

УДК 618.3-06:618.15-008.87-085

## Бактериальный вагиноз при беременности: современное состояние проблемы и значение фармакотерапии

О.В. Решетько, К.А. Луцевич

*Саратовский государственный медицинский университет, Саратов, Россия*

Беременность служит фактором риска развития бактериального вагиноза. По данным эпидемиологических исследований, распространенность этого заболевания среди беременных женщин в различных странах мира варьирует от 10 до 40%. В США популяционный риск преждевременных родов в связи с бактериальным вагинозом составляет 30% и оценивается ежегодно в 1 млрд долларов США.

В данной статье подробно рассматривается этиология и эпидемиология данного заболевания. Большое внимание уделено обсуждению вопросов терапии бактериального вагиноза с точки зрения доказательной медицины.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, беременность, диагностика, этиология, лечение.

### Bacterial Vaginosis During Pregnancy: Current State of the Problem and the Role of Antimicrobial Chemotherapy

O.V. Reshetko, K.A. Lutsevich

*Saratov State Medical University, Saratov, Russia*

Pregnancy is an important risk factor for the development of bacterial vaginosis. According to the data of epidemiological studies, the prevalence of this disorder in pregnant women varies from 10% to 40% in different countries. In USA estimated population risk of preterm delivery related to bacterial vaginosis comes to 30% and value at \$ 1 billion annually.

In the present article the etiology and epidemiology of bacterial vaginosis are described in details. Special attention is paid to the discussion of available treatment options.

**Key words:** bacterial vaginosis, pregnancy, diagnosis, etiology, treatment.

---

**Контактный адрес:**Ольга Владимировна Решетько  
Эл. почта: Reshetko@yandex.ru

Беременность с ее выраженными изменениями гормонального статуса служит фактором риска развития *бактериального вагиноза* (БВ). Являясь банальным заболеванием с персистирующим течением и оказывая влияние на психологический статус женщины, БВ может приводить к потенциально серьезным и экономически дорогостоящим последствиям, как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях. В США популяционный риск преждевременных родов в связи с БВ составляет 30%, что оценивается ежегодно в 1 млрд долларов США [1]. Согласно международным фармакоэпидемиологическим исследованиям, частота потребления используемых в гинекологии антисептиков и антимикробных средств беременными женщинами, у которых одним из частых заболеваний является БВ, оценивается от 8,3% в Финляндии [2] до 23% в Германии [3], 36% во Франции [4] и 44,2% в Дании [5]. Отмечается, что отсутствие доказательств благоприятного эффекта скрининга БВ и его лечения на перинатальный исход может вести к переоценке пользы и возможной недооценке потенциальных рисков, связанных с рутинным лечением БВ во время беременности, что оказывает влияние на потребление антимикробных средств [6, 7].

Экспериментальными и клиническими исследованиями последних лет продемонстрирована возможность БВ-ассоциированных микроорганизмов вызывать воспалительные процессы в верхнем отделе генитального тракта женщины. В результате этого во время беременности инфицируются оболочки плода и амниотическая жидкость, поражается плацента. Однако полная картина миграции данных микроорганизмов на протяжении гестации остается неясной и до сих пор неизвестно, действительно ли БВ может быть причиной неблагоприятных исходов у беременных, когда БВ-ассоциированные микроорганизмы не достигают матки [8, 9]. Заболевание БВ может привести к преждевременным родам (<37 нед гестации) и рождению детей с низкой массой тела (<2500 г) [10–12], *преждевременному разрыву плодных оболочек* (ПРПО) [13], спонтанному аборту [11, 14, 15], росту риска хориоамнионита [16, 17] и послеродового эндометрита [18]. Все это влияет на частоту акушерской и неонатальной патологии [19, 20].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность БВ среди беременных женщин в различных странах мира варьирует от 10 до 40% [21]. Ежегодно в США БВ затрагивает примерно от 10 до 35% беременных, главным образом афроамериканок, женщин с низким доходом или с предшествующей *инфекцией, передающейся половым путем* (ИППП) [22]. Европейские исследова-

ния продемонстрировали, что частота выявления БВ у здоровых ранее нерожавших женщин в Финляндии составила 21,4% [23], в Италии БВ выявлялся у 4,9% беременных при отсутствии какой-либо инфекционной симптоматики [24], а в Австрии БВ как моноинфекция или микст-инфекция выявлялся с частотой 8,5% [25]. В Великобритании частота выявления БВ в акушерских клиниках составила 12% [26], причем у беременных в популяции до 10 нед гестации – 14,5% [27]. Согласно российским данным, среди беременных женщин БВ встречается в 10–46% случаев [19].

