения при беременности антибактериальных средств дают ряд свидетельств [25, 91, 92]. Так, назначение макролидов и клиндамицина во втором триместре беременности сопровождалось низкой частотой преждевременных родов, в то время как монотерапия метронидазолом - с увеличением риска преждевременных родов в популяции беременных с высоким риском (OR=1,31; 95% ДИ: 1,08-1,58) [91]. С другой стороны, не найдено доказательств в поддержку использования антимикробной терапии БВ и трихомониаза при беременности для уменьшения риска преждевременных родов или связанной с ними заболеваемости у женщин с низким или высоким риском [25]. Отмечается, что антибактериальная терапия БВ при беременности ведет к клиническому и микробиологическому выздоровлению, но имеется мало доказательств, что скрининг и лечение всех беременных женщин с бессимптомным течением БВ может предотвращать преждевременные роды и их последствия. Однако предполагается, что терапия до 20 недель гестации может уменьшать риск преждевременных родов, что требует в дальнейшем дополнительных исследований [92].

Заключение

Оценка эффективности применяемых режимов терапии у женщин с БВ как вне беременности, так и во время беременности остается сложной задачей, когда существуют различия в дизайне клинических исследований и не стандартизованы критерии диагностики и излеченности для БВ до и после лечения. Показано, что антибактериальное лечение женщин с БВ существенно уменьшает риск персистенции инфекции по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Отмечена немногочисленность клинических исследований, тестирующих или сравнивающих специфические и эффективные стратегии лечения рецидивирующего БВ, когда необходимы новые терапевтические подходы с использованием комбинаций антибактериальных средств и пробиотиков. На фармацевтическом рынке отсутствуют новые разработки

лекарственных средств для лечения БВ. Поэтому заслуживает внимания применение у женщин с рецидивирующей формой БВ тинидазола с учетом его более благоприятного фармакокинетического профиля и лучшей переносимостью по сравнению с метронидазолом. Кроме того, наблюдаемая в 10-30% всех случаев вагинитов микст-инфекция часто осложняет диагностику и лечение, когда ошибочный диагноз может вести к неадекватной терапии, рецидивированию и реинфекции. Обнаруженная взаимосвязь между БВ и риском гинекологических

и акушерских осложнений поднимает вопрос о лечении женщин с бессимптомным течением БВ, когда для избегания инфицирования верхнего отдела генитального тракта важна эрадикация микрофлоры, ассоциированной с БВ. В то же время данные по лечению БВ у беременных с целью уменьшения риска преждевременных родов являются противоречивыми, при этом имеется мало доказательств о необходимости скрининга и лечения всех беременных женщин с бессимптомным течением БВ.

Литература

- Sweet R.L. Gynecologic conditions and bacterial vaginosis: implications for the non-pregnant patient. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8:184-90.
- Allen-Davis J.T., Beck A., Parker R., et al. Assessment of vulvovaginal complaints: accuracy of telephone triage and in-office diagnosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99:18-22.
- O'Dowd T.C., Parker S., Kelly A. Women's experiences of general practitioner management of their vaginal symptoms. *Br J Gen Pract* 1996; 46: 415-8.
- Langsford M.J., Dobbs F.F., Morrison G.M., Dance D.A.B. The effect of introduction of a guideline on the management of vaginal discharge and in particular bacterial vaginosis in primary care. *Fam Pract* 2001; 18:253-7.
- 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 Clin Microbiol* 2004; 42:5892-4.
- Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74:14-22.
- Schwebke J.R., Hillier S.L., Sobel J.D., et al. Validity of the vaginal Gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1996; 88:573-6.
- Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29:297-301.
- Forsum U., Jakobsson T., Larsson P.G., et al. An international study of the interobserver variation between interpretations of vaginal smear criteria of bacterial vaginosis. *APIMIS* 2002; 110:811-8.
- Thomas K.K., Sanchez S., Garcia P.J., Holmes K.K. Why do different criteria for "cure" yield different conclusions in comparing two treatments for bacterial vaginosis? *Sex Transm Dis* 2005; 32:526-30.
- Livengood C.H., Ferris D.G., Wiesenfeld H.C., et al. Effectiveness of two tinidazole regimens in treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110:302-9.
- Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-Robinson D., et al. Abnormal bacterial colonization of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *Br Med J* 1994; 308:295-8.
- Schwebke J.R., Desmond R.A. A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2007; 44:213-9.
- Rosenstein I.J., Morgan D.J., Sheehan M., et al. Bacterial vaginosis in pregnancy: distribution of bacterial species in different Gram-stain categories of the vaginal flora. *J Med Microbiol* 1996; 45:120-6.
- Larsson P.G., Platz-Christensen J.J., Dalaker K., et al. Treatment with 2% clindamycin vaginal cream prior to first trimester surgical abortion to reduce signs of postoperative infection: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:390-6.
- Yudin M.H., Landers D.V., Meyn L., Hillier S.L. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 102:527-34.
- Joesoef M.R., Schmid G.P., Hillier S.L. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (Suppl.1):S57-S65.
- Hay P.E. Recurrent bacterial vaginosis. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2:506-12.
- Hanson J.M., McGregor J.A., Hillier S.L., et al. Metronidazole for bacterial vaginosis: a comparison of vaginal gel vs. oral therapy. *J Reprod Med* 2000; 45:889-96.
- Livengood C.H., Soper D.E., Sheehan K.L., et al. Comparison of once-daily and twice-daily dosing of 0.75% metronidazole gel in the treatment of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 1999; 26:137-42.
- Sobel J.D., Peipert J.F., McGregor J.A., et al. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment) vs. clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9:9-15.
- Greaves W.L., Chungafung J., Morris B., et al. Clindamycin versus metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72:799-802.
- Paavonen J., Mangioni C., Martin M.A., Wajszcuk C.P. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000;

