

Бактериальный вагиноз и беременность (обзор литературы)

А.М.Савичева, Е.В.Шипицына

Лаборатория микробиологии ФБГУ Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Резюме

Бактериальный вагиноз (БВ) является самым распространенным нарушением микробиотоза влагалища у женщин репродуктивного возраста. В обзоре представлены данные литературы относительно возможной роли БВ в нарушениях репродуктивной функции женщины, включая осложнения беременности, освещены современные методы диагностики этого заболевания, проанализированы особенности терапии БВ при беременности, а также обобщены результаты некоторых работ зарубежных и отечественных авторов по оценке разных схем терапии БВ.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, беременность, диагностика, терапия.

Bacterial vaginosis and pregnancy

AM.Savicheva, EV.Shibitsina

Summary

Bacterial vaginosis (BV) is the most common vaginal disorder in women of reproductive age. This review presents literature data regarding a potential role of BV in adverse reproductive health outcomes, including pregnancy complications, describes current methods used for BV diagnosis, analyzes issues of treatment of this disease in pregnant women, and summarizes some works of foreign and Russian authors on evaluation of different BV therapy schemes.

Key words: bacterial vaginosis, pregnancy, diagnosis, therapy.

Сведения об авторах:

Савичева Алеетина Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. микробиологии

Шипицына Елена Васильевна – канд. биол. наук, лаб. микробиологии

Введение

БВ – это самое распространенное нарушение экосистемы влагалища у женщин репродуктивного возраста, при котором нормальная микрофлора влагалища, представленная преимущественно лактобациллами, замещается высокими концентрациями другой, преимущественно анаэробной, микрофлоры. Термин «бактериальный вагиноз» начали применять около 30 лет назад, и в первое время считалось, что БВ – это достаточно безобидное состояние, характеризующееся избыточным ростом анаэробных микроорганизмов, который можно легко подавить антимикробными препаратами. Однако исследования последних лет показывают, что БВ – это заболевание, которое может вызывать серьезные нарушения репродуктивного здоровья женщины и для которого характерны высокие показатели рецидивирования. Таким образом, адекватная диагностика и терапия БВ необходимы не только для того, чтобы избавить женщину от беспокоящих ее симптомов, но также для того, чтобы снизить риск осложнений, связанных с этим заболеванием, включая осложнения беременности.

В обзоре представлены данные литературы, освещающие возможную роль БВ в нарушениях репродуктивной функции женщины, диагностику этого заболевания, а также особенности терапии БВ при беременности.

Клиническая значимость БВ

БВ – это полимикробный клинический синдром, его основным проявлением являются специфические выделения. Выделения образуются в результате разложения нормального муцинового геля влагалища, которое осуществляют ферменты ассоциированных с БВ бактерий [1]. Специфический («рыбный») запах выделениям придают амины – продукты жизнедеятельности некоторых анаэробных микроорганизмов. Нелетучие соли этих соединений при щелочном значении pH превращаются в летучие амины, и «рыбный» запах становится ощутимым или усиливается. Признаки вульвовагинита для БВ нехарактерны (если он не сопровождается трихомониазом или кандидозом). Очень многие женщины с БВ не имеют симптомов [2].

Причина БВ до сих пор не ясна. Считается, что из-за снижения количества лактобацилл уменьшается уровень молочной кислоты и перекиси водорода, которые они продуцируют, среда становится более щелочной, и начинается

избыточный рост анаэробных микроорганизмов. Тем не менее до сих пор непонятно, что именно приводит к такому развитию событий и какова реальная их последовательность [3]. Несмотря на то, что БВ во многих отношениях похож на обычную инфекцию, передающуюся половым путем (использование презервативов снижает заболеваемость, среди женщин с большим числом партнеров заболеваемость выше), утверждение о половом пути передачи преждевременно, так как, например, лечение полового партнера не приводит к излечению женщины [4].