Существует ограниченная информация относительно экзогенных или поведенческих факторов, приводящих к росту риска распространения БВ во время беременности [28]. Многочисленные исследования подтвердили, по крайней мере, удвоенный риск синдрома БВ среди женщин черной расы, связанный главным образом с влиянием окружающей обстановки, поведенческими факторами и стрессом [29, 30]. Исследование в популяции беременных без учета их расовой принадлежности продемонстрировало распространение БВ в пределах от 10% у женщин с высоким доходом до 35% среди женщин с низким ежемесячным доходом и низким образовательным уровнем [13]. Отмечается также, что хронический стресс у матери остается значимым индикатором заболевания БВ независимо от других социально-демографических и поведенческих факторов [31–33]. Изучена взаимосвязь между психологическими и биологическими маркерами стресса и БВ у беременных женщин. Если с параметрами стресса, в частности состоянием беспокойства (ОШ 2,0; 95% ДИ: 1,2–3,3), пережитым стрессом (ОШ 2,4; 95% ДИ: 1,5–3,9) и общими бытовыми проблемами (ОШ 2,0; 95% ДИ: 1,3–3,2), были связаны высокие риски развития БВ, то после учета влияния других факторов, таких как возраст, раса и доход, отмечалось уменьшение этой связи [34]. По результатам данной работы отсутствовала значимая положительная ассоциация между уровнями гормонов стресса (кортикотропина и кортизола) и риском развития БВ, что противоречило результатам другого исследования [35].

Лечение беременных женщин с БВ, принципиально не отличаясь от такового вне беременности, позволяет снизить вышеуказанные риски, особенно если терапия началась как можно раньше. Благодаря клиническим исследованиям известно, что заболевание БВ может как спонтанно разрешиться, так и рецидивировать, хотя детерминанты этих процессов остаются неизвестными [36]. Важно идентифицировать факторы, приводящие к восходящей инфекции при БВ, когда становится необхо-

димым лечение как нижнего, так и верхнего отделов генитального тракта. Кроме того, антимикробная терапия БВ во время беременности, протекающего как бессимптомно, так и с клиническими проявлениями, должна учитывать заболевание женщин с высоким (преждевременные роды в анамнезе) и низким риском.

Эффективность системного лечения беременных женщин **метронидазолом** с различными режимами дозирования большинством авторов оценивается от 38% до 77% [37–39]. Продемонстрировано выздоровление беременных женщин с БВ в 70% случаев спустя 2–4 нед после лечения комбинацией метронидазола с эритромицином [40]. Метронидазол назначали по 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней или 2 г внутрь однократно не ранее второго или третьего триместра беременности [41]. Метаанализ 7 проспективных и 1 ретроспективного исследования результатов назначения беременным женщинам в первом триместре метронидазола, который, согласно классификации Управления США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA), по действию на плод относится к категории В, не обнаружил увеличения риска его тератогенности [42]. Тем не менее, эффект метронидазола на плод во время любой стадии беременности является предметом обсуждения, хотя наблюдение детей, подвергшихся внутриматочной экспозиции метронидазолом, также не выявило доказательств хронических тератогенных эффектов [43]. С учетом локального характера поражений при БВ у беременных, оптимально проведение местной терапии. В рандомизированном исследовании сравнение системного (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) и местного (0,75% вагинальный гель по 5 г ежедневно в течение 5 дней) лечения метронидазолом беременных женщин с БВ на ранней стадии гестации показало их эквивалентность в клиническом выздоровлении и в восстановлении доминирования лактобактерий в вагинальной микрофлоре [39].

**Клиндамицин** (категория В согласно классификации FDA) по 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней также может быть использован во время беременности [41]. Системное применение клиндамицина приводило спустя 2–4 нед к излечению 90% беременных с БВ [14, 44] с восстановлением нормальной вагинальной микрофлоры [44]. При местном назначении клиндамицина выздоровление беременных женщин с БВ происходит в 60–80% случаев [6, 7, 45]. Кроме того, в сообщении о результатах сравнительного исследования рецидивы БВ на протяжении беременности отмечались реже при системном применении клиндамицина (7–14%),

чем при использовании метронидазола (38–58%) [37].

