

Бактериальный вагиноз и трихомониаз: ведущие мировые руководства по тактике ведения и принципах терапии таких пациентов

М. А. ГОМБЕРГ

Кафедра кожных и венерических болезней МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва
Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва

Bacterial Vaginosis and Trichomoniasis. Fundamental World Guidelines on Management and Therapy of the Patients

M. A. GOMBERG

A. I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatologic University, Moscow
Moscow Research and Practical Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow

Синдром вагинальных выделений — одна из самых частых причин обращения женщин к врачу. Чаще всего с выделениями из влагалища ассоциируют 3 заболевания: бактериальный вагиноз, трихомониаз и кандидоз. В обзоре рассматриваются современные подходы к лечению пациенток с бактериальным вагинозом и трихомониазом, разными по этиологии и патогенезу, но в то же время схожими в плане терапии заболеваниями. Анализ проведён согласно принципам, изложенным в двух ведущих мировых руководствах.

Ключевые слова: синдром вагинальных выделений, бактериальный вагиноз, трихомониаз, терапия.

The vaginal discharge is one of the most frequent symptoms requiring medical advice. Vaginal discharges are mainly associated with three diseases: bacterial vaginosis, trichomoniasis and candidiasis. The review is concerned with up-to-date approaches to the treatment of females with bacterial vaginosis and trichomoniasis, diseases different by the etiology and pathogenesis, but at the same time similar with respect to the treatment. The analysis is in compliance with the principles of the two fundamental world guidelines.

Key words: vaginal discharge syndrome, bacterial vaginosis, trichomoniasis, therapy.

Синдром вагинальных выделений — одна из самых, если не самая частая причина обращения женщин к врачу. Считается, что у большинства женщин в течение жизни такая проблема встречается.

Чаще всего с выделениями из влагалища ассоциируют три заболевания: бактериальный вагиноз (БВ), трихомониаз (Т) и кандидоз (К). Из этих трёх заболеваний только Т относят к инфекциям, передаваемым половым путём (ИППП). Причём Т считается одним из самых распространённых ИППП. И в России именно это заболевание на протяжении многих лет является наиболее частой официально регистрируемой ИППП. Несмотря на то что БВ и К не являются ИППП и соответствующей регистрации не подлежат, в наиболее авторитетных международных рекомендациях по ведению пациентов с ИППП, а именно, в Руководстве Центра по контролю заболеваемости США (CDC) и согласованном с ВОЗ Европей-

ском руководстве Международного союза по борьбе с ИППП (IUSTI) все эти три заболевания — БВ, Т и К — рассматривают в общем разделе. В европейском варианте (IUSTI) этот раздел назван «Руководство по ведению пациенток с синдромом патологических вагинальных выделений» [1], а в материалах CDC — «Заболевания, характеризующиеся выделениями из влагалища» [2]. И это совершенно справедливо, поскольку, несмотря на различные причины, возникающие патологические выделения из влагалища, их клинические проявления, как правило, сходны. Более того, схожими оказываются и принципы терапии этих трёх заболеваний. Препаратами выбора во всех трёх случаях оказались лекарственные средства из группы азолов. Причём самую частую причину выделений — бактериальный вагиноз не относят к числу ИППП и трихомониаз — самую частую регистрируемую ИППП лечат, как правило, одними и теми же лекарственными средствами.

В данном обзоре рассматриваются современные подходы к лечению пациентов с этими двумя столь разными по этиологии и патогенезу, но в то же вре-

© М. А. Гомберг, 2013

Адрес для корреспонденции: 127473 Москва, Делегатская ул., 20/1.
МГМСУ им. А. И. Евдокимова

мя столь схожими в плане терапии заболеваниями. Анализ проведён согласно принципам, изложенным в этих двух ведущих мировых руководствах.

Этиология трихомониаза и бактериального вагиноза

Если по поводу этиологии трихомониаза никаких вопросов не возникает — это *Trichomonas vaginalis* — жгутиковое простейшее, паразитирующее на слизистых оболочках половых органов, то в отношении этиологии бактериального вагиноза вопросов более чем достаточно.