С использованием культуральных методов было показано, что в развитие БВ может быть вовлечено множество микроорганизмов, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis* [5]. Однако истинное разнообразие микрофлоры при БВ открылось только с внедрением молекулярно-биологических подходов, с помощью которых было описано много новых (часто некультивируемых) микроорганизмов, таких как *Atopobium vaginae*, *Megaspheera* spp., *Leptotrichia* spp., *Dialister* spp., бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом (bacterial vaginosis associated bacteria) BVAB1, BVAB2, BVAB3, принадлежащих порядку *Clostridiales* [6–8].

Интерес к БВ существенно возрос в последние два десятилетия, когда в целом ряде исследований было показано, что БВ значительно ассоциирован с нарушениями в репродуктивном здоровье женщины, такими как цервицит [9], повышенный риск инфекций, вызываемых *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida*, вирусом герпеса типа 2 и ВИЧ [10–13], воспалительные заболевания органов малого таза [14–17]. БВ также ассоциирован с целым рядом осложнений беременности, включая ранние [18] и поздние [19–21] выкидыши, преждевременные роды [20, 22, 23], преждевременный разрыв плодных оболочек, низкую массу плода, амнионит [24], хориоамнионит [25, 26], послеродовый эндометрит [27].

Патофизиологические механизмы, определяющие данные осложнения, до сих пор полностью не ясны. Одна из гипотез заключается в потенциальном неблагоприятном влиянии воспалительного процесса в эндометрии, которое связано с БВ, на течение и исход беременности. Так, в нескольких исследованиях было показано присутствие ассоциированных с БВ бактерий в образцах эндометрия при

Таблица 1. Система подсчета баллов по Нудженту

Баллы	Морфотип <i>Lactobacilli</i>	Морфотип <i>Gardnerella</i>	Морфотип <i>Mobiluncus</i>
	(Грамположительные палочки)	(Грамовариабельные кокки и коккобациллы)	(Грамовариабельные изогнутые палочки)
0	>30	0	0
1	5–30	<1	1–5
2	1–4	1–4	>5
3	<1	5–30	–
4	0	>30	–

плазмноклеточном эндометрите у пациенток с манифестным [28, 29] и бессимптомным [30, 31] БВ. Такое воспаление может нарушать физиологический иммуногормональный фон в ходе имплантации и раннего развития эмбриона и приводить к выкидышу (на ранних сроках беременности) или преждевременным родам (на поздних сроках). Кроме того, микроорганизмы, населяющие нижние отделы генитального тракта и представленные в большом количестве при БВ, могут восходящим путем проникать в полость матки и достигать децидуальной оболочки. Это может запускать целый ряд процессов, вовлеченных в индукцию преждевременных родов, включая увеличение продукции лейкоцитов, продукцию цитокинов, синтез простагландинов в амнионе, хорионе и миометрии [32], сокращения матки, расширение шейки матки, что, в свою очередь, способствует дальнейшему проникновению микроорганизмов в полость матки. Бактерии способны вырабатывать литические ферменты, такие как сиалидазы и муциназы, которые могут ослаблять защитную цервикальную слизь и содействовать бактериальной инвазии верхних отделов генитального тракта [19]. Однако тот факт, что очень многие беременные с БВ благополучно вынашивают здорового ребенка, свидетельствует о том, что факторы хозяина способны контролировать эти процессы. В недавних исследованиях был оценен баланс между гуморальным ответом на гемолизин *G. vaginalis* (anti-Gvh IgA) и активность сиалидазы и пролидазы (бактериальные факторы патогенности) во влагалище [33]. Было высказано предположение, что неспособность хозяина продуцировать нейтрализующие факторы против микробных ферментов и токсинов может в большей степени определять неблагоприятный исход беременности, чем плотность микробной колонизации влагалища. В другом исследовании было показано, что генетическая предрасположенность к чрезмерным иммунным реакциям (детерминируемая полиморфизмами в гене фактора некроза опухоли α) в сочетании с БВ ассоциирована с гораздо более высоким риском преждевременных родов, чем присутствие данного генотипа или наличие БВ по отдельности [34]. Полагают, что в будущем идентификация и количественная оценка факторов иммунного ответа, возможно, будет применяться для выявления тех женщин с БВ, у которых риск неблагоприятных исходов беременности повышен.