Большинство клинических исследований сфокусировано на изучении роли БВ и его терапии в предупреждении преждевременных родов, составляющих даже в развитых странах 6–7% всех родов [46]. Несмотря на многофакторность этиологии преждевременных родов, инфекция является их причиной почти в 40% случаев [47]. Во многих случаях исследователи некорректно относят в одну и ту же категорию преждевременные роды и ПРПО [28]. В ряде работ определяется связь между БВ при беременности и ее исходом. Исследованиями 1990-х годов установлено наличие связи между развитием БВ и спонтанными преждевременными родами с *относительным риском* (ОР) в пределах от 1,5 до 4,0 [11, 48–50]. Различные по методологии эпидемиологические исследования, проведенные в разных этнических группах и слоях общества, также определили у беременных рост ОР недоношенности в пределах от 2,0 до 6,9, что было непосредственно следствием БВ и ассоциировалось с хориоамнионитом [50]. В многоцентровом исследовании по изучению факторов риска преждевременных родов (2929 женщин) показана значимая связь между наличием у женщины БВ и преждевременными родами до 32 нед гестации (ОШ 2,7; 95% ДИ: 1,6–4,6) [51]. Другое исследование, рассматривающее исход беременности, связанный с диагнозом БВ во время первого триместра, продемонстрировало 2,6-кратное увеличение риска преждевременных родов (95% ДИ: 1,3–4,9) и 7,3-кратное – ПРПО (95% ДИ: 1,8–29,4) [23]. Метаанализ работ, рассматривающих роль БВ в риске преждевременных родов среди беременных, дал суммарное отношение шансов 1,6, указывая на 60% увеличение риска [28].

Однако оптимальное время для скрининга БВ во время беременности не определено, хотя предполагается большая эффективность от его проведения в первом триместре, чем в более поздний срок [23]. С увеличением риска преждевременных родов и ПРПО связан и диагностированный во втором триместре БВ, на 83% определяющий риск рождения недоношенных детей [52]. Таким образом, степень риска преждевременных родов и недоношенности наблюдалась тем выше, чем на более ранней стадии гестации выявлялся БВ. Так, если скрининг БВ после 26 нед гестации ассоциировался с 1,4–1,9-кратным увеличением риска преждевременных родов [12, 48, 53–55], то таковой до 16 нед гестации – с 2,0–6,9-кратным [11, 23, 49, 50, 54, 56]. Риск преждевременных родов почти удваивался у женщин с БВ на ранней стадии беременности (21%) по сравнению с теми, у которых заболева-

ние развивалось в конце гестации (11%) [54]. При использовании множественного регрессионного анализа диагностированный до 16 нед гестации БВ ассоциировался с 5-кратным увеличением риска преждевременных родов или поздним выкидышем, независимо от таких хорошо признанных факторов риска, как черная раса и курение [11]. Отмечено повышение риска неблагоприятного исхода беременности у женщин с БВ и при сопутствующей трихомонадной инфекции [57].

Предполагается возрастающий риск спонтанного аборта среди беременных с БВ [11, 14, 15]. В проспективном исследовании, включавшем 738 беременных женщин, пришли к выводу, что при диагностировании БВ на 16–24 нед гестации ОР выкидыша составляет 5,5 [11]. В другом исследовании (228 женщин) такой показатель составлял 5,4 при диагностировании БВ до 20 нед гестации [58]. В исследовании, включавшем 1260 женщин во время второго триместра беременности, ОР спонтанного аборта составил 3,1 при диагностировании БВ до 22 нед гестации [14]. В то же время, в проспективном исследовании (1216 женщин) было установлено, что диагностирование БВ до 16 нед гестации не может точно прогнозировать возможность выкидыша (ОШ 1,2; 95% ДИ: 0,7–1,9), хотя такой риск возрастает со сроком гестации (ОШ 3,5; 95% ДИ: 1,2–10,3), значительно травмируя психику женщин в последующие шесть месяцев после выкидыша [27]. При этом хламидийная инфекция (*Chlamydia trachomatis*) на ранней стадии беременности ассоциируется почти с 3-кратным увеличением риска, сопутствующего БВ, независимо от возраста пациентки [27]. С другой стороны, в двух клинических исследованиях взаимосвязи заболевания БВ и степени риска выкидыша в первом триместре у женщин, подвергшихся экстракорпоральному оплодотворению, были получены противоречивые результаты [15, 59]. N. Liversedge и соавт. [59] не обнаружили значительного влияния БВ на риск выкидыша. В то же время в исследовании, включавшем 867 женщин, лечившихся от бесплодия, обнаружен более чем удвоенный риск спонтанного аборта среди 237 женщин, страдающих БВ, с увеличением возраста матери, наличием прежних родов с мертворождением и положительным ответом на вопрос о курении (ОШ 2,67; 95% ДИ: 1,26–5,63). При этом БВ не влиял на зачатие [15].

