

Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему

В.А. Товстановская, Н.Н. Микитенко, Парсай Фаракак

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Освещены современные подходы к диагностике и лечению бактериальных вагинозов. Показаны морфологический полиморфизм и видовое разнообразие возбудителей, что усложняет проведение диагностики. Установление диагноза следует осуществлять подтверждая выявление и типирование возбудителя молекулярно-генетическими методами. На основании анализа данных научной литературы выявлено, что терапия должна быть направлена на восстановление нормального микроценоза и рН влагалища.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, диагностика, этиология, лечение, *Gardnerella vaginalis*.

Инфекционно-воспалительные заболевания половых органов занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости (60–65%). Ее скачкообразный рост в Украине за последние годы связан с увеличением миграции населения, урбанизацией, повышением сексуальной активности населения, изменением репродуктивного поведения женщин [1], проведением синдромальной терапии без этиологической диагностики, а также самолечением.

К числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний относятся инфекционные поражения влагалища, среди которых одно из ведущих мест принадлежит бактериальному вагинозу (БВ). По данным различных авторов, на долю БВ приходится от 1/3 до 1/2 всех вульвовагинальных инфекций [2–6].

Проблема БВ в настоящий момент весьма актуальна в силу неясности его этиологии и патогенеза, несовершенства методов лечения, что приводит к неуклонному росту заболеваемости.

Цель исследования: освещение последних данных отечественной и зарубежной научной литературы в отношении диагностики, осложнений и лечения БВ.

Этиология и патогенез

БВ считают общим инфекционным невоспалительным синдромом, связанным с дисбиозом влагалищного биотопа, который характеризует чрезмерно высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов, резким снижением или отсутствием *Lactobacillus spp.* в отделяемом влагалища [5].

Причины развития дисбиоза до конца не изучены. Предполагается, что имеют значение гигиена половых органов, состояние местного и общего иммунитета (снижение общей концентрации иммуноглобулина А, циркулирующих иммунных комплексов, С3-компонента комплемента, повышение общей концентрации иммуноглобулина G), эндокринные изменения, генетические факторы, а также частое использование антибиотиков. Кроме этого доказаны такие факторы риска, как негроидная раса, активная половая жизнь, частые вагинальные спринцевания, постоянное воздействие малых доз ионизирующего излучения, применение контрацептивов (оральных, внутриматочных, спермицидов), хирургические и диагностические вмешательства и др. [4, 7]. Факторы нарушения

Таблица

Факторы нарушения микробиоценоза влагалища, приводящие к развитию БВ (по данным [8])

Факторы	
Эндогенные	Экзогенные
<ul style="list-style-type: none"> – Гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов, аборт – Нарушение в системе местного иммунитета – Снижение количества H₂O₂-продуцирующих лактобацилл и концентрации H₂O₂ в содержимом влагалища – Пищеварительный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с БВ 	<ul style="list-style-type: none"> – Терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия – Частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания – Пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств в/или лучевой терапии – Инородные тела во влагалище, матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, внутриматочные спирали и др. – Спермициды – Стресс

микробиоценоза влагалища, которые приводят к развитию БВ, перечислены в табл. 1.

Согласно данным Р.С. Giraldo (2007) [9], совершенствование номенклатуры БВ отражает динамику развития микробиологии, которая изменяла определение этого патологического состояния от «неспецифического вагинита», вызванного стрептококками и анаэробными бактериями (1892 г.) до полимикробного БВ (1984 г., I Международный симпозиум по вагинитам (Стокгольм, Швеция)).

Более точно понять основные механизмы возникновения воспалительных процессов половых органов женщины, а также изменения микросистемы влагалища в ответ на различные неблагоприятные воздействия, позволяет представление о нормальном микроценозе влагалища. Так, нормальную микрофлору у здоровых женщин составляют преимущественно: 70–98% лакто- и 3–5% других видов бактерий [10–14]. Сравнительная характеристика биоценоза влагалища в норме и при БВ приведена в табл. 2.

Лактобактерии – полиморфные грамположительные палочки, способные препятствовать размножению условно-патогенной флоры.

Основными «защитными» факторами лактобацилл в поддержании биоценоза влагалища являются: продукция молочной кислоты, перекиси водорода, поддерживающие кислотность влагалища в пределах рН 3,8–4,8, ферментная (например, лизоцим) и витаминпродуцирующая функции.

Важное значение для поддержания рН влагалища имеет и гормональный фон женщины (в первую очередь, эстрогены). Потому БВ более распространен у женщин репродук-

Микроскопическая характеристика биоценоза влагалища

В норме	При бактериальном вагинозе
Доминирование лактобактерий	Незначительное количество или отсутствие лактобактерий
Отсутствие грамотрицательной микрофлоры, спор, мицелия и др.	Обильная полиморфная грамотрицательная, грамположительная палочковая и кокковая микрофлора
Отсутствие лейкоцитоза в мазке	Количество лейкоцитов варьируемо
Соотношение анаэробы : аэробы – 2:1, 5:1	Соотношение анаэробы : аэробы – 100:1, 1000:1
Единичные «чистые» эпителиальные клетки	Наличие «ключевых клеток», полимикробная картина мазка

тивного возраста. Хотя иногда БВ может диагностироваться у детей и женщин в постменопаузе [9].

Таким образом, для поддержания колонизационной резистентности влагалища необходимо преобладание кислотопродуцирующих микроорганизмов. Снижение их концентрации или активности приводит к изменению количественного и видового состава микрофлоры путем заселения влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерным размножением условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормального микробиоценоза. Важно отметить, что при нарушенной колонизационной резистентности риск заболевания сифилисом и ВИЧ-инфекцией возрастает в 3 раза [15].

При БВ отмечается снижение количества лактобацилл, а также их перекисьпродуцирующей функции, что неизбежно приводит к повышению pH (защелачиванию) влагалища. К снижению кислотности влагалища и концентрации лактобацилл приводит не один патогенный микроорганизм, а несколько, вследствие чего БВ считается полимикробным заболеванием [16–18]. Его патогенез схематически изображен на рис. 2.

Массивное разрастание смешанной флоры связано с потерей «нормальных» *Lactobacillus* spp., особенно перекисьпродуцирующих. Первичными возбудителями БВ считаются анаэробные бактерии – *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis* и другие. Развитие методов молекулярной диагностики расширило представление о спектре возбудителей БВ, представления о которых были ограничены возможностями микробиологических исследований. На сегодня доказана высокая частота выявления при БВ *Atopobium vaginae* (*A. vaginae*) (77–96%) наряду с *G. vaginalis* (35–79%) [19–21]. При рецидивном БВ *A. vaginae* обнаружена в 75%, а *G. vaginalis* – в 100% случаев, что свидетельствует о несомненной роли последней в развитии рецидивов заболевания [21].

Исследования последних двух десятилетий подтвердили, что в организме в различных биотопах в подавляющем большинстве случаев бактерии существуют не изолированно, а в форме организованных сообществ – биопленок (biofilm) [22, 23]. К широкому появлению последних приводит, в первую очередь, нерациональная антибактериальная терапия в клинической практике.

Биопленка представляет собой колонии бактерий на слизистых оболочках, чья выживаемость значительно усилена за счет активной кооперации между микроорганизмами и плотной адгезией к слизистым оболочкам организма хозяина. Бактерии в биопленках сохраняют жизнеспособность при концентрациях перекиси водорода и молочной кислоты в 4–8 раз более высоких, чем требуется для подавления отдельных бактерий [22, 24, 25].