Главную роль в развитии БВ играют анаэробные бактерии, причём именно группа, и достаточно большая, микроорганизмов, а не один определённый возбудитель, как это бывает при подавляющем большинстве инфекционных заболеваний. В связи с этим БВ рассматривается как полимикробный вагинальный синдром. БВ, будучи безусловно инфекционным заболеванием, противоречит между тем постулатам Коха, согласно которым каждому инфекционному заболеванию должен соответствовать единственный, вызывающий это заболевание микроорганизм [3]. БВ — наиболее частая причина патологических вагинальных выделений среди женщин репродуктивного возраста, встречается он и у женщин в период менопаузы, а вот у детей обнаруживается крайне редко [4—7].

Несмотря на то что БВ — самая частая причина выделений или неприятного запаха из влагалища, в проводившемся в США репрезентативном исследовании национального масштаба большинство женщин с БВ подобных симптомов заболевания не имели (СДС) [6].

При развитии БВ во влагалище происходит активное размножение анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, что приводит к замещению нормальной лактофлоры и повышению рН.

Чаще всего среди микроорганизмов, ассоциированных с БВ, называют *Gardnerella vaginalis*, различные микоплазмы, анаэробные грамотри-

цательные палочки (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides* spp.), пептострептококки, три группы некультивируемых микроорганизмов из рода клостридий, так называемые «бактерии, ассоциированные с БВ» (BVAB 1,2 и 3), а также *Atopobium vaginae*, которые также весьма трудно культивировать [1].

Проблема некультивируемости микроорганизмов очень важна при выборе соответствующей терапии, поскольку в отсутствие возможности получения чистой культуры микроорганизмов невозможно определить их чувствительность к антибактериальным препаратам.

Лабораторная диагностика

Нет существенных различий в принципах диагностики причин выделений из влагалища, приведённых в руководствах CDC и IUSTI, однако последние представляются более соответствующими диагностическим методам, используемым в России.

Диагноз трёх самых распространённых причин выделений из влагалища — БВ, К или Т может быть подтвержден только с помощью специальных тестов. В Европейском руководстве IUSTI рекомендуемые диагностические приёмы представлены в виде таблицы (см. таблицу). Как указано в этих рекомендациях, непосредственно после получения материала, по возможности, следует проводить микроскопию нативного препарата [1].

Лабораторная диагностика трихомониаза [8—11]

А. Прямое обнаружение *T. vaginalis* при микроскопии нативного или окрашенного акридиновым оранжевым мазка из заднего свода влагалища (чувствительность 40—70%). Микроскопическое исследование необходимо проводить как можно быстрее после получения материала, так как трихомонады быстро теряют подвижность в препарате.

Диагностические исследования при наличии патологических вагинальных выделений

Объект исследования	Бактериальный вагиноз	Вульвовагинальный кандидоз	Трихомониаз
рН вагинальных выделений	>4,5	Любое значение	>4,5
Микроскопия нативного препарата	Ключевые клетки (у 95% пациенток)	Псевдогифы (у 40—60% пациенток) Бластоспоры (добавление КОН к нативному препарату позволяет разрушить клетки эпителия, что облегчает визуализацию гифов и спор грибов)	Жгутиковые простейшие (у 40—80% пациенток)
Микроскопия препарата, окрашенного по Граму	См. Баллы Ньюджента и Хэй-Айсон	Споры, псевдогифы (у ≥60% пациенток с клиническими проявлениями)	
Аминотест (появление «рыбного» запаха при добавлении 10% раствора КОН к выделениям)	Положительный	Отрицательный	Чаще положительный

В. Микробиологическое выделение культуры *T.vaginalis* (чувствительность $\geq 95\%$).

С. Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) для выявления ДНК *T.vaginalis*. Чувствительность и специфичность МАНК составляет $\approx 100\%$.