Инфекции репродуктивного тракта, приводящие в ряде случаев к преждевременным родам, являются потенциально излечиваемыми, однако часто могут сопровождаться кровотечением. Микроорганизмы, вызывающие БВ, а также *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, ассо-

циированные с недоношенностью, создают условия, ведущие к цервициту, эрозии шейки матки и/или эндометриту, которые могут быть непосредственной причиной гестационного кровотечения, определяющего тяжесть инфекции [60]. Отмечается, что у 60% женщин с кровотечениями в первом триместре наблюдалась связь с присутствием у них БВ (ОШ 1,5; 95% ДИ: 1,0–2,3), *Trichomonas vaginalis* (ОШ 2,3; 95% ДИ: 1,3–4,2) и *C. trachomatis* (ОШ 2,7; 95% ДИ: 1,4–5,1). Частота преждевременных родов возрастала среди женщин с кровотечениями в первом триместре на фоне БВ (ОШ 4,4; 95% ДИ: 2,0–9,5) или БВ с сопутствующим инфицированием *T. vaginalis* (ОШ 3,0; 95% ДИ: 1,0–8,8) [61]. Полученные данные подтверждают результаты более ранних работ, демонстрируя значимую связь между распространением таких обычных инфекций, как БВ и трихомониаз, с преждевременными родами [11–13]. Микроорганизмы, ассоциированные с БВ, были выделены из эндометриальной полости у 60% женщин с послеродовым эндометритом [13, 18, 62]. Эндометрит продемонстрирован у 45% женщин с БВ в отсутствие *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* и без признаков болезненности верхнего отдела генитального тракта [60]. Антимикробная терапия у женщин с БВ и кровотечением оказывала меньший эффект по сравнению с таковой у женщин только с инфекцией (ОШ 0,52 и 0,37 соответственно), предполагая, что кровотечение является маркером более обширного или раннего вовлечения в патологический процесс эндометрия и трофобласта [61].

Высокий риск преждевременных родов и рождение детей с низкой массой тела отмечается у женщин с БВ с содержанием в вагинальной культуре *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis* и *Gardnerella vaginalis* [12, 13, 53, 63]. Хотя природа нарушения нормоценоза во время беременности плохо изучена, имеются сообщения о спонтанном его разрешении в конце беременности [26, 64]. Однако это не приводит к уменьшению риска преждевременных родов [64, 65]. Предполагается, что формирование риска неблагоприятного исхода беременности происходит гораздо раньше и не является обратимым под воздействием последующего спонтанного разрешения нарушенной микрофлоры влагалища или позднего лечения антибактериальными средствами. Следовательно, во время беременности для оптимального времени скрининга с целью определения риска и последующего лечения женщин важно знание природы нарушения вагинальной микрофлоры.

В большинстве эпидемиологических исследований для постановки диагноза БВ используются лабораторные критерии Nugent [28], когда подсчиты-

ваются и оцениваются три морфотипа: *Lactobacillus*, *Mobiluncus* и *Gardnerella*. Для *Lactobacillus* шкала оценки от 0 до 4, где 0 указывает, что при микроскопии в поле зрения было обнаружено 30 или более микроорганизмов, а 4 – на их отсутствие в образце. Напротив, для *Gardnerella* оценка 0 указывает на отсутствие микроорганизмов, 4 – обнаружено 30 или более клеток. Для *Mobiluncus* шкала подсчета от 0 до 2, оценка 2 указывает, что в образце идентифицировано 5 или более клеток. Таким образом, согласно критериям Nugent, ранжирующим от 0 до 10, общая оценка 7 или более свидетельствует о наличии БВ, оценка от 4 до 6 рассматривается промежуточным состоянием, а от 0 до 3 – нормальным [66].