Клинические признаки и симптомы БВ

БВ может протекать с клиническими проявлениями или бессимптомно [26]. Считается, что у 50% женщин БВ имеет скрытое течение, поэтому определить истинную частоту данной патологии не представляется возможным [15, 26–29]. Отмечают частоту выявления БВ в амбулаторной гинекологической практике в пределах 15–19%. Среди беременных

этот показатель составляет 10–30%, женщин с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), – 24–40%, женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза – 35%, пациенток, которые обращаются с жалобами на обильные вагинальные выделения, – 95% [30–32].

Основными клиническими проявлениями БВ являются обильные выделения из половых путей белого или серого цвета (бели) с неприятным специфическим запахом, который может усиливаться/появляться после полового акта или во время менструации.

Длительность существования этих выделений в зависимости от клинической манифестации БВ может варьировать от нескольких месяцев до лет. При прогрессирующем течении выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, пенящимися, слегка тягучими и липкими, равномерно распределяются по стенкам влагалища.

Такие клинические проявления, как зуд, дизурия, диспареуния, встречаются реже или могут отсутствовать.

БВ с клиническими проявлениями часто сочетается с доброкачественными новообразованиями шейки матки и характеризуется рецидивирующим течением.

БВ может играть существенную роль в развитии хронического цервицита, эктопии эпителия шейки матки и цервикальной интраэпителиальной неоплазии, эндометрита, сальпингоофорита, воспалительных осложнений после операций и инвазивных процедур [33–36].

В акушерской практике при БВ высока вероятность невынашивания беременности, преждевременных родов, хориоамнионита, внутриутробного инфицирования плода, послеродовых гнойно-септических осложнений, а также синдрома потери плода [6, 32, 37–42]. И это далеко не полный перечень возможных заболеваний, ассоциированных с БВ.

Диагностика БВ

В клинической практике для диагностирования как клинически выраженного, так и бессимптомного БВ, обычно ис-



Патогенез БВ (по данным [26])

пользуют *критерии Амсела*. При этом у пациента должны наблюдаться не менее трех из перечисленных критериев:

- 1) обильные гомогенные выделения из половых путей;
- 2) положительный аминотест (появление запаха тухлой рыбы после добавления к влагалищному отделяемому 10% раствора КОН);
- 3) рН влагалищного содержимого более 4,5;
- 4) обнаружение в мазках, окрашенных по Граму, «ключевых клеток» [27, 43, 44].

Выраженная воспалительная реакция со стороны влагалищного эпителия при БВ обычно отсутствует.

Лабораторная диагностика БВ была изначально описана в 1983 году С.А. Spiegel, R. Amsel и К.К. Holmes, которые стандартизировали микроскопическое исследование грамокрашиванием вагинального секрета [27]. R.P. Nugent, M.A. Krohn и S.L. Hillier в 1991 году упростили технику, и их классификация сейчас является «золотым стандартом» в диагностике БВ [45].

Метод балльной системы разработан Nugent и основан на определении относительной доли морфотипов бактерий в окрашенных по Граму мазках из влагалища. Оценку проводят по наличию больших грамположительных палочек (морфотипы *Lactobacillus*), малых грамотрицательных/грамвариабельных палочек (морфотипы *Gardnerella vaginalis*) и изогнутых грамвариабельных палочек (морфотипы *Mobiluncus* spp.), шкала включает от 0 до 10 пунктов (баллов). Оценка <4 баллов – норма, 4–6 баллов – промежуточное значение, оценка >6 баллов (7–10) соответствует наличию БВ [46–48].

Впрочем, остаются некие сомнения относительно надежности системы Nugent.

Во-первых, отсутствуют стандартизированные условия взятия мазков, что может повлиять на точность диагностики по Граму. Forsum и соавторы обратили внимание на необходимость разработки критериев качества и приборов для взятия проб [49]. Ведь разные способы нанесения образца вагинальных выделений на стекло приводит к его неоднородности, разной толщине, что требует разных методов и времени фиксации и влекут за собой отличия полей зрения при увеличении $\times 1000$. Все это влияет на интерпретацию результатов [49–51].

Во-вторых, отсутствуют критерии балльной системы трех основных морфотипов, хотя на I Международном семинаре «Инфекции в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2007) отмечалась надежность использования диагностического метода окрашивания вагинального мазка по Граму. И здесь также отмечаются специфические проблемы: расхождения интерпретации разными исследователями морфотипов грамположительных палочек. Можно отметить, что среди исследователей существуют различия между кокками и палочками. Интересно и то, что морфотипы малых бактерий, таких, как *Gardnerella*, могут менять размер и форму от круглых до продолговатых и отличаться при окраске по Граму. Все это приводит к еще большей путанице в классификации микроорганизмов [49, 50].

Скоростные диагностические тесты сегодня широко не используют в силу условно невысокой чувствительности по сравнению с классическими методами диагностики. Однако, по нашему мнению, их применение в скрининговых программах позволило бы идентифицировать клинически бессимптомных женщин, нуждающихся в дообследовании на предмет наличия БВ, и поднять выявляемость данной патологии на качественно новый уровень.

Перчатки с рН-тестом. Перчатки со встроенной полоской рН-теста были разработаны в Германии еще в начале 90-х годов XX ст. Используются в скрининговых программах по предотвращению преждевременных родов. С помощью пер-

чатки женщина самостоятельно может контролировать рН влагалища и, если рН превышает 4,7, то женщина должна обратиться к врачу [51, 52].

Тест на присутствие триметиламина (электронный датчик или «электронный нос»). В проведении этого теста были использованы легкие органические аминокислоты, которые отвечают за характерный специфический запах при БВ. Поначалу тестирование выполняли при помощи метода газожидкостной хроматографии [53]. Но позже были разработаны специальные электронные устройства, в которых вагинальное содержимое проходит над массивом специальных датчиков с электропроводимого полимера, каждый из которых взаимодействует с разными видами легких органических соединений в соответствии с размерами, формой и функциональной группой их молекул [54]. Нау и соавторы [55] в ходе исследования получили чувствительность 81,45% и специфичность 76,1% для «электронного носа» по сравнению с критериями Amsel, а также чувствительность и специфичность 82,9% и 77,3%, соответственно по сравнению с окраской по Граму.

Тест на наличие триметиламина в комбинации с оценкой рН влагалища (FemExam® – CooperSurgical, СТ, США). Суть данного теста – определение рН и уровня триметиламина вагинальных выделений для диагностики БВ. Но, согласно публикациям [56–58] тест проигрывает критериям Amsel или Nugent.

Тест на активность сиалидазы. Система BVBlue® (Gryphus Diagnostics, AL, США) – хромогенный диагностический тест, в котором используют явление повышенной активности фермента сиалидазы в образцах вагинальных выделений. Тест показал хорошую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность [59–61].

Тест на активность пролинаминопептидазы. (Pip Activity TestCard™, Quidel Corp., CA, США та CooperSurgical СТ, США). Еще в 1991 г. Schoonmaker и соавторы получили обнадеживающие результаты, определив активность пролинаминопептидазы анаэробов, особенно *Gardnerella vaginalis*, во влагалищных выделениях [62]. Дальнейшие исследования в этой области только подтвердили высокую диагностическую точность теста [63,64].