Диагностика БВ

Показаниями для обследования на БВ являются:

- 1) жалобы на выделения из влагалища, сопровождающиеся неприятным запахом, ощущение дискомфорта в области половых органов;
- 2) длительное и бесконтрольное применение антибиотиков;
- 3) нарушение менструального цикла (преимущественно по типу олигоменореи или недостаточности лютеиновой фазы);
- 4) длительное использование внутриматочных контрацептивов;
- 5) преждевременные роды, инфекционные осложнения беременности в анамнезе;
- 6) планируемое прерывание беременности;
- 7) беременность (при постановке на учет, при сроке 27–30 нед и 36–40 нед) [35].

Необходимо отметить, что по международным стандартам скрининг и лечение беременных с бессимптомным БВ не рекомендуется, так как на сегодняшний день

должным образом не доказана эффективность терапии для предотвращения неблагоприятных исходов беременности, и лечение назначают только при манифестном БВ [36].

Диагностику БВ можно разделить (достаточно условно) на клиническую и лабораторную. Основным способом первой является метод Амсея [37]; к клиническим методам можно отнести также экспресс-тесты. Ко второй относятся микроскопическое исследование окрашенных по Граму препаратов (метод Нуджента [38], метод Айсон–Хэй (Ison–Hay) [39], метод, основанный на критериях Всемирной организации здравоохранения [40]), культуральный метод и методы анализа нуклеиновых кислот. На практике наиболее широко применяются методы Амсея и Нуджента.

Метод Амсея [37] предполагает использование 4 критериев. Если выполняются как минимум 3 из них, устанавливается диагноз БВ. К критериям Амсея относятся:

- 1) наличие специфических вагинальных выделений (однородных, серовато-белых, жидких, с неприятным запахом);
- 2) pH отделяемого влагалища выше 4,5 (используют индикаторные полоски со шкалой или специальные индикаторные перчатки);
- 3) положительный аминный тест (каплю отделяемого из влагалища помещают на предметное стекло, затем к ней добавляют каплю 10% раствора КОН, появившийся при этом запах оценивают немедленно после добавления щелочи, поскольку он быстро рассеивается);
- 4) выявление «ключевых» клеток (отслоившихся клеток эпителия влагалища, поверхность которых усеяна бактериями, за счет чего они имеют «зернистый» вид) при микроскопическом исследовании нативного препарата. К преимуществам метода Амсея относится возможность диагностировать БВ во время приема и сразу назначить терапию. Недостатками являются субъективность и отсутствие возможности для микроскопии нативного препарата у большинства врачей.

К клиническим методам диагностики БВ можно отнести и быстрые тесты (экспресс-тесты), такие как FemExam (исследование на триметиламин и измерение pH), перчатки для измерения pH самой пациенткой, «электронный нос» (исследование на триметиламин), BVBlue (измерение сиалидазной активности), Pip Activity TestCard (измерение пролин-аминопептидазной активности). Широкого применения на практике экспресс-тесты не имеют главным образом из-за недостаточно высокой чувствительности и/или специфичности.

Метод Нуджента [38] основан на определении 3 бактериальных морфотипов: крупные грамположительные палочки (морфотип лактобациллы), небольшие грамотрицательные или грамовариабельные кокки и коккобациллы (морфотип *Gardnerella*) и грамотрицательные или грамовариабельные изогнутые палочки (морфотип *Mobiluncus*) (табл. 1). В зависимости от суммы баллов образцы расценивают как нормоценоз (число баллов от 0 до 3), промежуточный вариант микробиоценоза (от 4 до 6) и БВ (от 7 до 10). Преимуществами метода Нуджента являются относительно высокая чувствительность и специфичность, высокая степень стандартизации, что обеспечивает высокую воспроизводимость. Недостатки – трудоемкость и существование «промежуточного» варианта микробиоценоза.

