

А.А. ХРЯНИН, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск
О.В. РЕШЕТНИКОВ, д.м.н., в.н.с., ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН», Новосибирск

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МИКРОБНОМ БИОСОЦИУМЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Бактериальный вагиноз – это инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся заменой обычной микрофлоры на полимикробные ассоциации анаэробов и *Gardnerella vaginalis*. Эти микроорганизмы обладают способностью формировать на слизистой оболочке т. н. биопленки. Метрогил гель вагинальный предлагается как возможное средство для лечения бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, Gardnerella vaginalis, биопленки, диагностика, терапия, Метрогил® гель вагинальный

Бактериальный вагиноз (БВ) – это инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, связанный с дисбиозом¹ вагинального биотопа, который характеризуется количественным снижением или полным исчезновением лактобацилл, особенно перекись-продуцирующих, и значительным увеличением облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов [1–3].

Микрофлора влагалища представляет собой подвижную экосистему. В норме основой микрофлоры влагалища являются лактобациллы (*Lactobacillus spp.*), играющие защитную функцию. У здоровых женщин 18–40 лет ведущее место в вагинальном микробиоценозе занимают лактобактерии (анаэробного и аэробного происхождения), объединенные под общим названием палочки Додерлейна. Они составляют более 95% всей микрофлоры влагалища. У здоровых женщин анаэробная микрофлора превалирует над аэробной в соотношении 10 : 1 [4, 5].

Лактобациллы перерабатывают гликоген (эпителиальные клетки влагалища женщин репродуктивного возраста в большом количестве содержат гликоген) в молочную кислоту, повышая кислотность влагалища. Кроме того, лактобациллы образуют перекись водорода. Кислая среда влагалища и перекись водорода подавляют рост условно-патогенных микробов (стафилококков, стрептококков, кишечной палочки, анаэробных бактерий, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*), которые в небольшом количестве выявляются во влагалище подавляющего большинства женщин. Если доля лактобацилл снижается, их место в экосистеме занимают условно-патогенные микробы (в первую очередь *Gardnerella vaginalis*) [6].

БВ сопровождается чрезмерно высокой концентрацией облигатно и факультативно анаэробных условно-патогенных микроорганизмов в сочетании с резким снижением количества или отсутствием молочнокислых бактерий в

отделяемом влагалища (табл. 1). Особенностью микрофлоры влагалища является ее изменчивость под действием как экзогенных, так и эндогенных факторов.

На микробиоценоз оказывают влияние физиологические и гормональные изменения (пубертатный период, беременность, менопауза), фазы менструального цикла, различные нарушения менструальной функции [7].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БВ

БВ страдают 20% женщин, а у беременных он встречается с частотой до 30%. На БВ приходится 40–50% всех случаев заболеваний влагалища. Главная опасность при БВ заключается в облегчении инфицирования влагалища патогенной флорой, переходе БВ в вульвовагинит, после чего возникает высокий риск инфицирования внутренних половых органов восходящим путем, что особенно опасно при беременности. Критериями перехода БВ в вульвовагинит следует считать изменение характера белей, нарастание лейкоцитоза в мазке и обнаружение возбудителей ИППП.

БВ увеличивает способность вируса папилломы человека (ВПЧ) адгезироваться на эпителии цервикального канала. В связи с этим БВ может быть кофактором развития интраэпи-

Таблица 1. Экосистема влагалища [7]

Микроорганизм	Здоровые женщины	Женщины с БВ
Общее количество микроорганизмов	<10 ⁷ микроорганизмов/г	>10 ⁹ микроорганизмов/г
Соотношение аэробы – анаэробы	От 1 : 2 до 1 : 10	Достигает 1 : 100
<i>Lactobacilli</i>	Преобладают	Незначительное количество
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Наличие в 5–25%	Наличие в 71–92%
<i>Mycoplasma hominis</i>	Наличие в 15–30%	Наличие в 63%
<i>Mobiluncus spp.</i> (факультативные анаэробы)	Наличие в 0–5%	Наличие в 50–70%
<i>Bacteroides spp.</i> (анаэробы)	Наличие в 52%	Наличие до 100%
<i>Peptococcus spp.</i> (анаэробы)	Наличие в 26%	Наличие до 100%

¹ Дисбиоз – это изменение количественного и качественного состава, а также свойств локальной микрофлоры.