Молекулярно-генетическая диагностика БВ

Методы на основе ПЦР в силу своей высокой чувствительности и специфичности к выявлению ДНК или РНК возбудителя должны стать неотъемлемой составляющей процесса диагностики и контроля эффективности лечения БВ, но, к сожалению, на сегодня их возможности остаются недооцененными специалистами как клинического, так и диагностического профиля.

Тест Affirm™ VP III (BD Diagnostic Systems, NJ, США) определяет наличие *G. vaginalis* в концентрации более 2×10^5 бактерий в 1 мл вагинальных выделений [65], а также может выявлять *Candida* spp. и *Trichomonas vaginalis* [57, 65].

Генетические методы детекции позволяют идентифицировать РНК *Mobiluncus* spp. [66, 67] и *Mycoplasma* spp. [68], что представляет интерес в случаях грамотрицательных возбудителей.

С помощью методов молекулярной диагностики установлено также, что *Atopobium vaginae* как вид оказался более специфичным для диагностики БВ, чем *G. vaginalis* [69–72]. Диагностическая ценность ПЦР в определении наличия *G. vaginalis* и *A. vaginae* для диагностики БВ характеризуется точностью 90% (95% доверительный интервал [ДИ]: 86–92%), чувствительностью 82% (95% ДИ: 59–94%) и специфичностью 90% (95% ДИ: 87–92%) при негативной прогностической ценности – 99% (95% ДИ: 98–100%) [73].

Следует отметить, что огромные возможности молекулярной диагностики и исследования нормальной микрофлоры

ры влагалища с преобладанием лактобацилл могут быть весьма ценными для выявления женщин группы риска развития БВ [74–76].

Лечение БВ

Направленность терапии БВ

Лечение БВ должно быть направлено на ликвидацию условно-патогенной микрофлоры и анаэробов, восстановление нормального микробиоценоза влагалища, предупреждение развития суперинфекции (грибы, энтеробактерии и др.), профилактику рецидивов. Кроме того, не стоит забывать и о бессимптомном течении БВ, терапия которого должна предотвратить развитие инфекционных осложнений. И, конечно же, этиологическое лечение должно учитывать не только возбудителя, но и его чувствительность к разным препаратам.

Методы лечения

Основными в лечении БВ являются антибактериальные препараты. Альтернативные методы лечения (антисептики, дезинфицирующие средства, вагинальные закислители или буферные вещества, пробиотики) могут быть использованы в лечении как самостоятельно, так и в сочетании с антибиотиками.

В соответствии с рекомендациями Центра по контролю и профилактике заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention – CDC) [77] обследованию и лечению подлежат все женщины с клинической симптоматикой БВ, а также беременные группы высокого риска при отсутствии жалоб и явных клинических проявлений с целью снижения риска развития инфекционных осложнений и акушерско-гинекологической патологии.

Стандартное лечение

В соответствии с рекомендациями Международного центра по диагностике и лечению ИППП (2010), Европейской ассоциации акушеров-гинекологов и Всемирной организации здравоохранения предусмотрено назначение следующих препаратов для лечения БВ:

- метронидазол, 500 мг перорально дважды в день в течение 7 дней;
- метронидазол (гель 0,75%), 5 г интравагинально в течение 5 дней;
- клиндамицин (крем 2%), 5 г интравагинально перед сном в течение 7 дней.

Альтернативные схемы:

- клиндамицин перорально по 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- клиндамицин по 100 мг интравагинально на ночь в течение 3 дней;
- тинидазол, 2 г перорально 1 раз в день 3 дня или 1 г в день 5 дней.

Однако у этих схем есть свои недостатки. Во-первых, в I триместре беременности допустимо применение только местных средств, так как назначение метронидазола внутрь нередко приводит к нежелательным побочным эффектам (диспепсия, тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, головная боль, нарушения сна, головокружения). Во-вторых, стандартная схема лечения БВ должна включать два этапа: противомикробную терапию и восстановление нормального пула лактобактерий. Эти несовершенства обуславливают целесообразность поиска альтернативных подходов.

Частым осложнением этиотропного лечения БВ (6–20% случаев) является контаминация влагалища стойкой к метронидазолу и клиндамицину условно-патогенной флорой, чаще *Escherichia coli*, с последующим развитием вагинита. Это требует использования в процессе лечения БВ антибиотиков широкого спектра действия относительно аэробной и анаэробной микрофлоры [7,20,38].

Антибиотикоустойчивость при лечении БВ

Бесконтрольное использование антибиотиков в лечении гинекологической и экстрагенитальной патологии привело к появлению устойчивых к антибиотикам штаммов возбудителей и рецидивных форм БВ [21, 31].

Причиной повторяющегося дисбактериоза влагалища является резистентность анаэробов к метронидазолу – основному препарату, применяемому при лечении БВ [25, 78]. В 70% случаях *G. vaginalis* устойчива к метронидазолу, сохраняя чувствительность в примерно 75% к клиндамицину [25, 78]. Хотя к клиндамицину, как давно известно, тоже резистентны определенные виды штаммов [79].

Вторая причина заключается в образовании устойчивых ассоциаций гарднерелл с другими микроорганизмами в виде биопленки. Канадские авторы провели исследование, в ходе которого изучали появление плотной бактериальной биопленки, состоящей из лактобацилл в сочетании с другими условно-патогенными микроорганизмами, и влияние метронидазола на биопленки. Исследователи выяснили, что метронидазол способствует образованию отверстий в бактериальной биопленке, но не уничтожает условно-патогенные бактерии, формирующие эту пленку [80]. Сильнодействующие антибиотики (метронидазол, клиндамицин) не действуют на пленки *G. vaginalis*, что способствует выживанию большей части патогенной флоры после окончания курса антибиотиками [23]. Устойчивость к антибиотикам биопленки приводит к формированию резистентности всех микроорганизмов, входящих в ее состав [23].

Поэтому, оценивая динамику бактериальных изменений при БВ и широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов возникает вопрос целесообразности определения чувствительности возбудителей к антибиотикам. Обостряется необходимость фокусирования внимания на патогенетическом и альтернативном лечении, направленном на восстановление pH и колонизацию штаммами нормальной микрофлоры влагалища.

Рецидивирующий БВ

Одной из главных проблем БВ является не его лечение, а профилактика рецидивов. Под рецидивом подразумевают повторение эпизода заболевания в течение 3 мес после курса лечения. По оценкам разных авторов, частота рецидивов составляет от 15% до 30% через 3 мес после окончания курса лечения, 75% – спустя 6–8 мес. После повторного курса лечения у 52% женщин отмечают повторные рецидивы в течение года [81].

Очень трудно определить причину рецидива: антибиотикоустойчивость и/или реинфекция [75].

При лечении БВ клиндамицином имеет место резкое угнетение лактобацилл и другой физиологической флоры, что приводит к росту условно-патогенных микроорганизмов и новому рецидиву заболевания. Использование антибиотиков в обычных и даже повышенных дозах оказывается недостаточным или неэффективным, поскольку в биопленку препараты не проникают в концентрации, способной подавить в ней рост микроорганизмов [23].

Все изложенное выше свидетельствует о необходимости поиска более эффективных комплексных препаратов для успешного лечения пациенток с БВ.

Альтернативное лечение с применением антисептиков и дезинфицирующих средств

Антисептики в лечении вагинальных инфекций используют очень давно благодаря широкому спектру своего действия. Да и механизм действия их на микроорганизмы заключается в нарушении целостности клеточной мембраны бактерии. Вот почему очень мало сообщений о развитии к ним резистентности.