Диагностика БВ [12—15]

А. Клинические критерии (критерии Амсея). Наличие 3 из 4 критериев позволяет установить диагноз БВ:

- гомогенные серо-белые выделения;
- pH вагинальных выделений $> 4,5$;
- «рыбный» запах (непосредственно выделений или при добавлении 10% КОН);
- наличие «ключевых» клеток при микроскопии нативного препарата;

В. Баллы Ньюджента основаны на микроскопии мазка, окрашенного по Граму, с оценкой соотношения различных морфотипов. В настоящее время считается «золотым стандартом» в диагностике БВ. Ответ выдается в виде баллов от 0 до 10. Нормальное состояние биоценоза влагалища соответствует 0—3 баллам, 4—6 баллов — промежуточное состояние, более 6 баллов — БВ. При анализе не учитываются морфотипы, не связанные с БВ; клиническая интерпретация промежуточных состояний затруднена.

С. Критерии Хэй-Айсон также основаны на микроскопии мазка, окрашенного по Граму, но позволяют более полно отразить состояние вагинальной флоры, чем баллы Ньюджента. Ответ выдается в виде степени нарушения микрофлоры от 0 до 4.

Лечение

В Европейских рекомендациях с самого начала оговаривается важное правило: поскольку трихомониаз относится к числу ИППП, то на пациентов с этим заболеванием распространяется важное для таких инфекций правило: их необходимо обследовать и на другие ИППП, а также привлечь к обследованию и лечению половых партнеров этих пациентов.

Что касается пациенток с бактериальным вагинозом, то им следует разъяснить, что, несмотря на связь между частотой развития БВ и половой активностью, БВ не является ИППП, и соответственно лечить половых партнеров не обязательно [1].

Показания к лечению трихомониаза:

- положительный результат исследования на *T.vaginalis* вне зависимости от наличия/отсутствия клинических признаков воспаления;
- лечение половых партнеров пациентов с подтвержденным трихомониазом.

Показания к лечению бактериального вагиноза:

- наличие жалоб;
- положительный результат микроскопии (даже в отсутствие симптомов) у ряда беременных женщин (преждевременные роды и/или самопроизвольный аборт во втором триместре беременности в анамнезе);
- подготовка к хирургическим вмешательствам;
- возможно назначение терапии пациенткам без жалоб при получении положительного результата микроскопии; после лечения такие пациентки могут отмечать изменение характера вагинальных выделений;
- лечение половых партнеров не показано [1].

Лечение бактериального вагиноза и трихомониаза настолько сходно, что и в Европейских рекомендациях и в рекомендациях CDC схемы лечения приводятся в одном разделе. Уровень доказательности в приводимых этими рекомендациями схемах самый высокий из всех возможных (Ia A) [16—23].

Выбор схем лечения:

- метронидазол по 400—500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5—7 дней
- или
- метронидазол 2 г внутрь однократно
- или
- тинидазол 2 г внутрь однократно.

Последние две схемы лечения являются первоочередными рекомендациями и в руководстве CDC. Что касается не одномоментного лечения, а более длительного применения метронидазола, то CDC рекомендуют такой режим в качестве альтернативного, причём по более чёткой схеме: по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней [2].

Во время лечения метронидазолом и тинидазолом следует исключить приём алкоголя из-за возможности развития дисульфирамоподобной реакции. После завершения лечения необходимо воздерживаться от приёма алкоголя в течение 24 часов при лечении метронидазолом и 72 часов при лечении тинидазолом [1].

Очевидно, что схема терапии, при которой препарат принимается однократно, и дешевле длительного курса того же препарата, и приверженность пациента лечению при одномоментном лечении выше. В то же время, по некоторым данным, и частота неэффективности терапии при однократном приёме выше, чем при более продолжительном курсе лечения, в особенности при одновременном лечении партнёров [1].

Что касается лечения бактериального вагиноза, то и в Европейских рекомендациях, и в Руководстве CDC приводятся всего два препарата: метронидазол и клиндамицин (внутри или местно), которые демонстрируют одинаковую эффективность при сравнении результатов через 1 неделю терапии.