телиальной неоплазии (CIN) – предракового поражения шейки матки. Нитрозамины (продукты метаболизма облигатных анаэробов) являются кофакторами развития дисплазий шейки матки и канцерогенеза [8].

Несмотря на то что БВ характеризуется своей полимикробной природой, основным запускающим процесс микроорганизмом является *Gardnerella vaginalis* [9]. *G. vaginalis* является факультативно-анаэробной грамотрицательной палочкой. Именно она определяет главную симптоматику БВ. *G. vaginalis* составляет 5–25% бактериальной флоры у клинически здоровых женщин. Ее прогрессивное размножение сдерживается лактобациллами. При БВ к борьбе с *G. vaginalis* подключается иммунная система, начинается выработка специфических антител классов IgM, IgG. У мужчин *G. vaginalis* может быть причиной (иногда даже в виде моноинфекции) негонококковых уретритов, простатитов, эпидидимитов и пиелонефритов.

Факторы, обуславливающие развитие БВ:

- Иммунодефицитные состояния организма (хронические стрессы, заболевания, массивное лечение антибиотиками и цитостатиками, лучевая терапия, сахарный диабет, авитаминоз).
- Гормональная дисфункция яичников, в т. ч. возрастные гормональные изменения, гормонотерапия.
- Угнетение факторов местного иммунитета и лактобацилл (влагалищные спринцевания, инородные тела, внутриматочные контрацептивы, использование спермицидов, контрацептивные свечи и кремы, содержащие 9-ноноксинол (Патентекс Овал, Ноноксинол).
- Массивное инфицирование влагалища, промискуитивные связи.

Клинические признаки БВ

Субъективные симптомы:

- гомогенные беловато-серые выделения из половых путей, часто с неприятным «рыбным» запахом, усиливающиеся после незащищенного полового акта, после проведения гигиенических процедур с использованием мыла, после менструации;
- дискомфорт в области наружных половых органов;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- редко – зуд и/или жжение в области половых органов;
- редко – зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия).

Объективные симптомы:

- гомогенные беловато-серые вагинальные выделения густой консистенции, равномерно распределяющиеся по слизистой оболочке вульвы и влагалища;
- отсутствие, как правило, воспалительных симптомов со стороны вульвы и влагалища.

Диагноз устанавливается на основании наличия не менее чем 3 из 4 критериев (критерии Amsel) [10]:

- 1) выделения из влагалища – густые, гомогенные, беловато-серые, с неприятным запахом;
- 2) значение pH вагинального отделяемого > 4,5;

3) положительный результат аминотеста (появление «рыбного» запаха при смешивании на предметном стекле вагинального отделяемого с 10%-ным раствором КОН в равных пропорциях);

4) обнаружение «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого.

При варианте с выраженными клиническими проявлениями отмечаются длительно существующие (в течение 2–3 лет) выделения – обильные, жидкие, белого или сероватого цвета, с неприятным запахом гнилой рыбы. Характерно частое сочетание с патологическими процессами шейки матки (псевдоэрозией, лейкоплакией, эндоцервицитом, эндометриозом) и рецидивирующее течение. Нередко возникают нарушения менструального цикла по типу олигоменореи или неполноценной второй фазы цикла.

Лабораторная диагностика БВ

1. Микроскопическое исследование.