Следует отметить, что антисептикам в гинекологии необходимо уделять больше внимания, ведь у них нет системного влияния на организм и в определенных ситуациях они могут конкурировать по эффективности с антибиотиками.

В литературе доступны лишь единичные данные об изучении эффективности применения таких антисептиков, как бензидамин [82], хлоргексидин [83, 84], деквалиний хлорид [85], полигексаметилен бигуанид [86, 87], повидон-йод [82, 85, 88–90] и перекись водорода [91,92]. Однако все клинические исследования имели ряд организационных недостатков, что требует дальнейшего изучения с целью подтверждения эффективности их применения. А потому, имеющиеся на сегодня результаты не могут быть признаны с позиций доказательной медицины.

Альтернативное/адьювантное лечение с использованием ацидофильных агентов

Одним из закисляющих агентов было предложено интравагинальное введение витамина С, что способствует нормализации влагалищного рН [93, 94]. Проведенный О.А.Громовой [95] ранее анализ данных литературы по молекулярным механизмам воздействия аскорбиновой кислоты показал, что топическое ее применение способствует:

- 1) восстановлению физиологической кислотности вследствие низких значений рН при растворении аскорбиновой кислоты в секрете влагалища;
- 2) активизации эстрогенопосредованного снижения рН;
- 3) улучшению барьерной функции вследствие стимуляции местного иммунитета.

Эти эффекты аскорбиновой кислоты обуславливают высокую терапевтическую эффективность препаратов на ее основе [95]. Молочную кислоту также можно применять для закисления вагинальной среды, однако необходимо учитывать, что она быстро абсорбируется и метаболизируется [96].

Альтернативная /адьювантная терапия с применением пробиотиков

Одна из оценок безопасности и эффективности пробиотиков в терапии БВ проведена в систематическом обзоре Кокрановской библиотеки [97] опубликованных и неопубликованных исследований, проведенных до 2008 г., относительно любого пробиотика, который использовали в лечении БВ. Главным показателем эффективности было состояние женщины на 21–30-й день после лечения соответственно критериям Nugent. Из 16 исследований, опубликованных между 1992–2006 гг., было отобрано 4, которые отвечали критериям включения в систематический обзор. В одном из них [98] при лечении пробиотиками на 28-й день положительные результаты были отмечены у 7 из 8 женщин группы, которая получала одну таблетку гинофлора (100 млн жизнеспособных бактерий *L. acidophilus* и 0,03 мг эстриола) в день на протяжении 6 дней сравнительно с 1 из 7 женщин группы плацебо. Таким образом, схема показала высокую эффективность (относительный риск [ОР]: 0,02; 95% ДИ: 0,00–0,47). В клиническом наблюдении [99], проведенном на 225 женщинах, вагинально вводили 100 мг клиндамицина в форме суппозиториев один раз в день на протяжении 3 дней. Во время первой менструации после лечения клиндамицином пациентки получали либо тампоны с лактобациллами (1×10^8 лиофилизированных *L. rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri* и *Lactobacillus fermentum* на тампон), либо тампоны с плацебо (5 тампонов). После второй менструации, во время которой женщины пользовались обычными тампонами, эффективность лечения по сопоставлению с плацебо не установлена (ОР: 0,82, 95% ДИ: 0,46–1,49). Исследователи объясняют эти результаты тем, что бактерии *Lactobacillus* медленно высвобождаются из тампонов. В исследовании [100] пациентки получали метронидазол перорально в дозе 500 мг два раза в день на про-

тяжении 7 дней, а также перорально *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 (1×10^9 клеток в капсуле) два раза в день на протяжении 30 дней, начиная с 1-го дня лечения метронидазолом, или капсулы плацебо. Выздоровление по критериям Nugent на 30-й день отмечалось у 43 из 49 женщин группы АБ+пробиотики и у 23 из 57 женщин группы АБ+плацебо, что доказало эффективность схемы (ОР: 0,09; 95% ДИ: 0,03–0,26). В рандомизированном контролируемом исследовании [101] 40 женщин с диагнозом БВ получали две капсулы, содержащие *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14, на ночь – 5 дней, или 0,75% геля метронидазола вагинально 2 раза в день. Наблюдения на 6, 15, 30-й дни показали значительно более высокую эффективность терапии БВ в группе пациенток, которые получали пробиотики (16/20, 17/20 и 18/20 соответственно) сравнительно с группой метронидазола (9/20, 9/20 и 11/20 соответственно, $p=0,016$, на 6-й день, 0,002 – на 15-й день и 0,056 – на 30-й день). Из этого следует, что прием пробиотиков достоверно превышает по эффективности гель метронидазола на протяжении 1- и 2-недельного лечения, хотя незначительно уступает по показаниям 3-недельной терапии (ОР: 0,27 при 95% ДИ: 0,07–1,1).

В исследованиях, в которых препараты лактобацилл применяли интравагинально для лечения БВ, прием пробиотиков не показал значительного улучшения результатов по сравнению с плацебо или с интравагинальным введением геля метронидазола. Ввиду скудности количества исследований можно утверждать, что нет достаточных доказательств для рекомендации использования интравагинальных пробиотиков дополнительно к антибактериальному лечению при БВ, так как и дальнейшие проводимые исследования не пришли к единому выводу. Положительный эффект отмечали и в других исследованиях [102, 103] при длительном курсе пробиотиков после антибиотикотерапии. Незначительный терапевтический эффект по сравнению с контрольной группой установили также Maccone и соавторы [104] в своем исследовании при пероральном приеме метронидазола с последующим вагинальным применением пробиотиков 1 раз в неделю на протяжении 2 мес. Гетерогенность и нерепрезентативность результатов исследований разных авторов не могут свидетельствовать о том, что интравагинальные формы пробиотиков в длительных курсах имеют существенное преимущество в отношении эффективности лечения БВ.

Таким образом, существующий на сегодня массив данных позволяет заключить, что наиболее результативными схемами лечения являются комбинации АБ+пробиотиков (пероральных) с обязательным применением закисляющих агентов.

Лечение рецидивов БВ

Стандартные схемы антибиотикотерапии БВ приводят к высокому риску возникновения рецидивов, а вариантов лечения рецидивирующего БВ очень немного. Предложена длительная трехфазная схема лечения [105]: нитроимидазол перорально 7 дней, потом борная кислота 600 мг в день интравагинально – 21 день, а в стадии ремиссии – обработку метронидазол в форме геля 2 раза в неделю – 16 нед. Эффективность терапии составила 88–92% на 7-й и 12-й неделе после первого визита к гинекологу соответственно. Кумулятивный эффект терапии на 12, 16, 28-й неделе от первого визита составлял 87%, 78% и 65% соответственно. Несмотря на полученные результаты, следует признать, что верификация эффективности применения такой схемы требует проспективного рандомизированного контролируемого исследования.

Лечение половых партнеров при БВ

БВ относится к заболеваниям, передаваемым половым путем, тем не менее, эпидемиология во многом остается неясной.

Необходимость обследования и при необходимости лечения полового партнера обусловлена следующими фактами:

- одновременное выделение *G.vaginalis* из половых путей женщин, страдающих БВ, и от их сексуальных партнеров;
- высокая частота реинфекций у излеченных женщин, половые партнеры которых не лечились одновременно;
- достоверные случаи заболевания вагинозом здоровых женщин после половых контактов с мужчинами, у которых обнаружены *G.vaginalis*.