В ряде исследований, оценивающих во время беременности БВ-ассоциированную вагинальную микрофлору, продемонстрирована значительная вариабельность полученных результатов. Тем не менее, показано, что при наличии клиники БВ чаще определяются *G. vaginalis*, *M. hominis* и *Prevotella* spp. [12, 67–69]. M.L. Delaney и A.B. Onderdonk [70], используя критерии Nugent, определили количественное увеличение в вагинальной культуре беременных женщин с БВ *G. vaginalis*, *Prevotella* spp. и *Peptostreptococcus* spp., а в группе женщин с промежуточной микрофлорой присутствовали равные количества *Lactobacillus* spp. и *G. vaginalis* как свидетельство существования переходной фазы. Согласно критериям Nugent, распространение нормальной, промежуточной или БВ-ассоциированной микрофлоры у беременных женщин составляло 68, 21 и 11% соответственно. Показано, что среди бактерий, вовлеченных в процесс заболевания БВ, существуют синергические отношения [71], что может объяснять наряду с ростом уровня *G. vaginalis* последующий количественный рост *Prevotella* spp. и *Peptostreptococcus* spp. при любых нарушениях баланса в экосистеме влажной микрофлоры. Наблюдалась слабая отрицательная корреляция между количеством *Lactobacillus* spp. и оценкой по шкале Nugent. Это свидетельствует, что уровень *Lactobacillus* spp. значительно не уменьшается во время БВ, а скорее всего, происходит перераспределение внутри данного морфотипа между каталазопозитивными и каталазонегативными видами. С другой стороны, значимая положительная корреляция между количеством *G. vaginalis* и *Prevotella* spp., а также *Prevotella* spp. и *Peptostreptococcus* spp. и оценкой по шкале Nugent предполагает, что присутствие *Peptostreptococcus* spp. может быть индикатором вагинального здоровья во время беременности [70].

Недостаточно исследована взаимосвязь между

колонизацией влажной лактобактериями и исходом беременности. Для прогнозирования преждевременных родов разработана и валидирована математическая модель, использующая определение общего микробиологического пейзажа во влажной среде после 20 нед гестации [72]. Предполагается, что защитный эффект вагинальных лактобацилл не ограничивается только популяцией женщин с высоким риском. В проспективном обследовании 1958 женщин с одноплодной беременностью колонизация влажной лактобактериями наблюдалась у 95% женщин, родивших спустя 37 нед гестации; у 90% – родивших между 33 и 36 нед и только у 80% – родивших при 33 нед [73]. При исследовании вагинальных мазков, собранных в популяции беременных с высоким риском на 20-й неделе гестации, идентифицированы  $H_2O_2$ -продуцирующие лактобациллы видов *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* [74]. Высказано предположение, что каталазопозитивные штаммы *L. crispatus* или *L. jensenii* могут рассматриваться в качестве пробиотиков, так как эти штаммы не только продуцируют каталазу, но также в норме присутствуют во влажной среде во время беременности [74, 75].

Определение риска преждевременных родов традиционно основано на истории предыдущих родов, что не совсем надежно. Другие подходы, помимо диагностирования БВ [12], включают определение состояния шейки матки [76] и присутствие биохимических маркеров [77]. Наиболее активно изучается присутствие в цервикальном секрете фетального фибронектина, имеющего большую прогностическую ценность по сравнению с диагностированием БВ или биохимическими маркерами [78]. В норме фетальный фибронектин до 16–20 нед гестации обнаруживается в шейке матки и влажной среде. Положительный тест на цервикальный фетальный фибронектин в начале третьего триместра связан с ростом риска преждевременных родов в 3,8–8,9 раза в общей популяции беременных [79, 80] и в 3,6–20,9 раз среди женщин с симптомами преждевременных родов или ПРПО [81–83]. Отмечается, что следствием связанных с БВ воспалительных процессов фетальных мембран является высвобождение фибронектина в цервикальное пространство, хотя взаимосвязь между БВ и уровнем фетального фибронектина может быть опосредована и через независимые, пока еще не установленные, механизмы [84]. Изучив связь между содержанием цервикального фетального фибронектина (трижды измеряя его уровень между 7 и 38 нед гестации) и БВ-ассоциированной микрофлорой, A.R. Goffeng и соавт. [85] обнаружили, что ОР заболевания БВ составляет 9,7

(95% ДИ: 2,0–46,5). В многоцентровом исследовании с участием почти 3000 женщин показано, что у беременных с БВ по сравнению с таковыми без БВ на 23–24 нед гестации было почти двойное увеличение уровня фетального фибронектина (ОШ 1,9; 95% ДИ: 1,3–2,8) [86]. В другом исследовании, включавшем женщин между 24 и 29 нед гестации, также наблюдалась положительная связь между содержанием фетального фибронектина и БВ, но только среди курящих женщин (ОШ 7,8; 95% ДИ: 2,2–27,8) [84].