Таблица 2. Клинические исследования для оценки эффективности клиндамицина (Клиндацин®, ОАО «Акрихин») при терапии БВ у беременных					
Исследование	Срок гестации, триместры	Схема терапии	Группа лечения, чел	Группа контроля, чел	Критерии эффективности
А.Т.Егорова и соавт. (КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск) [64]	III	Клиндацин® 2% вагинальный крем 100 мг (1 полный аппликатор) во влагалище 1 раз в сутки в течение 3 дней	30	30	Эрадикация симптомов БВ Изменение состава микробиоценоза влагалища в сторону физиологической нормы
Т.В.Шеманаева и соавт. (Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва) [65]	II и III	Клиндацин® 2% вагинальный крем 100 мг (1 полный аппликатор) во влагалище 1 раз в сутки в течение 6 дней	45	40	Эрадикация симптомов БВ Изменение состава микробиоценоза влагалища в сторону физиологической нормы Снижение частоты преждевременных родов
Т.В.Шеманаева (Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва) [66]	II и III	Клиндацин® 2% вагинальные суппозитории 100 мг 1 свеча во влагалище 1 раз в сутки в течение 6 дней	30	20	Эрадикация симптомов БВ Изменение состава микробиоценоза влагалища в сторону физиологической нормы
Б.Н.Новиков и соавт. (СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова) [67]	III	Клиндацин® 2% вагинальный крем 100 мг (1 полный аппликатор) во влагалище 1 раз в сутки в течение 3 дней	20	–	Эрадикация симптомов БВ Изменение состава микробиоценоза влагалища в сторону физиологической нормы
Г.Р.Байрамова и соавт. (ФГБУ НЦАГИП им. акад. В.И.Кулакова, Москва) [68]	II и III	Клиндацин® 2% вагинальный крем 100 мг (1 полный аппликатор) во влагалище 1 раз в сутки в течение 3 дней	30	–	Эрадикация симптомов БВ Изменение состава микробиоценоза влагалища в сторону физиологической нормы

Для диагностики БВ методом Айсон–Хэй [39] используется 5 градаций для описания микрофлоры:

- 0-й уровень – эпителиальные клетки без бактерий;
- 1-й – нормальная вагинальная микрофлора (лактобациллы);
- 2-й – уменьшение количества лактобацилл, смешанная бактериальная микрофлора;
- 3-й – смешанная бактериальная флора, незначительное количество или полное отсутствие лактобацилл;
- 4-й – грамположительные кокки.

У женщин без БВ обнаруживаются 0, 1 и 2-й уровни. Второй уровень – промежуточный, не имеет соответствия в критериях Амсея. Третий уровень соответствует диагнозу БВ по критериям Амсея.

Диагностика, основанная на критериях Всемирной организации здравоохранения [40], предполагает использование следующих критериев:

- 1) наличие только лактобацилл (считается нормой);
- 2) наличие смешанной микрофлоры (в основном, лактобацилл) и небольшого количества коккобацилл (считается нормой);
- 3) наличие «ключевых» клеток, смешанной микрофлоры (в основном, *Gardnerella* и анаэробных бактерий), а также незначительного количества лактобацилл (БВ, необходимо лечение);
- 4) наличие «ключевых» клеток, смешанной микрофлоры в виде грамположительных, грамотрицательных и грамвариабельных кокков и коккобацилл, отсутствие лактобацилл (БВ, необходимо лечение).