Также во время лечения и контрольного наблюдения целесообразно использование барьерных методов контрацепции.

Проведению рандомизированных контролируемых исследований в отношении эффективности лечения партнера при терапии БВ были посвящены многие исследования [106–110]. Большинство исследований имели ряд методологических недостатков [111], но, тем не менее, показали низкую эффективность применения разовых доз или коротких циклов лечения метронидазолом или тинидазолом [110].

В ходе 3-летнего исследования [112] отмечена эффективность использования презервативов против возникновения первичного заражения и рецидива БВ (ОР: 0,37, 95% ДИ: 0,20–0,70). Результаты 6-месячного исследования [113] свидетельствуют, что постоянное использование презервативов защищает от возникновения БВ, хотя и не защищает от развития рецидивов.

Таким образом, использование барьерных методов контрацепции дает умеренный положительный эффект только относительно профилактики БВ, а не предупреждения БВ в общем. А вопрос эффективности лечения партнера в отно-

шении предупреждения рецидивов БВ остается открытым, учитывая потенциальный риск реинфекции.

Вред от самолечения

Назначать препараты для терапии БВ должен только врач-гинеколог или уролог. Самолечение путем спринцеваний или использования одного препарата часто усугубляет БВ. Это объясняется тем, что длительное применение антибиотиков и антисептиков развивает у гарднерелл резистентность. В результате через какое-то время симптомы БВ повторяются, но дальнейшее лечение будет малоэффективным. Только комплекс местных и общих средств даст результат без последующих рецидивов.

ВЫВОДЫ

Несмотря на технологическое развитие медицинских диагностических и фармакологических технологий, проблема выявления и лечения бактериального вагиноза (БВ) продолжает оставаться нерешенной.

Морфологический полиморфизм и видовое разнообразие возбудителей усложняет проведение диагностики, особенно учитывая бессимптомность течения половины случаев БВ. Установление диагноза должно осуществляться с подтверждением выявления и типирования возбудителя молекулярно-генетическими методами.

Терапия БВ зачастую оказывается малоэффективной в силу широкого распространения фармакоустойчивых штаммов, а потому, должна быть направлена на восстановление нормального микроценоза и pH влагалища. Рекомендовано профилактику рецидивов проводить путем использования двухэтапной схемы лечения с применением антибактериальных препаратов и закислителей влагалищной среды с последующим пероральным применением пробиотиков длительным курсом.

Бактериальный вагиноз: сучасний погляд на проблему

В.О. Товстановська, Н.М. Микитенко, Парсай Фаракак

У статті висвітлено сучасні підходи до діагностики та лікування бактеріальних вагінозів. Наведено морфологічний поліморфізм і видова різноманітність збудників, що ускладнює проведення діагностики. Установлення діагнозу слід здійснювати підтверджуючи виявлення і типування збудника молекулярно-генетичними методами. На підставі аналізу даних наукової літератури виявлено, що терапія має бути спрямована на відновлення нормального мікроценозу і рН піхви.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, діагностика, етіологія, лікування, *Gardnerella vaginalis*.

Bacterial vaginosis: an update review

V.A. Tovstanovskaya, N.N. Mykytenko, Parsay Farakak

Modern approaches to diagnostics and treatment of bacterial vaginosis are described in this article. It is shown, that morphological polymorphism and specific variety of infectious agents complicate the diagnostics. Diagnostic process should take into account the confirmation of the identification and typing of infectious agents by molecular genetic method. Scientific literature analysis showed that the therapy should be directed to resumption of normal microcenoza as well as vaginal pH.

Key words: bacterial vaginosis, diagnosis, etiology, treatment, *Gardnerella vaginalis*.

Сведения об авторах

Товстановская Валентина Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Тараса Шевченко, 17; тел.: (044) 235-31-16

Микитенко Наталья Николаевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Тараса Шевченко, 17; тел.: (063) 384-01-05

Парсай Фаракак – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Тараса Шевченко, 17

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тымченко О.И. Репродуктивное поведение женщин в Украине / О.И. Тымченко, О.В. Лыначак, О.В. Процюк, Д.А. Микитенко и др. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 146–151.
2. Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз / Г.Р. Байрамова // Практичес-

- кая гинекология: сб. науч. ст. – М., 2001. – С. 189–200.
3. Байрамова Г.Р. Клинические особенности и эффективность раличных методов терапии бактериального вагиноза. // Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1992.
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. – Санкт-Петербург, 2001. – 364 с.

5. Thomason J.L. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy / J.L. Thomason., S.M. Gelbard, N.J. Scaglione // Amer J Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 165, N 4. – P. 1210–1217.
6. Глуховец Н.Г. Значение восходящего инфицирования последа в патогенезе послеродовых эндометритов / Н.Г. Глуховец, Е.В. Мезин, Б.И. Глу-

- ховец // Охрана здоровья матери и ребенка: Матер. 4-го Росс. науч. форума. – 2002. – С. 89.
7. Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза / В.Л. Тютюнник // Фарматека. – 2005. – № 2 (98). – С. 20–24.
8. Доброхотова Ю.Э. Современные представления о механизмах разви-