Побочные реакции наблюдаются при введении препаратов во влагалище реже, чем при системном лечении, что связано с тем, что биодоступность при местном применении составляет 50% от дозы, принимаемой внутрь. Была показана одинаковая эффективность при приеме метронидазола внутрь по 400 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и вагинально по 500 мг на ночь 7 дней (через 4 недели эффективность составила 74 и 79% соответственно).

С помощью рандомизированного контролируемого исследования сравнивали эффективность двух путей приема метронидазола через 1 месяц после лечения, и она составила 71% для обоих путей введения препарата.

В ряде РКИ сравнивалась эффективность применения клиндамицина вагинально в виде крема и метронидазола внутрь. Клиническое выздоровление наступало в 66–83% случаев при вагинальном использовании клиндамицина, в 68–87% случаев при приеме метронидазола внутрь. Кроме того, при сравнении эффективности применения метронидазола внутрь, 0,75% крема с метронидазолом и 2% крема с клиндамицином вагинально были получены близкие по значению показатели (85, 75 и 86% соответственно). Кроме того, не было обнаружено различий в частоте возникновения побочных реакций [1].

Руководство CDC рекомендует при бактериальном вагинозе проводить лечение только при наличии симптоматики. Кроме облегчения связанных с заболеванием субъективных ощущений такое лечение приводит к снижению риска получения ИППП, в частности *C.trachomatis* или *N.gonorrhoeae* [24], ВИЧ, и других вирусных ИППП.

Выбор схемы при лечении БВ согласно Руководству CDC [2]:

метронидазол внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней

или

метронидазол 0,75% гель по 5,0 г на ночь интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней

или

клиндамицин 2% крем по 5,0 г на ночь интравагинально в течение 7 дней.

Как в Рекомендациях IUSTI, так и в Руководстве CDC приведены и альтернативные схемы лечения БВ, которые также не отличаются большим разнообразием предлагаемых для лечения препаратов.

Альтернативные схемы лечения бактериального вагиноза [1]:

метронидазол 0,75% гель вагинальный 1 раз в сутки в течение 5 дней

или

клиндамицин 2% крем вагинальный 1 раз в сутки в течение 7 дней

или

клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Что касается CDC, то в этом руководстве представлены следующие альтернативы [2]:

тинидазол 2 г внутрь 1 раз в день в течение 2 дней

или

тинидазол 1 г внутрь 1 раз в день в течение 5 дней

или

клиндамицин внутрь по 300 мг 2 раза в день в течение 7 дней

или

клиндамицин овули по 100 мг интравагинально на ночь 3 дня подряд.

Как в креме с клиндамицином, так и в геле с метронидазолом содержатся минеральные масла, снижающие прочность презервативов. В связи с этим не рекомендуется использование барьерных методов контрацепции во время применения данных препаратов (вагинально).

Вопрос об альтернативной терапии, прежде всего, возникает тогда, когда лечение по схемам первого выбора оказывается неэффективным.

Что делать, если терапия трихомониаза оказалась неэффективной?

Высокая степень резистентности *T.vaginalis* к нитроимидазолам встречается крайне редко и в большинстве случаев неэффективность лечения может быть преодолена повышением дозы метронидазола или назначением тинидазола.

Алгоритм действий при неэффективности терапии трихомониаза согласно Рекомендациям CDC следующий [2]:

— если эта неэффективность проявилась после однократного назначения метронидазола в дозе 2,0 г, прежде всего, следует исключить реинфекцию;

— если речь идет именно о неэффективности самого лечения, а реинфекция исключена, то рекомендуется назначить метронидазол повторно, но уже в повышенной дозе — по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;

— если и такое лечение не приводит к излечению, следует назначить метронидазол или тинидазол, но уже по 2 г в течение 5 дней.

И только в том случае, когда и такая терапия не приводит к излечению, дальнейшую тактику надо обсудить со специалистом. В идеале такая консультация должна включать определение чувствительности *T.vaginalis* к метронидазолу и тинидазолу. CDC предлагает провести такое тестирование, и в тексте рекомендаций приводится телефон и электронный адрес, с помощью которых можно связаться с соответствующим отделом CDC.