Культуральный метод для диагностики БВ практически не используется. Связано это как с трудностями культивирования анаэробных микроорганизмов, так и с тем, что ассоциированные с БВ микроорганизмы, как правило, являются компонентами нормальной микрофлоры влагалища. Это обстоятельство – также основное препятствие для широкого использования тестов, основанных на анализе нуклеиновых кислот, которые активно разрабатываются в последнее время.

Особенности терапии БВ при беременности

Основными препаратами для лечения БВ являются метронидазол и клиндамицин [36, 41, 42]. Эти антибактериальные препараты имеют различные спектры антимикробной активности, и каждый из них обладает определенными преимуществами и недостатками; несмотря на это, оба препарата широко используются для лечения БВ.

Метронидазол, принимаемый как перорально, так и интравагинально, является эффективным препаратом для эрадикации большинства анаэробных микроорганизмов. Однако исследования *in vitro* показали, что метронидазол и другие нитроимидазолы в значительной степени неэффективны против *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp, *M. hominis*, *Ureaplasma* spp. [43, 44] и *A. vaginae* [45, 46]. Кроме того, этот препарат малоэффективен против стрептококков и *Staphylococcus aureus* [47]. Преимуществом метронидазола является то, что он неактивен в отношении лактобацилл [43]. Несмотря на то что препарат не действует на некоторые бактерии, ассоциированные с БВ, лечение метронидазолом пациенток с манифестным БВ имеет те же показатели эффективности, что и при лечении клиндамицином, обладающим более широким спектром антимикробной активности [48]. Это объясняется активностью гидроксильных метаболитов препарата *in vivo*, которые могут быть эффективны в отношении БВ-ассоциированных микроорганизмов. Другое возможное объяснение заключается в том, что метронидазол изменяет микрофлору влагалища путем эрадикации чувствительных к нему бактерий (анаэробных и некоторых других микроорганизмов), что способствует излечению от БВ [4].

Клиндамицин имеет более широкий по сравнению с метронидазолом спектр антибактериальной активности [49–52]. Клиндамицин активен в отношении *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., а также стрептококков и *N. gonorrhoeae* [53]. Микоплазмы (за исключением некоторых штаммов уреазы) также чувствительны к клиндамицину [54, 55]. В исследовании A.Ugwumadu и соавт. (2003 г.) было показано,

что у пациенток с наивысшим баллом по шкале Нуджента (что соответствует самому серьезному нарушению микробной экосистемы влагалища, при котором часто обнаруживается *Mobiluncus* spp.) частота преждевременных родов была значительно ниже в группе, принимавшей клиндамицин, по сравнению с группой, принимавшей плацебо (5,4% против 35,7%) [56]. Кроме того, клиндамицин обладает иммуномодулирующей активностью, потенцируя опсонизацию (изменение поверхности бактерий, усиливающее фагоцитоз) и подавление продукции бактериальных токсинов [53, 57].

В настоящее время не существует единого мнения относительно выбора антибактериального препарата для терапии БВ при беременности, а также оптимального пути введения (перорального или интравагинального) и оптимального срока гестации для проведения терапии. Так как наиболее широким спектром антимикробной активности обладает клиндамицин, это делает его привлекательной опцией для лечения БВ при беременности. Более 95% штаммов основных патогенных грамотрицательных анаэробных бактерий чувствительны к клиндамицину [53]. Относительно побочных эффектов клиндамицин выигрывает по сравнению с другими антибиотиками широкого спектра действия. Кроме того, в литературе не описано случаев токсического действия клиндамицина на эмбрионы человека. Потенциальным недостатком клиндамицина является относительная устойчивость к нему клостридий [53]. Наибольшую вариабельность чувствительности проявляют различные штаммы *Clostridium difficile*, этиологического агента антибиотикоассоциированного колита (псевдомембранного колита). В то же время все антибиотики широкого спектра могут вызвать антибиотикоассоциированный колит, и клиндамицин в этом отношении мало чем отличается от амоксициллина или цефалоспоринов [58–60].