Отмечается взаимосвязь между присутствием БВ-ассоциированных микроорганизмов, инфицированностью амниотической жидкости и риском преждевременных родов [53]. В то же время присутствие каталазопозитивных лактобактерий негативно ассоциировано с синдромом инфицированности околоплодных вод, предполагая защиту беременных женщин против восходящего инфицирования хориоамниотических мембран и полости матки [74, 87]. О роли воспаления в развитии преждевременных родов свидетельствует появление провоспалительных цитокинов и простагландинов, которые присутствуют в значительных концентрациях в амниотической жидкости женщин с БВ, родивших преждевременно. Как у беременных, так и небеременных женщин с синдромом БВ в выделениях из цервикального канала на фоне увеличения концентрации бактериального эндотоксина возрастают уровни провоспалительных цитокинов – интерлейкинов: ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8. В то же время уровень ИЛ-6, обладающего как про-, так и противовоспалительными свойствами, существенно не изменяется [88]. ИЛ-1 $\beta$ , являясь сильным провоспалительным цитокином, продуцируется многочисленными типами клеток и известен как регулятор биосинтеза простагландинов внутриматочной тканью [89]. В последние годы выдвинуто предположение о связи между периодонтитом, БВ и преждевременными родами [90]. Приблизительно у 50% беременных женщин обнаруживается периодонтит [91] и у 15% – БВ [12], но только у 12% наблюдаются преждевременные роды [92]. Низкая частота случаев преждевременных родов по сравнению с частотой периодонтита и БВ во время беременности предполагает участие других факторов, например генетическую предрасположенность. Это находит подтверждение в наблюдении, что у женщин с высоким риском возможен при последующей беременности трехкратный риск преждевременных родов, несмотря на профилактические мероприятия. В ряде работ исследована взаимосвязь между генетической предрасположенностью к преждевременным родам и полиморфизмом генов, кон-

тролирующих распространение и интенсивность продукции цитокинов. Идентификация женщин с генетической предрасположенностью, отвечающих на анаэробную инфекцию ростом воспалительного повреждения тканей, позволяет для уменьшения риска БВ, периодонтита и преждевременных родов целенаправленно применять лекарственное воздействие (антимикробные или противовоспалительные средства) [90]. Для лучшего понимания влияния лечения на исходы родов рекомендуется в клинических исследованиях в качестве конечных точек антимикробной терапии БВ оценивать не только микробиологический, но и воспалительный профиль заболевания [39].

Проведенные в последние годы пренатальные клинические исследования, нацеленные на терапию БВ у беременных для предупреждения преждевременных родов, привели к противоречивым результатам [38, 40, 45, 62, 93, 94]. В опубликованных клинических исследованиях использовались различные методологические подходы и диагностические тесты нарушенной микрофлоры генитального тракта, а также различные дозы, пути введения и режимы назначения антимикробных средств беременным женщинам с различной степенью риска осложнений. В ряде работ рассматривалось влияние системной антимикробной терапии как без успешного результата [7, 13, 93], так и со статистически значимым благоприятным эффектом [14, 40, 62]. Однако результаты указанных работ были подвергнуты критике вследствие малой выборки [62], или эффект обнаруживался только при анализе *post hoc* [40]. В одном из исследований отсутствовала рандомизация [14]. В другой работе для диагноза БВ использовали присутствие *G. vaginalis* и критерии Nugent. Однако это не позволило включить в исследование от 30 до 50% женщин с колонизацией *G. vaginalis*, но без БВ и, хотя наблюдалась тенденция к благоприятному эффекту лечения, численность выборки была недостаточна для демонстрации статистической значимости результатов [93]. J.C. Carey и соавт. [38] в крупном рандомизированном исследовании нестандартного назначения внутрь метронидазола (дважды по 2 г, повторно спустя 48 ч) беременным с бессимптомным течением БВ не смогли показать его благоприятный эффект в отношении предотвращения преждевременных родов и связанных с ними неблагоприятных исходов. Однако эта широко цитируемая работа вызвала серьезные критические замечания [95]. По результатам исследования было включено только 22% полученных данных лечения беременных. Женщины, жаловавшиеся на вагинальные симптомы, были исключены из иссле-