- 96:256-60.
24. Faro S., Skokos C.K. The efficacy and safety of a single dose of Clindesse™ vaginal cream versus a seven-dose regimen of Cleocin® vaginal cream in patients with bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005; 13:155-60.
25. Okun N., Gronau K. A., Hannah M. E. Antibiotics for bacterial vaginosis or trichomonas vaginalis in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 857-68.
26. McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Vigneswaran R., et al. Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral metronidazole treatment: a randomized placebo controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994; 84:343-8.
27. Carey J.C., Klebanoff K., Hauth J., et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000; 342:534-40.
28. Hauth J.C., Goldenberg R.L., Andrews W.W., et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333:1732-6.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:72-3.
30. Burtin P., Taddio A., Ariburnu O., et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:525-9.
31. Thapa P.B., Whitlock J.A., Brockman W.K.G., et al. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years. *Cancer* 1998; 83:1461-8.
32. McGregor J.A., French J.I., Parker R., et al. Prevention of premature birth by screening and treatment of common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:157-67.
33. Ugwumadu A., Reid F., Hay P., Manyonda I. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. *Obstet Gynecol* 2004; 104:114-9.
34. Kekki M., Kurki T., Pelkonen J., et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97:643-8.
35. Vermeulen G.M., van Zwet A.A., Bruinse H.W. Changes in the vaginal flora after two percent clindamycin vaginal cream in women at high risk of spontaneous preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:697-700.
36. Joesoef M.R., Hillier S.L., Wiknjosastro G. et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1527-31.
37. Smart S., Singal A., Mindel A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect* 2004; 80:58-62.
38. Bradshaw C. S., Morton A. N., Garland S. M., et al. Evaluation of a point-of-care test, BVBlue, and clinical and laboratory criteria for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1304-8.
39. Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect* 2004; 80:8-11.
40. Colli E., Landoni M., Parazzini F., et al. Treatment of male partners and recurrence of bacterial vaginosis: a randomised trial. *Genitourin Med* 1997; 73:267-70.
41. Alfonsi G.A., Shlay J.C., Parker S. What is the best approach for managing recurrent bacterial vaginosis? *J Fam Pract* 2004; 53:650-2.
42. Sanchez S., Garcia P.J., Thomas K.K., et al. Intravaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nystatin ovules for bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1898-906.
43. Bradshaw C. S., Morton A. N., Hocking J., et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* 2006; 193:1475-7.
44. Koumans E.H., Markowitz L.E., Hogan V. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant women: a synthesis of data. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (Suppl.2):S152-72.
45. Sobel J.D., Ferris D., Schwebke J., et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1283-9.
46. Edwards L. The diagnosis and treatment of infectious vaginitis. *Dermatol Ther* 2004; 17:102-10.
47. Simoes J.A., Aroutcheva A.A., Shott S., et al. Effect of metronidazole on the growth of vaginal *Lactobacillus* in vitro. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9:41-5.
48. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1013-23.
49. Гомберг М.А., Плахова К.И., Анискова И.Н. Стандартная и нестандартная диагностика и терапия при выделениях из влагалища. *Фарматека* 2006; (2):45-50.
50. Nailor M.D., Sobel J.D. Tinidazole for the treatment of vaginal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16:743-51.
51. Austin M.N., Meyn L.A., Hillier S.L. Susceptibility of vaginal bacteria to metronidazole and tinidazole. *Anaerobe* 2006; 12:227-30.
52. Baylson F.A., Nyirjesy P., Weitz M.V. Treatment of recurrent bacterial vaginosis with tinidazole. *Obstet Gynecol* 2004; 104:931-2.
53. Milani M., Barcellona E., Agnello A. Efficacy of the combination of 2 g oral tinidazole and acidic buffering vaginal gel in comparison with vaginal clindamycin alone in bacterial vaginosis: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109:67-71.
54. Анкирская А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностика и лечение. *РМЖ* 1998; (5):276-82.
55. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(Suppl):S437-43.