- тия дисбиоза влагалища / Ю.Э. Доброхотова, Н.Г. Затикин // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2008; N 1. – С. 7–9.
9. Giraldo P.C. Freqüente desafio do entendimento e do manejo da vaginose bacteriana/ P.C. Giraldo et al. //DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 84–91, set. 2007.
10. Бодяжина В.И. О барьерных механизмах половой системы женщины / В.И. Бодяжина // Акушерство и гинекология. – 1980. – № 1. – С. 5–7.
11. Гриненко Г.В. Факторы риска развития урогенитальной инфекции у женщин / Г.В. Гриненко, К.В. Шалепо, Е.В. Шипицына и др. // Журн. акуш. и женских болезней. – 2003. – Т. III, вып. 2. – С. 95–100.
12. Долгушина В.Ф. Инфекционная патология влагалища / В.Ф. Долгушина, И.И. Долгушин // Генитальные инфекции и патология шейки матки: клинические лекции / под ред. В.Н. Прилепской, Е.Б. Рудаковой. – Омск, 2004. – С. 144–151.
13. Соловьева И.В. Характеристика микрофлоры влагалища в норме и патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук /И.В. Соловьева. – М., 1987. – 17 с.
14. Trama J.P. Rapid detection of Atopobium vaginae and association with organisms implicated in bacterial vaginosis/ J.P. Trama, K.E. Pascal, J. Zimmerman et al.// Mol. Cell Probes. – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 96–102.
15. Schwebke J.R. Risk factors for bacterial vaginosis in women at high risk for sexually transmitted diseases/ J.R. Schwebke, R. Desmond // Sexually Transmitted Diseases, Philadelphia. – 2005. – Vol. 32, N 11. – P. 654–658.
16. Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз / Г.Р. Байрамова // Поликлиническая гинекология / под ред. В.Н. Прилепской. – М., 2004. – С. 126–134.
17. Белобородов С.М. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) в фолликулярной жидкости женщин, страдающих бесплодием / С.М. Белобородов, Б.В. Леонов, Н.В. Белобородова и др. // Акуш. и гин. – 2001. – № 4. – С. 29–33.
18. Белянин В.Л. Морфологическая диагностика причин и сроков давности воспалительного процесса при инфекциях: пособие для врачей / В.Л. Белянин. – СПб, 1998. – 35 с.
19. Побединский Н.М. Клинико-бактериологическое обоснование комплексного лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста / Н.М. Побединский, О.А. Аксенова, М.Г. Аксенова, В.А. Молочков // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 6. – С. 24–27.
20. Сафронова М.М. Нарушение влагалищного микробиоценоза: современные методы коррекции / М.М. Сафронова, Ю.М. Гренкова // Клин. дерматол. венерол. – 2009. – № 6. – С. 23–25.
21. Bradshaw C.S. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy/ C.S. Bradshaw, S.N. Tabrizi, C.K. Fairley et al. // J. Infect. Disease. – 2006. – Vol. 194, N 6. – P. 828–836.
22. Hale L.P. Bacteria associated with bacterial vaginosis / L.P. Hale, A. Swidsinski, W. Mendling // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354, N 2. – P. 202–3.
23. Swidsinski A. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole / A. Swidsinski, W. Mendling, V. Loening-Baucke et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 1. – P. 198:97e1-97e6.
24. Липова Е.В. Новый высокочувствительный способ диагностики дисбаланса нормо- и условно-патогенной биоты у женщин на ранних стадиях / Е.В. Липова, М.Н. Болдырева, Ю.Г. Витвицкая // Consilium medicum. – 2009. – Vol. 11, N 6. – P. 47–51.
25. Ehrstrom S. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis / S. Ehrstrom, K. Daroczy, E. Rylander, C. Samuelsson et al. // Microbes Infect. – 2010. – Vol. 13.
26. Klebanoff M.A. Time course of the regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment / M.A. Klebanoff // American Journal of Obstetrics and Gynecology, St. Louis. – 2004. – Vol. 190, N 2. – P. 363–370.
27. Amsel R. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations / R. Amsel, P.A. Totten, C.A. Spiegel, K.C. Chen et al. // Am. J. Med. – 1983. – Vol. 74, N 1. – P. 14–22.
28. Gibbs R.S. Asymptomatic bacterial vaginosis: is it time to treat? / R.S. Gibbs // American Journal of Obstetrics and Gynecology, St. Louis. – 2007. – Vol. 196, N 6. – P. 495–496.
29. Donders G.G. Bacterial vaginosis during pregnancy: screen and treat? / G.G. Donders // European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology, Amsterdam. – 1999. – Vol. 83, N 1. – P. 1–4.
30. Тихомиров А.Л. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы / А.Л. Тихомиров, В.Н. Юдаев, Д.М. Лубнин // РМЖ (Русский медицинский журнал). – 2003. – Vol. 1. – P. 12–17.
31. De Backer E. In vitro activity of secnidazole against Atopobium vaginae, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. / E. De Backer, L. Dubreuil, M. Brauman et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2010. – Vol. 16, N 5. – P. 470–472.
32. Воронин К.В. Бактериальный вагиноз беременных: этиологическая диагностика, прогнозирование и принципы активной профилактики инфекционных и перинатальных осложнений / К.В. Воронин, Б.С. Нахла, В.И. Чуйко и др. // Таврич. мед.-биол. вестн. – 2012. – Vol. 15, N 2. – P. 40–43.
33. Чигринец О.В. Этиологические и патогенетические аспекты, оптимизация диагностики и терапия хронических цервицитов / О.В. Чигринец: Дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2004. – 174 с.
34. Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б., Кононов А.В. Эктопия и эрозии шейки матки. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 176 с.
35. Роговская С.И. Бактериальный вагиноз и папилломавирусная инфекция / С.И. Роговская, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2002. – № 3. – С. 126–130.
36. Thulker J. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis / J. Thulker, A. Kriplani, N. Agarwal // Indian J. Pharmacol. – 2012. – Vol. 44, N 2. – P. 243–245.
37. Мурашко М.А. Механизм дородового излития околоплодных вод при бактериальном вагинозе / М.А. Мурашко, С.И. Воронова // Мать и дитя: Матер. 4-го Росс. Форума. – М., 2002. – Т. 1. – С. 420.
38. Ефимов Б.А. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему / Б.А. Ефимов, В.Л. Тютюнник // РМЖ. – 2008. – 16 (1). – С. 18–23.
39. Baloplu E. A randomized controlled trial of a new ovule formulation of ornidazole for the treatment of bacterial vaginosis / E. Baloplu, M. Ozyazici, A. Baloplu, L. Ova // J. Clin. Pharm. Ther. – 2003. – Vol. 28, N 2. – P. 131–136.
40. Haggerty C.L. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis / C.L. Haggerty et al. // Clinical Infectious Diseases, Chicago. – 2004. – Vol. 39, N 7. – P. 990–995.
41. Ness R.B. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease / R.B. Ness et al. // Obstetrics and Gynecology, Hagerstown. – 2004. – Vol. 104, N 4. – P. 761–769.
42. Schwebke J.R. New concepts in the etiology of bacterial vaginosis / J.R. Schwebke // Current Infectious Disease Reports, Philadelphia. – 2009. – Vol. 11, N 2. – P. 143–147.
43. Hasenack B.S. Comparative study for the diagnosis of bacterial vaginosis by Papanicolaou and Gram staining techniques / B.S. Hasenack et al. // Revista Brasileira de Análises Clínicas, Rio de Janeiro. – 2008. – Vol. 40, N 2. – P. 159–162.
44. Sha B.E. Utility of Amsel criteria, Nugent score, and quantitative PCR for Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, and Lactobacillus spp. for diagnosis of bacterial vaginosis in human immunodeficiency virus-infected women / B.E. Sha, H.Y. Chen, Q.J. Wang et al. // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, N 9. – P. 4607–4612.
45. Workowski K.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines / K.A. Workowski, S.M. Beraman // MMWR Recomm. Rep. – 2006. – Vol. 55 (RR-11). – P. 1–94.
46. Figueiredo P.G. Reduzro da expresso da ciclo-oxigenase-2 em lesões precursoras do cncer do colo uterino em mulheres com vaginose bacteriana. 2006. Tese (Doutoradoem Tocoginecologia), Faculdade de Ciências Mídicas, Universidade Estadual de Campinas, SP.
47. Nugent R.P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation / R.P. Nugent, M.A. Krohn, S.L. Hillier // Journal of Clinical Microbiology, Washington. – 1991. – Vol. 29, N 2. – P. 297–301.
48. Spiegel C.A. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct gram stain of vaginal fluid / C.A. Spiegel, R. Amsel, K.K. Holmes // J Clin Microbiol. – 1983. – Vol. 18. – P. 170–177.
49. Forsum U. Scoring vaginal fluid smears for diagnosis of bacterial vaginosis: need for quality specifications / U. Forsum, P.G. Larsson, C. Spiegel // APMIS. – 2008. – Vol. 116, N 2. – P. 156–159.
50. Forsum U. An international study of the interobserver variation between interpretations of vaginal smear criteria of bacterial vaginosis / U. Forsum, T. Jakobsson, P.G. Larsson et al. // APMIS. – 2002. – Vol. 110, N 11. – P. 811–818.
51. Larsson P.G. Diagnosis of bacterial vaginosis: need for validation of microscopic image area used for scoring bacterial morphotypes / P.G. Larsson, B. Carlsson, L. Fahraeus, T. Jakobsson et al. // Sex Transm. Infect. – 2004. – Vol. 80, N 1. – P. 63–67.
52. Hoyme U.B. Efficient prematurity prevention is possible by pH-self meas-