Рекомендации IUSTI в отношении тактики ведения пациентов при рецидивировании трихомониаза [25—28]:

- прежде всего, следует убедиться, что пациент полностью получил назначенную ему схему лечения и исключена вероятность выведения метронидазола из организма вследствие рвоты;

- исключить возможность повторного инфицирования от нового партнёра или реинфекции от нелеченого прежнего полового партнёра;

- повторный курс стандартной терапии в большинстве случаев оказывается эффективным при персистенции и/или рецидиве инфекции.

Если и повторный курс терапии оказывается неэффективным в отсутствие возможности повторного инфицирования, то следует:

- исключить герпесвирусную инфекцию (в случае её обнаружения тактика будет, естественно, другая);

- перед тем как вновь назначить метронидазол, провести эмпирическую терапию эритромицином или амоксициллином с целью элиминации бета-гемолитического стрептококка (микроорганизмы в вагинальном отделяемом могут вступать во взаимодействие с нитрогруппой метронидазола, снижая его эффективность) [1].

Возможные варианты терапии при неэффективности описанных выше схем:

- 1) метронидазол 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней + метронидазол 1 г во влагалище или прямую кишку 1 раз в сутки в течение 7 дней;

- 2) метронидазол (тинидазол) 2 г внутрь 1 раз в сутки в течение 3—5 дней;

- 3) метронидазол внутривенно в высоких дозах;

- 4) ниморазол 2 г внутрь + свечи с сульфонамидом 2 раза в сутки в течение 10 дней

Лечение хронического рецидивирующего бактериального вагиноза [29—31]

Считается, что у значительной части пациенток после лечения БВ через 3—12 месяцев после терапии, вне зависимости от выбора препаратов, может возникнуть рецидив. В одном из плацебо-контролируемых рандомизированных исследований было показано, что назначение метронидазола интравагинально 1 раз в неделю после окончания основного курса терапии эффективно снижает вероятность развития повторного эпизода БВ (отсутствие рецидивов у 70% пациенток в исследуемой группе, у 30% — в контрольной группе). Однако после прекращения поддерживающей терапии метронидазолом только у 35% женщин не наблюдалось развитие рецидивов в течение последующих 3 месяцев (у 20% в контрольной группе) [19].

В ряде исследований показана эффективность применения вагинальных пробиотиков для

предотвращения развития рецидивов в течение 6 месяцев, а также вагинального геля с молочной кислотой.

Ведение половых партнёров при выявлении трихомониаза

Очевидно, что на эффективности лечения сказывается возможность получения терапии половыми партнёрами.

Как уже говорилось выше, лечение половых партнёров при трихомониазе является обязательным, в то время как половых партнёров пациенток с бактериальным вагинозом лечить нет необходимости. При трихомониазе от половой жизни рекомендуется воздерживаться до окончания терапии и допускается только в отсутствие симптоматики у обоих половых партнёров. Согласно рекомендациям CDC при трихомониазе допускается передача через пациентов препаратов для лечения их половых партнёров [32, 33].

В качестве таких препаратов мужчинам-партнёрам женщин с Т, рекомендуется передавать тинидазол для его назначения однократно в дозе 2 г или метронидазол из расчёта по 500 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней [1].

Рекомендации IUSTI с очень высоким уровнем доказательности (Ib A) предлагают проводить половым партнёрам пациентов с трихомониазом полное обследование и на другие ИППП, а также назначать курс лечения трихомониаза, вне зависимости от результатов лабораторных исследований, и воздержание от половых контактов без барьерных методов защиты до проведения контрольных исследований после лечения [34, 35].

Лечение беременных

Показано, что трихомониаз способен неблагоприятно повлиять на исход беременности. Несмотря на некоторые публикации, свидетельствующие о возможности осложнения и от назначения метронидазола во время беременности, доказательной базы для такого заключения нет [36, 37]. Всем беременным с трихомониазом при наличии симптоматики лечение показано независимо от стадии беременности, а при отсутствии симптомов назначение метронидазола до 37-й недели беременности можно только после разъяснения пациентке потенциального риска.

Назначать метронидазол внутрь в дозе 2 г однократно можно на любой стадии беременности [2].