Для оценки результатов исследования препаратов, полученных из отделяемого влагалища и окрашенных по Граму, была предложена стандартная десятибалльная система, которая основана на определении трех бактериальных морфотипов: 1) крупные грамположительные бактерии (лактобациллы), 2) небольшие грамотрицательные или грамвариабельные бактерии (*G. vaginalis* и анаэробные бактерии), 3) изогнутые грамотрицательные или грамвариабельные бактерии (например, *Mobiluncus*) [11]. Эта система позволяет определить изменения бактериальных морфотипов, проявляющихся в исчезновении нормальных лактобацилл и доминировании *G. vaginalis* и анаэробов, а также *Mobiluncus*. Состояние первого морфотипа оценивается в интервале от 0 до 4 баллов, второго – от 0 до 4, третьего – от 0 до 2. Далее баллы суммируются. Если количество баллов в сумме по всем трем морфотипам варьирует в пределах 7–10, по результату микроскопического исследования можно диагностировать наличие БВ.

2. Культуральное исследование.

Наиболее высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике бактериального вагиноза обладает культуральный метод. Его высокая информативность обусловлена качественно-количественными показателями состава микробиоценоза влагалища. Соответственно, при бактериальном вагинозе наблюдается уменьшение количества лактобацилл и повышение содержания условно-патогенной флоры. Недостатки метода: относительная дороговизна и длительность выполнения, поэтому в текущей клинической практике для верификации диагноза БВ не используется.

3. Молекулярно-биологические методы исследования, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК микроорганизмов, вызывающих БВ, крайне редко применяются в Российской Федерации.

Однако, вопреки традиционной точке зрения об инфекционных заболеваниях, связанных с колонизацией только одного вида микробов, недавно было признано – в основном из-за появления молекулярных методов идентификации бак-

терий, что микробы действительно редко существуют как одновидовые планктонные формы, чаще большинство микробов встречаются в сложных полимикробных сообществах [12].

Биопленка (*biofilm*) – это конгломерат микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, клетки которых прикреплены друг к другу. Обычно клетки погружены в выделяемое ими внеклеточное полимерное вещество (внеклеточный матрикс) – слизь. Обычно биопленки образуются в контакте с жидкостями при наличии необходимых для роста веществ. Поверхность, к которой прикреплена биопленка, может быть неживой (камни) и живой (стенки кишечника, зубы). Считается, что 95–99% всех микроорганизмов в естественной среде существуют в виде биопленки. Микроорганизмы образуют биопленку под влиянием ряда факторов, включая клеточное распознавание мест прикрепления к поверхности и наличие питательных или агрессивных веществ, кислорода и т. д. В режиме образования биопленки клетка меняет свое поведение, что обуславливается регуляцией экспрессии генов.

Недавно было показано, что это также характерно для БВ, распространяющего полимикробное заражение из влагалища. *Swidsinski* и соавт. документировали при помощи флуоресцентного *in-situ*-гибридизационного анализа вагинальных биопсий, полученных от женщин с и без БВ, что характерные плотные биопленки в распространенном или очаговом слое покрывают по крайней мере половину эпителиальной поверхности в 90% биопсий, полученных от женщин с БВ, по сравнению с 10% женщин без БВ [12].

Вагинальные биопсии у женщин без БВ показали в основном свободно распределенные молочнокислые бактерии, в т. ч. *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Enterococcus*. Биопленки, как было установлено, состоят в основном из *Gardnerella vaginalis*, в то время как *Atopobium vaginae* присутствовал в 80% случаев и составил 40% от массы биопленки (табл. 2). Другие бактерии встречаются намного реже, в т. ч. бактерии, принадлежащие к родам *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Ruminococcus* и *Streptococcus* [13].

Несмотря на то что лишь несколько факторов риска были определены для БВ, изучение эпидемиологии БВ традиционно в значительной степени сосредоточено на изучении сек-

суального поведения. В литературе по эпидемиологии *G. vaginalis* и БВ в контексте сексуального поведения в последнее время всесторонне были рассмотрены многие аспекты. Очевидно, эпидемиология БВ является сложной, и, по данным последних обзорных исследований, выяснилось, что происходит инфицирование: женщина – мужчина, а также передача от мужчин к женщинам *G. vaginalis*.