Важным вопросом терапии БВ, особенно при беременности, представляется способ введения клиндамицина. Интравагинальный прием обеспечивает наивысшую концентрацию антибиотика во влагалище, что является большим преимуществом, так как при БВ бактерии присутствуют в огромном количестве. Кроме того, интравагинальные препараты клиндамицина имеют ограниченную системную абсорбцию (только 4%) [61], поэтому представляются безопаснее перорального клиндамицина [62]. Однако, если микроорганизмы уже проникли в эндометрий/децидуальную оболочку, интравагинальный клиндамицин может быть неэффективным, в этом случае системная терапия более предпочтительна. В связи с этим рассматривается вопрос о сочетании системной и местной терапии, обеспечивающей эрадикацию микроорганизмов, населяющих как влагалище, так и верхние отделы урогенитального тракта.

Несмотря на то, что вопрос об эффективности лечения БВ при беременности для предотвращения преждевременных родов остается открытым, недавний систематический обзор и метаанализ зарубежных рандомизированных клинических испытаний показал, что, когда клиндамицин назначался беременным с БВ до 22 нед гестации:

- 1) показатель преждевременных родов был значительно ниже, чем в контрольной группе (однако снижение риска преждевременных родов до 37 нед гестации было статистически значимо только для перорального, но не для вагинального клиндамицина);
- 2) средний срок гестации к началу родов был значительно выше среди женщин, которых лечили клиндамицином, чем среди пациенток контрольной группы;
- 3) показатель поздних выкидышей был ниже в группе женщин, принимавших клиндамицин, по сравнению с контрольной группой [63].

Необходимо отметить, что подходы к лечению БВ при беременности в странах Европы и Северной Америки несколько отличаются от подходов, принятых в нашей стране. По международным стандартам предпочтение отдается системной терапии в основном метронидазолом, тогда как в нашей стране применяется главным образом местная терапия, особенно в 1-й половине беременности. Так, согласно рекомендациям Центра по контролю и про-

Клиндацин®

Современный стандарт лечения
бактериального вагиноза

 Высокая
эффективность

 Хорошая
переносимость

 Удобство
применения
(1 раз в сутки,
короткий курс)

Новая форма
суппозитории



филаксии заболеваний, США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) для лечения беременных как препарат первого выбора рекомендуется метронидазол (500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней); в качестве альтернативной терапии предлагается клиндамицин (300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней) [36]. В соответствии с Европейскими рекомендациями препаратом первого ряда для лечения БВ у беременных также является метронидазол (400 или 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или 2 г 1 дозой внутрь); в качестве альтернативной терапии предлагается клиндамицин для системного или местного применения (клиндамицин 2% интравагинально 5 г на ночь в течение 7 дней или клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней), а также метронидазол (гель) для местного применения (2 раза в сутки в течение 7 дней) [41]. В соответствии с Клиническими рекомендациями по акушерству и гинекологии, принятыми в России, при БВ в 1-й половине беременности рекомендована только местная терапия клиндамицином; во 2-й половине возможна системная терапия метронидазолом и орнидазолом [42].

В нашей стране накоплен достаточно большой опыт применения клиндамицина для лечения БВ при беременности. В табл. 2 обобщен опыт применения интравагинального клиндамицина (Клиндацин®, ОАО «Акрихин», Россия) для лечения БВ у беременных. Все исследования подтвердили, что клиндамицин, назначаемый для местной терапии во II–III триместре беременности, был эффективен как для клинического выздоровления (эрадикация симптомов БВ), так и изменения микрофлоры влагалища в сторону физиологической нормы (снижение количества ассоциированных с БВ бактерий и увеличение количества лактобацилл). В нескольких исследованиях также было показано, что применение интравагинального Клиндамицина способствовало снижению частоты преждевременных родов и послеродовых осложнений.