Согласно Рекомендациям IUSTI метронидазол во время беременности по безопасности относят к категории В (исследования на животных не показали тератогенного влияния на плод, но контролируемых исследований на беременных женщинах не проводилось). В связи с этим препарат

может использоваться на любых сроках беременности и во время лактации, но при этом стоит избегать высоких доз метронидазола [38—40].

Многочисленные исследования и метаанализ не выявили тератогенного или мутагенного эффекта метронидазола в отношении новорождённых при его назначении во время беременности [40—42]. Что касается тинидазола, то его безопасность во время беременности не доказана. Тинидазол во время беременности относят к категории С (исследования на животных показали наличие тератогенного влияния на плод, но контролируемых исследований на беременных женщинах не проводилось) [38—40].

При назначении метронидазола кормящим женщинам для предупреждения попадания препарата в организм ребенка рекомендуют воздержаться от кормления во время приёма и до 24 часов после его окончания. В случае назначения тинидазола воздерживаться от кормления рекомендуют в течение 3 дней после приёма последней дозы [1].

Что касается лечения бактериального вагиноза у беременных, то пероральная терапия беременных является предпочтительной, поскольку только такое лечение может предупредить развитие субклинически протекающей восходящей инфекции [2].

Рекомендуемые схемы лечения беременных с бактериальным вагинозом [2]:

метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней [43]

или

метронидазол 250 мг внутрь 3 раза в день в течение 7 дней [44, 45]

или

клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней [43].

Почему именно 5-нитроимидазолы являются препаратами выбора при терапии трихомониаза и бактериального вагиноза?

Нитроимидазолы (5-НИМЗ) — единственный класс препаратов, рекомендованный для лечения трихомониаза при приёме внутрь или парентерально, поскольку большинство штаммов *T.vaginalis* чувствительны к данным препаратам (IUSTI). При трихомониазе, в отличие от БВ, может поражаться не только влагалище, но и уретра, а также вестибулярные железы. Соответственно, при Т необходимо назначать системное лечение. В частности, метронидазол в виде геля не рекомендован для лечения Т, но может быть использован при лечении БВ [1].

Эффективность метронидазола при Т и БВ настолько очевидна, что даже при наличии аллергии на метронидазол показано проведение десенсибилизации с последующим применением того же метронидазола, а не замена препарата [46]. И метронидазол, и тинидазол относятся к нитроимидазолам. Если развивается аллергическая реакция немедленного типа к нитроимидазолам, то проводят десенсибилизацию к метронидазолу. Возможно местное лечение препаратами не из группы нитроимидазолов, но эффективность такого лечения очень низка (менее 50%) [46—48].

В Рекомендациях CDC также как и в Европейском руководстве говорится о том, что нитроимидазолы являются единственным классом препаратов, показанным для пероральной и парентеральной терапии Т. На американском фармацевтическом рынке для лечения Т из препаратов этой группы зарегистрированы только метронидазол и тинидазол. Эффективность этих препаратов при Т оценивается в 90—95% и 86—100% соответственно [2].

Как видно из вышеприведённых инструкций, никакие другие препараты, кроме метронидазола и тинидазола, для лечения трихомониаза в США не рекомендованы. Рецидивы заболевания, действительно, могут быть связаны со снижением чувствительности к метронидазолу, но встречается оно достаточно редко. Так, при трихомониазе неэффективность лечения из-за снижения чувствительности *T.vaginalis* к метронидазолу отмечают не более чем в 2—5% случаев [49, 50].

Что касается российского опыта, то Е. Н. Падеевская (2004) отмечала, что в нашей стране наиболее широкое распространение и применение в медицинской практике, исходя из антимикробных и оптимальных фармакологических и токсикологических свойств, получили три препарата группы 5-НИМЗ — метронидазол, тинидазол и орнидазол. Механизм противомикробного и противопротозойного действия всех 5-НИМЗ одинаков. И хотя кроме этих трёх препаратов применяются и другие лекарственные средства из группы 5-нитроимидазолов, в частности секнидазол, ниморазол, тернидазол, сатранидазол, используются они не так широко, так как не обладают существенными (принципиальными) преимуществами по спектру действия и степени активности. Причём для лечения БВ и Т из всех 5-нитроимидазолов в первую очередь и с успехом применяется именно метронидазол (Трихопол производства Польша АО, Польша). И это несмотря на то, что метронидазол в клинической практике используется с начала 60-х годов прошлого века [51].