В настоящее время установлено, что существуют две формы *G. vaginalis*: «рассеянная» (среди другой флоры) и «сплощенная» (в форме биопленок). При этом рассеянная форма встречается у лиц без БВ, не живущих половой жизнью, и является частью нормальной микрофлоры, а «сплощенная форма» встречается у лиц с БВ и их половых партнеров с признаками уретрита и не встречается у девственниц. «Рассеянная» и «сплощенная» формы не переходят одна в другую и представляют собой самостоятельные формы существования *G. vaginalis* [12].

Далее, развивая открытие биопленки при БВ, *Swidsinski* и соавт. существенно обновляют картину трансмиссивности БВ. Авторы впервые описали, что присутствие *G. vaginalis* также может быть надежно оценено при помощи FISH-анализа десквамированных эпителиальных клеток в пробах мочи у обоих полов (женщин и мужчин). Таким образом, было обнаружено, что *G. vaginalis* представлена в двух различных состояниях, т. е. слущенные клетки существуют либо как диспергированные *Gardnerella*, состоящие из свободно циркулирующих клеток, указывающих на планктонный рост, либо как сцепленные со слизистой бактерии, состоящие из кластеров клеток с адгезией на эпителии, что свидетельствует о присутствии *Gardnerella* в режиме биопленки [13].

Patterson и соавт. доказали, что *G. vaginalis* обладает наибольшей способностью к адгезии и цитотоксичностью в отношении клеток вагинального эпителия. При этом *G. vaginalis* формирует биопленку значительно более толстую, чем другие БВ-ассоциированные анаэробы [14].

Канадские авторы провели исследование, в ходе которого изучалось 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 [15].

Проведено интервенционное проспективное исследование, в котором 18 пациентов с БВ лечили метронидазолом путем перорального приема в течение 1 нед., а затем пациент получал последующую дозу с 1-недельными интервалами, вплоть до 5 нед. При этом учитывали контрольную группу с тремя больными, обследованными каждую неделю. Последующая диагностика включала традиционное исследование вагинальной микрофлоры и определения бактериальных характеристик биопленки при влагалищной биопсии для выявления 16/23S-рекомбинантного ДНК на основе метода флуоресцентной *in-situ*-гибридизации. Несмотря на то что все больные выздоровели, после прекращения лечения постепенно наблюдалось возрождение плотной и актив-

Таблица 2. Gardnerella vaginalis и биопленки [13]

- *Gardnerella vaginalis* может присутствовать во влагалище в свободном состоянии или в режиме биопленки.
- Наличие планктонных или ассоциированных в биофильме *Gardnerella vaginalis* может быть надежно показано в осадках мочи и у женщин, и у мужчин.
- Существует абсолютная конкурентность в переносе биопленки, образованной *Gardnerella vaginalis* между женщиной с бактериальным вагинозом и ее партнером.
- *Gardnerella vaginalis*, по-видимому, является первым видом, прикрепляющимся к вагинальному эпителию, а затем становится местом адгезии других патогенов.
- Нет достаточно надежной *in-vitro*-модели биопленки бактериального вагиноза в настоящее время, что тем самым препятствует поиску новых терапевтических агентов.

ной бактериальной биопленки на слизистой влагалища, в первую очередь состоящей из *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. В заключение большой резервуар из основных бактерий, образующих биопленки, после лечения пероральным метронидазолом еще сохраняется, что может быть причиной дальнейшего рецидива БВ [12].

Нельзя забывать, что в лечении и профилактике БВ непременно нужно учитывать и диагностировать другие патогенные микроорганизмы, которые могут маскировать клинические проявления БВ и участвовать в формировании биопленок, например хламидии или гонококки, которые достаточно широко распространены у молодых женщин, в т. ч. среди старшеклассниц и студенток в Российской Федерации [16, 17].

При помощи малопротокового флуориметрического анализа установлено, что *Neisseria gonorrhoeae* является облигатным для человека патогенным микроорганизмом, который колонизирует половые органы, образуя биопленки при инфицировании шейки матки. Эти биопленки содержат большое количество внеклеточной ДНК, которая играет важную роль в формировании патологии. Очевидно, что секретируемый фрагмент одноцепочечной ДНК *Neisseria gonorrhoeae* облегчает первоначальное образование биопленки, хотя секретируемая ДНК недолго сохраняется в зрелых биопленках [18].