Заключение

Данные современной литературы свидетельствуют о значимости бактериального вагиноза для беременной женщины. Своевременная диагностика и терапия этого распространенного состояния способствует нормализации нарушенного микробиоценоза влагалища, предотвращает развитие восходящей инфекции и приводит к рождению здоровых детей. Клиндамицин® может быть рекомендован для широкого использования в акушерской практике для лечения бактериального вагиноза во время беременности.

Литература

- Olmsted SS, Meyn LA, Roban LC, Hillier SL. Glycosidase and proteinase activity of anaerobic gram-negative bacteria isolated from women with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2003; 30 (3): 257–61.
- Koumans EH, Sternberg M, Bruce C et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004: associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 864–9.
- Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect* 2004; 80 (1): 8–11.
- Bradshaw CS, Morton AN, 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: 1478–86.
- Spiegel CA. Bacterial vaginosis. *Rev Med Microbiol* 2002; 13: 43–51.
- Verstraelen H, Verbelst R, Claeys G et al. Culture-independent analysis of vaginal microflora: the unrecognized association of *Atopobium vaginae* with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1130–2.
- Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1899–911.
- Zozaya-Hinchliffe M, Martin DH, Ferris MJ. Prevalence and abundance of uncultivated *Megasphaera*-like bacteria in the human vaginal environment. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 1656–9.
- Schwebke JR, Weiss HL. Interrelationships of bacterial vaginosis and cervical inflammation. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 59–64.
- Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA et al. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 663–8.

- Allsworth JE, Peipert JF. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (2): 113.e1–6.
- Cherpes TL, Meyn LA, Krohn MA et al. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 319–25.
- Myer L, Kubn L, Stein ZA et al. Intravaginal practices, bacterial vaginosis, and women's susceptibility to HIV infection: epidemiological evidence and biological mechanisms. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 786–94.
- Sweet RL. Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl. 2): S271–5.
- Hillier SL, Kiviat NB, Hawes SE et al. Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 435–41.
- Wiesenfeld H, Hillier S, Krohn M et al. Lower genital tract infection and endometritis: Insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 456–63.
- Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 990–5.
- Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ* 1999; 319: 220–3.
- McGregor JA, French JI, Jones W et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1048–59.
- Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994; 308: 295–8.
- Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 173–7.
- Lamont RF, Taylor-Robinson D, Newman M et al. Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 804–10.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737–42.
- Silver HM, Sperling RS, St Clair PJ, Gibbs RS. Evidence relating bacterial vaginosis to intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 808–12.
- Hillier SL, Martius J, Krohn M et al. A case-control study of chorioamniotic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319: 972–8.
- Martius J, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity – a review. *Arch Gynecol Obstet* 1990; 247: 1–13.
- Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Bacterial vaginosis as a risk factor for post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 52–8.
- Korn AP, Bolan G, Padian N et al. Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 387–90.
- Khatamee MA, Sommers SC. Clinicopathologic diagnosis of mycoplasma endometritis. *Int J Fertil* 1989; 34: 52–5.
- Bennett BB, Clark P, Riley P et al. The association of asymptomatic bacterial vaginosis with upper genital tract infection. *Prim Care Update Ob Gyns* 1998; 5 (4): 150.
- Bhattacharjee B, Herrington CS, Sunderland D, Birley HD. Scanning electron microscopy of endometrial biopsies of patients with bacterial vaginosis shows morphology resembling mycoplasma/ureaplasma organisms. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 202.
- Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ et al. Cytokines, prostaglandins and parturition – a review. *Placenta* 2003; (24 suppl. A): S33–S46.
- Cauci S, Thorsen P, Schendel DE et al. Determination of immunoglobulin A against *Gardnerella vaginalis* hemolysin, sialidase, and prolydase activities in vaginal fluid: implications for adverse pregnancy outcomes. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 435–8.
- Macrones GA, Parry S, Elkousy M et al. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1504–8.
- Савичева АМ, Башмакова МА, Красносельских ТВ и др. Лабораторная диагностика бактериального вагиноза. СПб: Н-Л, 2011.
- Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1–110.

37. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14–22.
38. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297–301.
39. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002; 78 (6): 413–5.
40. WHO. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. Annex 3. Laboratory tests for STI, 2005.
41. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передающихся половым путем. М.: Медицинская литература, 2004.
42. Акушерство и гинекология – клинические рекомендации. Под ред. Г.М.Савельевой, В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. 3-е изд. 2011.
43. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV et al. In vitro activities of Garenoxacin (BMS 284756) against 108 clinical isolates of *Gardnerella vaginalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3995–6.
44. Xiao JC, Xie LF, Fang SL et al. Symbiosis of *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis* may link metronidazole resistance in vitro. *Parasitol Res* 2006; 100: 123–30.
45. Ferris MJ, Maszkal A, Aldridge KE et al. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 5.
46. De Backer E, Dubreuil L, Brauman M et al. In vitro activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 470–2.
47. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116: 1315–24.
48. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl. 3): S73–6.
49. Spiegel CA, Eschenbach DA, Amsel R, Holmes KK. Curved anaerobic bacteria in bacterial (nonspecific) vaginosis and their response to antimicrobial therapy. *J Infect Dis* 1983; 148: 817–22.
50. Spiegel CA. Susceptibility of *Mobiluncus* species to 23 antimicrobial agents and 15 other compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 249–52.
51. Barry AL, Thornsberry C, Jones RN. In vitro activity of a new macrolide, A-56268, compared with that of roxithromycin, erythromycin, and clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 343–5.
52. Hillier S, Krohn MA, Watts DH et al. Microbiologic efficacy of intravaginal clindamycin cream for the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 407–13.
53. Zambrano D. Clindamycin in the treatment of obstetric and gynecologic infections: a review. *Clin Ther* 1991; 13: 58–80.
54. Toma E, Fournier S, Poisson M et al. Clindamycin with primaquine for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 1989; 1: 1046–8.
55. Rolston KV, Hoy J. Role of clindamycin in the treatment of central nervous system toxoplasmosis. *Am J Med* 1987; 83: 551–4.
56. Ugwuomadu 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983–8.
57. Soper DE. Clindamycin. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 483–96.
58. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile* – associated diarrhea: a review. *Arch Intern Med* 2001; 161: 525–33.
59. Miller AM, Bassett ML, Dabstrom JE, Doe WF. Antibiotic-associated haemorrhagic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1115–8.
60. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol* 2008; 3: 563–78.
61. Borin MT, Powley GW, Tackwell KR, Batts DH. Absorption of clindamycin after intravaginal application of clindamycin phosphate 2% cream. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 833–41.
62. Lamont RF, Jones BM, Mandal D et al. The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11: 181–9.
63. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (3): 177–90.
64. Егорова А.Т., Базина М.И., Рулева М.А. Опыт лечения бактериального вагиноза у беременных женщин клиндацином (крем вагинальный). *Рос. вестн. акушера-гинеколога* 2010; 6: 68–71.
65. Шеманаева Т.В., Хосева Е.Н. Нарушения микробиоценоза влагалищной флоры у беременных на разных сроках гестации и особенности их коррекции. *Гинекология* 2011; 13 (6): 36–40.
66. Шеманаева Т.В. Опыт применения свечей клиндацина в лечении беременных с бактериальным вагинозом. *Рос. вестн. акушера-гинеколога* 2011; 4: 87–9.
67. Новиков Б.Н., Тец В.В. Клиническая эффективность препарата Клиндацин при лечении бактериального вагиноза у беременных. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Рук. для практикующих врачей. Под общ. ред. В.И.Кулакова, В.Н.Серова. М.: Литтера, 2007; с. 237–40.
68. Байрамова Г.Р., Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Оценка эффективности и безопасности применения препарата «Клиндацин» в терапии больных с бактериальным вагинозом. *Гинекология* 2006; 8 (5–6): 14–6.

* —————