- urement and immediate therapy of threatening ascending infection / U.B. Hoyme, E. Saling // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004. – Vol. 115, N 2. – P. 148–153.
53. Thomason J.L. Is analysis of vaginal secretions for volatile organic acids to detect bacterial vaginosis of any diagnostic value? / J.L. Thomason, S.M. Gelbart, J.A. James, J.M. Edwards et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol. 159, N 6. – P. 1509–1511.
54. Chandio K.S. Screening for bacterial vaginosis: a novel application of artificial nose technology / S. Chandio, B.A. Crawley, B.A. Oppenheim, P.R. Chadwick et al. // *J. Clin. Pathol.* – 1997. – Vol. 50, N 9. – P. 790–791.
55. Hay P. Evaluation of a novel diagnostic test for bacterial vaginosis: 'the electronic nose' / P. Hay, A. Tummon, M. Ogunfile, A. Adebisi et al. // *Int. J. STD AIDS.* – 2003. – Vol. 14, N 2. – P. 114–118.
56. West B. Evaluation of a new rapid diagnostic kit (FemExam) for bacterial vaginosis in patients with vaginal discharge syndrome in The Gambia / B. West, L. Morison, M. Schim van der Loeff et al. // *Sex. Transm. Dis.* – 2003. – Vol. 30, N 6. – P. 483–489.
57. Reid G. Nucleic acid-based diagnosis of bacterial vaginosis and improved management using probiotic lactobacilli / G. Reid, J. Burton, J.A. Hammond, A.W. Bruce // *J. Med. Food.* – 2004. – Vol. 7, N 2. – P. 223–228.
58. Posner S.F. Strategies for diagnosis of bacterial vaginosis in a resource-poor setting / S.F. Posner, J. Kerimova, F. Aliyeva, A. Duerr // *Int. J. STD AIDS.* – 2005. – Vol. 16, N 1. – P. 52–55.
59. Myziuk L. BVBlue test for diagnosis of bacterial vaginosis / L. Myziuk, B. Romanowski, S.C. Johnson // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41, N 5. – P. 1925–1928.
60. Bradshaw C.S. Evaluation of a point-of-care test, BVBlue, and clinical and laboratory criteria for diagnosis of bacterial vaginosis / C.S. Bradshaw, A.N. Morton, S.M. Garland, L.B. Horvath et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43, N 3. – P. 1304–1308.
61. Sumek Sri P. BVBLUE test for diagnosis of bacterial vaginosis in pregnant women attending antenatal care at Phramongkutkiao Hospital / P. Sumek Sri, C. Kopraser, S. Panichkul // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2005. – Vol. 88 (Suppl. 3). – S7–S13.
62. Schoonmaker J.N. A new proline aminopeptidase assay for diagnosis of bacterial vaginosis / J.N. Schoonmaker, B.D. Lunt, D.W. Lawellin, J.I. French et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 165, N 3. – P. 737–742.
63. Nelson G.H. Correlation between the clinical diagnosis of bacterial vaginosis and the results of a proline aminopeptidase assay / G.H. Nelson, J.L. Bacon // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 1, N 4. – P. 173–176.
64. Calderon E. Evaluation of a fast test to identify the presence of proline aminopeptidase in women with bacterial vaginosis / E. Calderon, R. Rivera, S. Gordillo, C. Conde-Glez // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 5, N 3. – P. 226–231.
65. Briselden A.M. Evaluation of affirm VP microbial identification test for Gardnerella vaginalis and Trichomonas vaginalis / A.M. Briselden, S.L. Hillier // *J. Clin. Microbiol.* – 1994. – Vol. 32, N 1. – P. 148–152.
66. Obata-Yasuoka M. A multiplex polymerase chain reaction-based diagnostic method for bacterial vaginosis / M. Obata-Yasuoka, W. Ba-Thein, H. Hamada, H. Hayashi // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100, N 4. – P. 759–764.
67. Schwebke J.R. Prevalence of Mobiluncus spp among women with and without bacterial vaginosis as detected by polymerase chain reaction / J.R. Schwebke, L.F. Lawing // *Sex. Transm. Dis.* – 2001. – Vol. 28, N 4. – P. 195–199.
68. Zariffard M.R. Detection of bacterial vaginosis-related organisms by real-time PCR for Lactobacilli, Gardnerella vaginalis and Mycoplasma hominis / M.R. Zariffard, M. Saifuddin, B.E. Sha, G.T. Spear // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2002. – Vol. 34, N 4. – P. 277–281.
69. Burton J.P. A preliminary survey of Atopobium vaginae in women attending the Dunedin gynaecology out-patients clinic: is the contribution of the hard-to-culture microbiota overlooked in gynaecological disorders? / J.P. Burton, C.N. Chilcott, M. Al-Kumber et al. // *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.* – 2005. – Vol. 45, N 5. – P. 450–452.
70. Ferris M.J. Use of species-directed 16S rRNA gene PCR primers for detection of Atopobium vaginae in patients with bacterial vaginosis / M.J. Ferris, A. Maszta, D.H. Martin // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42, N 12. – P. 5892–5894.
71. Fredricks D.N. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis / D.N. Fredricks, T.L. Fiedler, J.M. Marrazzo // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, N 18. – P. 1899–1911.
72. Verhelst R. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between Atopobium vaginae, Gardnerella vaginalis and bacterial vaginosis / R. Verhelst, H. Verstraelen, G. Claeys et al. // *BMC Microbiol.* – 2004. – Vol. 4. – P. 16.
73. Verhelst R. Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora / R. Verhelst, H. Verstraelen, G. Claeys et al. // *BMC Microbiol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 61.
74. De Backer E. Quantitative determination by real-time PCR of four vaginal Lactobacillus species, Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae indicates an inverse relationship between L. gasseri and L. iners / E. De Backer, R. Verhelst, H. Verstraelen et al. // *BMC Microbiol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 115.
75. Tamrakar R. Association between Lactobacillus species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women / R. Tamrakar, T. Yamada, I. Furuta et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 7. – P. 128.
76. Verstraelen H. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that L. crispatus promotes the stability of the normal vaginal microflora and that L. gasseri and/or L. iners are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora / H. Verstraelen, R. Verhelst, G. Claeys, E. De Backer et al. // *BMC Microbiol.* – 2009. – Vol. 9, N 1. – P. 116.
77. Centers for Disease Control: Sexually transmitted diseases. // *MMWR.* 1998, 28(4):61–63.
78. Klatt T.E. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis / T.E. Klatt, D.C. Cole, D.C. Eastwood, V.M. Barnabei // *J. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 55(1–2). – P. 55–61.
79. De Backer E. Antibiotic susceptibility of Atopobium vaginae / E. De Backer, R. Verhelst, H. Verstraelen et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 6. – P. 51.
80. McMillan A. Disruption of urogenital biofilms by Lactobacilli / A. McMillan, M. Dell, M.P. Zellar et al. // *Colloids Surf B Biointerfaces.* – 2011. – Vol. 86. – P. 58–64.
81. Межевитинова Е.А., Бровкина Т.В., Довлетханова Э.Р. ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава РФ. – М. – Бактериальный вагиноз: как снизить число рецидивов? // *Гинекология*, 2012; 4.
82. Ventolini G. A controlled clinical study on the efficacy of benzydamine in the topical treatment of non-specific cervicitis and vaginitis / G. Ventolini, I. Villa, A. Guerra // *Int. J. Tissue React.* – 1987. – Vol. 9, N 2. – P. 157–167.
83. Ison C.A. Local treatment for bacterial vaginosis / C.A. Ison, R.F. Taylor, C. Link, P. Buckett et al. // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* – 1987. – Vol. 295 (6603). – P. 886.
84. Molteni B. Efficacy and tolerability of a new chlorhexidine-based vaginal gel in vaginal infections / B. Molteni, A. D'Antuono, P. Bandini et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – Vol. 20, N 6. – P. 849–853.
85. Petersen E.E. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study / E.E. Petersen, E.R. Weissenbacher, P. Hengst et al. // *Arzneimittelforschung.* – 2002. – Vol. 52, N 9. – P. 706–715.
86. Gerli S. A new approach for the treatment of bacterial vaginosis: use of polyhexamethylene biguanide. A prospective, randomized study / S. Gerli, D. Rossetti, G.C. Di Renzo // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2003. – Vol. 7, N 5. – P. 127–130.
87. Minozzi M. The efficacy and safety of a single dose of polyhexamethylene biguanide gynaecologic solution versus a seven-dose regimen of vaginal clindamycin cream in patients with bacterial vaginosis / M. Minozzi, S. Gerli, G.C. Di Renzo, E. Papaleo et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol. 12, N 1. – P. 59–65.
88. Dattani I.M. Aetiology and management of non-specific vaginitis / I.M. Dattani, A. Gerken, B.A. Evans // *Br. J. Vener. Dis.* – 1982. – Vol. 58, N 1. – P. 32–35.
89. Wewalka G. Efficacy of povidone-iodine vaginal suppositories in the treatment of bacterial vaginosis / G. Wewalka, A. Stary, B. Bosse, H.E. Duerr et al. // *Dermatology.* – 2002. – Vol. 204(Suppl. 1). – P. 79–85.
90. Yu H. The efficacy of povidone-iodine pessaries in a short, low-dose treatment regime on candidal, trichomonal and non-specific vaginitis / H. Yu, M. Tak-Yin // *Postgrad. Med. J.* – 1993. – Vol. 69 (Suppl. 3). – S58–S61.
91. Wincelau S.J. Recurrent bacterial vaginosis – an old approach to a new problem / S.J. Wincelau, G. Calver // *Int. J. STD AIDS.* – 1996. – Vol. 7, N 4. – P. 284–287.
92. Cardone A. Utilisation of hydrogen peroxide in the treatment of recurrent bacterial vaginosis / A. Cardone, R. Zarcone, A. Borrelli, A. Di Cunzolo et al. // *Minerva Ginecol.* – 2003. – Vol. 55, N 6. – P. 483–492.
93. Petersen E.E. Der Einsatz von Vitamin C (Vagi-C) zur Normalisierung der Vaginalflora. *Gyne*: 1998; 19.
94. Polatti F. Vaginal pH lowering effect of a vaginal tablet, containing 250 mg