ЛЕЧЕНИЕ

Признание важности вагиноза и его связи с ИППП и неблагоприятным репродуктивным прогнозом привело к поиску наилучших и более всеобъемлющих вариантов лечения. Существует широкий круг дифференциальной диагностики при вагинальных выделениях, и успех лечения часто зависит от правильного диагноза. Тем не менее большому проценту пациентов терапия проводится без дополнительных специфических тестов.

Наличие широкого спектра терапевтических возможностей, диагностирующих основные причины вагинита, и отсутствие четкого диагноза у 30% больных даже после дополнительного

дорогостоящего обследования объясняет, почему многие гинекологи используют эти препараты. Неправильный диагноз или отказ диагностировать другие инфекции, связанные главным образом в случаях бактериального вагиноза и инфицирования с *T. vaginalis*, может привести к неадекватному лечению, новому обострению и повторному заражению.

У небеременных женщин лечение не только устранит вагинальные выделения, но и снизит вероятность возникновения инфекционных осложнений после возможных у каждой женщины аборта и/или операции по удалению матки. Кроме того, лечение бактериального вагиноза за счет восстановления кислого pH во влагалище уменьшает риск инфицирования вирусом иммунодефицита, другими заболеваниями, передающимися половым путем.

У беременных женщин лечение бактериального вагиноза, наряду с выше-названными эффектами, способствует снижению риска развития осложнений беременности, а именно преждевременного отхождения околоплодных вод, начала родовой деятельности (схваток) и собственно родов, а также послеродового воспаления внутренней поверхности матки (эндометриоза). Лечение должны подвергаться и беременные с бессимптомным течением бактериального вагиноза, особенно в случае наличия угрозы преждевременных родов.

Среди широкого выбора зарегистрированных в РФ лекарственных средств для интравагинального использования (их более 120) особое место занимает метронидазол (Метрогил® гель вагинальный), который включен в отечественные рекомендации по лечению БВ [1–3].

Метрогил® гель вагинальный (Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия) обладает высокой активностью в отношении анаэробов (*Bacteroides spp.*, *Fusobacter spp.*, *Clostridium spp.*, анаэробных кокков), *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, лямблии. Активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов, вызывающих бактериальный вагиноз: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.*,

Метрогил® гель вагинальный – стандарт лечения больных с бактериальным вагинозом¹



Метрогил® вагинальный гель **быстро (в течение 5 дней) устраняет клинические проявления бактериального вагиноза** и обеспечивает клиническую эффективность, достигающую 90%²

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА:

Торговое название: Метрогил®

Форма выпуска: гель вагинальный 1% с аппликатором.

Показания к применению: бактериальные вагинозы различной этиологии, уrogenитальный трихомониаз.

Режим дозирования: интравагинально рекомендуемая доза составляет 5 г (один полный аппликатор) 2 раза в день (утром и вечером). Курс лечения – 5 дней.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.



На курс лечения требуется **2 упаковки Метрогил® геля вагинального**

¹ Российское общество дерматовенерологов и комметологов. «Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями, Издательство «Деловой экспресс», 2014 г., С. 15–18.

² Hillier SL, Lipinski C, Briselden AM, Eschenbach DA, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Washington, Seattle: «Efficacy of intravaginal 0.75% metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis».

ООО «ЮНИК ФАРМАСЬЮТИКАЛ ЛАБОРАТОРИЗ»
127994, Москва, ул. Тверская, д. 18, корп. 1, каб. 609
Тел.: (495) 642-82-34, (495) 642-82-35

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Peptostreptococcus spp. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа взаимодействует с ДНК клетки микроорганизма, ингибируя синтез нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

После однократного внутривлагалищного введения Метрогила® геля вагинального в дозе 5 г C_{max} в сыворотке крови здоровых женщин достигается через 6–12 ч и составляет 237 нг/мл (2% от средней величины C_{max} при приеме метронидазола внутрь в дозе 500 мг). Относительная биодоступность вагинального геля в 2 раза выше биодоступности вагинальных таблеток (при однократном введении в дозе 500 мг), что обусловлено высокой проникающей способностью препарата во влагалищной жидкости. Поэтому терапевтический эффект при применении вагинального геля достигается при низких концентрациях метронидазола, что приводит к уменьшению числа побочных эффектов во время курса терапии и высокой степени излеченности [19].