56. Boeke A.J., Dekker J.H., van-Eijk J.T., et al. Effect of lactic acid suppositories compared with oral metronidazole and placebo in bacterial vaginosis: a randomised clinical trial. *Genitourin Med* 1993; 69:388-92.
57. McLean N.W., Rosenstein I.J. Characterization and selection of a *Lactobacillus* species to re-colonize the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis. *J Med Microbiol* 2000; 49:543-52.
58. Wilks M., Wiggins R., Whiley A., et al. Identification and H₂O₂ production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol* 2004; 42:713-7.
59. Reid G. In vitro testing of *Lactobacillus acidophilus* NCFM™ as a possible probiotic for the urogenital tract. *Int Dairy J* 2000; 10:415-9.
60. Reid G., Bruce A.W. Selection of *Lactobacillus* for urogenital probiotic applications. *J Infect Dis* 2001; 183 (Suppl.):S77-80.
61. Gardiner G.E., Heinemann C., Bruce A.W., et al. Persistence of *Lactobacillus fermentum* RC-14 and *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 but not *L. rhamnosus* GG in the human vagina as demonstrated by randomly amplified polymorphic DNA. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9:92-6.
62. Reid G., Bruce A.W., Taylor M. Instillation of *Lactobacillus* and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections. *Microecol Ther* 1995; 23:32-45.
63. Marrazzo J.M., Wiesenfeld H.C., Murray P.J., et al. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2006; 193:617-24.
64. Larsson P.G., Bergstrom M., Forsum U., et al. Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: An enigma. Review article III. *APMIS* 2005; 113:233-45.
65. Crowley T., Low N., Turner A., et al. Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortion upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:396-402.
66. Darj E., Stralin E.B., Nilsson S. The prophylactic effect of doxycycline on postoperative infection rate after first-trimester abortion. *Obstet Gynecol* 1987; 70:755-7.
67. Miller L., Thomas K., Hughes J.P., et al. Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111:982-8.
68. Hemsell D.L., Heard M.C., Nobles B.J., et al. Single-dose prophylaxis for vaginal and abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:498-501.
69. Mittendorf R., Aronson M.P., Berry R.E., et al. Avoiding serious infections associated with abdominal hysterectomy: a meta-analysis of antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1119-24.
70. Larsson P.G., Carlsson B. Does pre- and postoperative metronidazole treatment lower vaginal cuff infection rate after abdominal hysterectomy among women with bacterial vaginosis? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10:133-40.
71. Lin L., Song J., Kimber N., et al. The role of bacterial vaginosis in infection after major gynecologic surgery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7:169-74.
72. Taha T.E., Kumwenda N.L., Kafulafula G., et al. Intermittent intravaginal antibiotic treatment of bacterial vaginosis in HIV-uninfected and -infected women: a randomized clinical trial. *PLoS Clin Trials* 2007; 2:e10.
73. Sobel J.D. What is new in bacterial vaginosis and trichomoniasis? *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19:387-406.
74. Merdh P.A., Tchoudomirova K., Elshibly S., Hellberg D. Symptoms and signs in single and mixed genital infections. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 63:145-52.
75. Wijgert J. Van de, Fullem A., Kelly C., et al. Phase I trial of the topical microbicide BufferGel: safety results from four international sites. *J AIDS* 2001; 26:21-7.
76. Цзыурт Е., Тойкулиева В.В., Данильянс Л.Л., et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole + miconazole (Neo-Penotran®) - a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 74:35-43.
77. Побединский Н.М., Аксенова О.А., Аксенова М.Г., Молочков В.А. Клинико-бактериологическое обоснование комплексного лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. *Акуш и гинек* 2006; №6:24-27.
78. Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M., et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:139-47.
79. Odendaal H.J., Popov I., Schoeman J., et al. Preterm labour – is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J* 2002; 92:231-4.
80. Andrews W. W., Sibai B. M., Thom, E. A., et al. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 2003; 101:847-55.
81. Shennan A., Crawshaw S., Briley A., et al. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113:65-74.
82. Guise J.M., Mahon S.M., Aickin M., et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med* 2001; 20 (Suppl.1):62-72.
83. Leitich H., Brunbauer M., Bodner-Adler B., et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:752-8.
84. Varma R., Gupta J.K. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: multiple meta-analyses and dilemmas in interpretation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124:10-4.
85. Kurkinen-Rdty M., Vuopala S., Koskela M., et al. A randomized, controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:1427-32.
86. Lamont R.F., Duncan S.L.B., Mandal D., Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol*

- 2003; 101:516-22.
87. Ugwumadu A., Manyonda I., Reid F., Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:983-8.
88. Kiss H., Petricevic L., Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *Br Med J* 2004; 329:371-5.
89. Larsson P.G., Fahraeus L., Carlsson B., et al. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomized consent design study according to Zelen. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113:629-37.
90. Morgan D.J., Taylor-Robinson D. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113:1483.
91. Morency A.M., Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29:35-44.
92. McDonald H., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 1:CD000262.