ЛИТЕРАТУРА

- Centers for Disease Control and Prevention. Diseases Characterized by Vaginal Discharge. MMWR 2010; 59: 12: 56—63
- Sherrard J., Donders G., White D., Skov Jensen J. S. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS 22: 8: 421—429.
- Hale L. P., Swidsinski A., Mendling W. Bacteria associated with bacterial vaginosis. N Engl J Med 2006; 354: 202—203.
- Oliveira F.A., Pfleger V., Lang K. et al. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, and candidiasis in women of reproductive age in rural North-East Brazil: a population-based study. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007; 102 (6): 751—756.
- Fang X., Zhou Y., Yang Y., Diao Y., Li H. Prevalence and risk factors of trichomoniasis, bacterial vaginosis, and candidiasis for married women of child-bearing age in rural Shandong. Jpn J Infect Dis 2007; 60 (5): 257—261.
- Koumans E. H., 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 (11): 864—869.
- Dan M., Kaneti N., Levin D., Poch F., Samra Z. Vaginitis in a gynecologic practice in Israel: causes and risk factors. Isr Med Assoc J 2003; 5 (9): 629—632.
- Bickley L. S., Krisher K. K., Punsalang A. et al. Comparison of direct fluorescent antibody, acridine orange, wet mount and culture for detection of *Trichomonas vaginalis* in women attending a public sexually transmitted disease clinic. Sex Trans Dis 1989; 127—131.
- Gelbart S. M., Thomson J. L., Osypowski et al. Growth of *Trichomonas vaginalis* in commercial culture media. J. Clin. Microbiol 1990; 28, 962—964.
- Madico G., Quinn T. C., Rompalo A. et al. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection by PCR using vaginal swab samples. J Clin Microbiol 1998; 36: 3205—3210.
- Crucitti T., Van Dyck E., Tehe A. et al. Comparison of culture and different PCR assays for detection of *Trichomonas vaginalis* in selfcollected swab specimens. Sex Transm Infect 2003; 79: 393—398.
- Landers D. V., Wiesenfeld H. C., Heine R. P. et al. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. Am J Obstet Gynecol 2004; 190 (4): 1004—1010.
- Amsel R., Totten P. A., Spiegel C. A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983; 74 (1): 14—22.
- Ison C. A., Hay P. E. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. Sex Transm. Infect 2002; 78 (6): 413—415.
- Nugent R. P., Krohn M. A., Hillier S. L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991; 29 (2): 297—301.
- Oduyebo O. O., Anorlu R. I., Ogunsoola F. T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in nonpregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2009; 3: CD006055.
- Schindler E. M., Thamm H., Ansmann E. B. et al. Treatment of bacterial vaginitis. Multicenter, randomized, open study with tinidazole in comparison with metronidazole. Fortschr Med 1991; 109 (5): 138—140.
- Voorspoels J., Casteels M., Remon J. P., Temmerman M. Local treatment of bacterial vaginosis with a bioadhesive metronidazole tablet. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 105 (1): 64—66.
- Hanson J. M., McGregor J. A., Hillier S. L. et al. Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy. J Reprod Med 2000; 45 (11): 889—896.
- Brandt M., Abels C., May T. et al. Intravaginally applied metronidazole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly less side effects. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 141 (2): 158—162.
- Paavonen J., Mangioni C., Martin M. A., Wajszczyk C. P. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. Obstet Gynecol 2000; 96 (2): 256—260.
- Mikamo H., Kawazoe K., Izumi K. Comparative study on vaginal or oral treatment of bacterial vaginosis. Chemotherapy 1997; 43 (1): 60—68.
- Schwebke J. R., Desmond R. A. A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. Clin Infect Dis 2007; 44 (2): 213—219.
- Schwebke J. R., Desmond R. A. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 517—516.
- Das S., Huegnsberg M., Shahmanesh M. Treatment failure of vaginal trichomoniasis in clinical practice. Intl J STD & AIDS. 2005; 16: 284—286.