- of Vitamin C, in subjects with high vaginal pH / F. Polatti, M. Rampino, P. Magnani, P. Masciarucci // *Gynecol Endocrinol.* – 2006. – Vol. 22, N 4. – P. 230–4.
95. Громова О.А. Молекулярные механизмы топического назначения витамина С в лечении бактериального вагиноза / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Е.А. Гарасько // *Акуш. и гинекол.* – 2010. – Vol. 11. – P. 37–42.
96. Boeke J. Effect of lactic acid suppositories compared with oral metronidazole and placebo in bacterial vaginosis: a randomized clinical trial / J. Boeke et al. // *Genitourin. Med.* – 1993. – Vol. 69, N 5. – P. 388–92.
97. Senok A., Verstraelen H., Temmerman M., Botta G. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* (Issue 4. Art. No.: CD006289) (2006).
98. Parent D. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied *Lactobacilli acidophilii* and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial / D. Parent, M. Bossens, D. Bayot et al. // *Arzneimittelforschung.* – 1996. – Vol. 46, N 1. – P. 68–73.
99. Eriksson K. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal *Lactobacilli* after an open treatment with vaginal clindamycin ovules / K. Eriksson, B. Carlsson, U. Forsum, P.G. Larsson // *Acta. Derm. Venereol.* – 2005. – Vol. 85, N 1. – P. 42–46.
100. Anukam K. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial / K. Anukam, E. Osazuwa, I. Ahonkhai et al. // *Microbes Infect.* – 2006. – Vol. 8, N 6. – P. 1450–1454.
101. Anukam K.C. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis / K.C. Anukam, E. Osazuwa, G.I. Osemene, F. Ehigiagbe et al. // *Microbes Infect.* – 2006. – Vol. 8(12–13). – P. 2772–2776.
102. Larsson P.G. Human *Lactobacilli* as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study / P.G. Larsson, B. Stray-Pedersen, Rytting K.R., Larsen S. // *BMC Womens Health.* – 2008. – Vol. 8, N 3.
103. Mastromarino P. Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis / P. Mastromarino, S. Macchia, L. Meggiorini et al. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol. 15, N 1. – P. 67–74.
104. Marcone V. Effectiveness of vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* following conventional metronidazole therapy: how to lower the rate of bacterial vaginosis recurrences / V. Marcone, E. Calzolari, M. Bertini // *New Microbiol.* – 2008. – Vol. 31, N 3. – P. 429–433.
105. Reichman O. Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis / O. Reichman, R. Akins, J.D. Sobel // *Sex Transm. Dis.* (2009) (Epub ahead of print).
106. Vutyavanich T. A randomized double-blind trial of tinidazole treatment of the sexual partners of females with bacterial vaginosis / T. Vutyavanich, P. Ponguthirak, P. Vannareumol, R.A. Ruangsri, P. Luangsook // *Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 82 (4 Pt 1). – P. 550–554.
107. Swedberg J. Comparison of single-dose vs one-week course of metronidazole for symptomatic bacterial vaginosis / J. Swedberg, J.F. Steiner, F. Deiss, S. Steiner, D.A. Driggers // *JAMA.* – 1985. – Vol. 254, N 8. – P. 1046–1049.
108. Vejtorp M. Bacterial vaginosis: a double-blind randomized trial of the effect of treatment of the sexual partner / M. Vejtorp, A.C. Bollerup, L. Vejtorp et al. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1988. – Vol. 95, N 9. – P. 920–926.
109. Moi H. Should male consorts of women with bacterial vaginosis be treated? / H. Moi, R. Erkkola, F. Jerve et al. // *Genitourin. Med.* – 1989. – Vol. 65, N 4. – P. 263–268.
110. Colli E. Treatment of male partners and recurrence of bacterial vaginosis: a randomised trial / E. Colli, M. Landoni, F. Parazzini // *Genitourin. Med.* – 1997. – Vol. 7, N 4. – P. 267–270.
111. Potter J. Should sexual partners of women with bacterial vaginosis receive treatment? / J. Potter // *Br. J. Gen. Pract.* – 1999. – Vol. 49, N 448. – P. 913–918.
112. Hutchinson K.B. Condom use and its association with bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated vaginal microflora / K.B. Hutchinson, K.E. Kip, R.B. Ness // *Epidemiology.* – 2007. – Vol. 18, N 6. – P. 702–708.
113. Yotebieng M. Effect of consistent condom use on 6-month prevalence of bacterial vaginosis varies by baseline BV status / M. Yotebieng, A.N. Turner, T.H. Hoke, K. Van Damme et al. // *Trop. Med. Int. Health.* – 2009. – Vol. 14, N 4. – P. 480–486.

Статья поступила в редакцию 17.03.2015