Таким образом, Метрогил® гель вагинальный (метронидазол 1%-ный) – единственный на российском фармацевтическом рынке препарат метронидазола в виде геля с повышен-

ной концентрацией действующего вещества. При этом кислая среда вагинального геля (рН 4,7) способствует скорейшей нормализации экосистемы влагалища и оказывает противорексидивное действие в отношении бактериального вагиноза.

Важно также отметить, что Метрогил® гель вагинальный отвечает основным требованиям к лекарственному средству в лечении БВ:

- не подавляет локальную лактобациллярную флору;
- не оказывает системного действия;
- аппликатор обеспечивает быстрое попадание в очаг инфекции;
- минимальные побочные реакции;
- препарат адекватен по стоимости.

В заключение отметим, что внутривлагалищное введение Метрогила® (геля вагинального в рекомендуемой дозе 5 г – один полный аппликатор – 2 раза в день, утром и вечером) в течение 5 дней имеет доказанную эффективность в лечении БВ и хорошо переносится пациентками [19].

Удобство в применении выгодно отличает эту медикаментозную форму от других лекарственных препаратов. Еще одним преимуществом является низкая вероятность развития антибиотикорезистентности вагинальной микрофлоры.



ЛИТЕРАТУРА

1. Российское общество дерматовенерологов. Инфекции, передаваемые половым путем. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2010: 413-425.
2. Протокол ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. Другие невоспалительные болезни влагалища (Бактериальный вагиноз). Под ред. В.И. Кисиной. М.: Ньюдиамед, 2011: 397-423.
3. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014: 1024.
4. Anderson MR, Klink K, Cohns A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA*, 2004, 291(11): 1368–79.
5. Mitchell H. Vaginal discharge-causes, diagnosis, and treatment. *BMJ*, 2004, 328(7451): 1306–8.
6. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Center for Disease Control and Prevention MMWR Recomm Rep 2002; 51 (RR06), 2002: 1–80. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/tr5106a1.htm>. Accessed May 29, 2006.
7. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз: новые перспективы в лечении. *Клиническая дерматология и венерология*, 2011, 2: 76–80.
8. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2012, 7(10): e45201.
9. Muzny CA, Schwabke JR. *Gardnerella vaginalis*: still a prime suspect in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2013, 15: 130-5, DOI 10.1007/s11908 - 013-03 18-4.
10. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am. J. Med.*, 1983, 74: 14–22.
11. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J. Clin. Microbiol.*, 1991, 29: 297–301.
12. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol.*, 2008, 198(1): 97.e1-6.
13. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*, 2013, 26: 86–89.
14. Patterson JL, Stull-Lane A, Giererd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis – associated anaerobes. *Microbiology*, 2010, 156: 392-399.
15. McMillan A, Dell M, Zellar MP et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 86: 58-64.
16. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кривенчук Н.А., Гуцин А.Е., Алаева О.А. Хламидиоз у женщин: сопоставление разных методов диагностики, факторы риска и клинические проявления. *Вестн. дерматол.*, 2006, 2: 40-43.
17. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кривенчук Н.А. и др. Распространенность хламидийной и гонококковой инфекций в зависимости от сексуального поведения женщин. *Акуш. и гин.*, 2004, 4: 44-47.
18. Zweig M, Schork S, Koerdt A et al. Secreted single-stranded DNA is involved in the initial phase of biofilm formation by *Neisseria gonorrhoeae*. *Environ Microbiol.*, 2014, 16(4): 1040-52.
19. Sobel J, Ferris D, Schwabke J et al. Suppressive antibacterial therapy with 0,75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006, 194: 1283–1289.