- Crowell A. L., Sanders-Lewis K. A., Secor W. E. In vitro metronidazole and tinidazole activities against metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2003; 47: 1407—1409.
- Sobel J. D., Nyirjesy P., Brown W. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. Clinical Infectious Diseases 2001; 33: 1341—1346.
- Mannen-Tobin A., Wilson J. D. Management of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* — a new approach. Intl J STD & AIDS 2005; 16: 488—490.
- Sobel J. D., Ferris D., Schwebke J. et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 2006; 194 (5): 1283—1289.
- Marcone V., Calzolari E., Bertini M. Effectiveness of vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* following conventional metronidazole therapy: how to lower the rate of bacterial vaginosis recurrences. New Microbiol 2008; 31 (3): 429—433.
- Simoes J. A., Bahamondes L. G., Camargo R. P. et al. A pilot clinical trial comparing an acid-buffering formulation (ACIDFORM gel) with metronidazole gel for the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. Br J Clin Pharmacol 2006; 61 (2): 211—217.
- Kissinger P., Schmidt N., Mohammed H. et al. Patient-delivered partner treatment for *Trichomonas vaginalis* infection: a randomized controlled trial. Sex Transm Dis 2006; 33: 445—450.
- Schwebke J. R., Desmond R. A. A randomized controlled trial of partner notification methods for prevention of trichomoniasis in women. Sex Transm Dis 2010; 37: 392—396.
- Lyng J., Christensen J. A double blind study of treatment with a single dose tinidazole of partners to females with trichomoniasis. Acta Obstet Gynecol Scand 1981; 60: 199—201.
- Dykens J. R. Single dose metronidazole treatment for trichomonal vaginitis — patient and consort. N Eng J Med 1975; 293: 23—24.
- Klebanoff M. A., Carey J. C., Hauth J. C. et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. N Engl J Med 2001; 345: 487—493.
- Kigozi G. G., Brahmabhatt H., Wabwire-Mangen F. et al. Treatment of *Trichomonas* in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: a subanalysis of a randomized trial in Rakai, Uganda. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 1398—1400.
- Burtin P., Taddio A., Adburnu O. et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 525—529.
- Czeizel A. E., Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 322—327.
- Caro-Paton T., Carvajal A., de diego I. M. et al. Is metronidazole teratogenic: a meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 179—182.
- Burtin P., Taddio A., Ariburnu O. et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 2 (1): 525—529.
- Piper J. M., Mitchel E. F., Ray W. A. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. Obstet Gynecol 1993; 82: 348—352.
- Ugwumadu A., Reid F., Hay P. et al. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. Obstet Gynecol 2004; 104: 114—119.
- Hauth J. C., Goldenberg R. L., Andrews W. W. et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. N Engl J Med 1995; 333: 1732—1736.
- Morales W. J., Schorr S., Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 345—347.
- Kurohara M. L., Kwong F. K., Lebherz T. B., Klaustermeyer W. B. Metronidazole hypersensitivity and oral desensitization. J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 279—280.

47. Pearlman M. D., Yashar C., Ernst S. et al. An incremental dosing protocol for women with severe vaginal trichomoniasis and adverse reaction to metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 934—936.
48. Helms D. J., Mosure D. J., Secor W. E. et al. Management of *Trichomonas vaginalis* in women with suspected metronidazole hypersensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 370—377.
49. Schmid G., Narcisi E., Mosure D. et al. Prevalence of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* in a gynecology clinic. *J Reprod Med* 2001; 46: 545—549.
50. Schwebke J. R., Barrientes F. J. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 4209—4210.
51. Падейская Е. Н. 5-Нитроимидазолы — антимикробные препараты для лечения бактериальных и протозойных инфекций. *Consilium-Medicum* 2004; 6: 1.