дования, т.е. клинически проявляющийся БВ не изучался. Отсутствовало лечение женщин до 16 нед гестации и 50% из них были подвергнуты лечению после 20 нед гестации. Наблюдалась 8-недельная задержка от постановки диагноза до начала лечения, в течение которой у 25% беременных вагинальная микрофлора возвращалась к норме. Женщины из группы плацебо имели крайне высокую степень ответа на него (37%) по сравнению с другими исследованиями с плацебо (10%), что не находит объяснения. Поскольку метронидазол активен в отношении анаэробов, отсутствовала его активность против аэробов и микоплазм, достигающих верхнего отдела генитального тракта.

Несмотря на очевидность эпидемиологического доказательства связи между БВ и риском преждевременных родов, рандомизированные исследования местного применения клиндамицина при БВ, так же как лечение системными антибактериальными средствами (например, эритромицином, амоксициллином или метронидазолом), не дали однозначного свидетельства благоприятного эффекта [96–98]. Противоречивость полученных результатов в исследованиях системной терапии БВ возможно связана с различными терапевтическими подходами для беременных с клинически проявляющимся или бессимптомным течением заболевания с учетом группы риска [28]. Если у беременных женщин, страдающих БВ с клиническими проявлениями, лечение ведет к облегчению симптомов, то в отношении предупреждения нежелательных исходов (например, преждевременных родов, ПРПО) благоприятный эффект терапии однозначно не определен. Связь между лечением бессимптомных БВ-позитивных беременных женщин и возможной редукцией нежелательных исходов также остается неясной. В одном из ранних исследований терапия БВ у беременных женщин проводилась амоксициллином внутрь с благоприятным эффектом относительно риска преждевременных родов [99]. В трех плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях также отмечено уменьшение риска преждевременных родов после лечения метронидазолом, однако в двух из них уменьшение наблюдалось только в малочисленной группе беременных с высоким риском и бессимптомным течением БВ [40, 62, 93]. Лечение метронидазолом и эритромицином беременных женщин с бессимптомным течением БВ во втором триместре и риском преждевременных родов, приводило к уменьшению числа случаев преждевременных родов (спустя 2–4 нед после терапии у 70% женщин наблюдалось бактериологическое выздоровление) [40]. Системное применение метронидазола у паци-

енток с БВ и риском преждевременных родов в плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании показало уменьшение случаев недоношенности (18% против 39%) и ПРПО (5% против 33%) [62].

Однако в ряде исследований показано отсутствие эффективности метронидазола в предупреждении риска преждевременных родов в группе женщин с высоким риском и бессимптомным течением БВ или трихомониаза. В этих работах риск определялся до лечения путем скрининга общей популяции беременных на нарушение вагинальной микрофлоры [16, 38, 93, 100, 101] или присутствие фетального фибронектина в цервикальном секрете [46, 102]. Кроме того, отмечается даже больший риск в развитии случаев преждевременных родов, связанный с лечением метронидазолом по сравнению с плацебо (ОШ от 1,6 до 2,0) [46, 100, 101]. Результаты другого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 900 беременных (23–24 нед гестации), имевших различные гинекологические инфекции, показали, что преждевременные роды наблюдались у 62% женщин, получавших метронидазол, и у 39%, получавших плацебо [46]. Также в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании назначение 715 беременным (21–25 нед гестации) с бессимптомным течением БВ и положительным тестом на цервикальный или вагинальный фетальный фибронектин применение комбинации метронидазола и эритромицина не уменьшало риска преждевременных родов и не улучшало исходы у новорожденных [102].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований лечения БВ у беременных не обнаружил благоприятного эффекта в отношении риска нежелательного исхода беременности в смешанной группе женщин [103]. Кроме того, назначение метронидазола внутрь не приводило к уменьшению частоты преждевременных родов среди беременных с бессимптомным течением БВ, независимо от группы риска [38, 104]. Раздельный метаанализ беременных из разных групп риска показал, что скрининг и лечение БВ в группе низкого риска приводят к достоверному снижению частоты преждевременных родов (ОШ 0,73; 95% ДИ: 0,55–0,98), в то время как в группе высокого риска и смешанной группе этот благоприятный эффект не наблюдался. Полученные результаты в совокупности с другими данными позволяют предположить, что преждевременные роды у женщин из групп низкого и высокого рисков не являются проявлением одного и того же синдрома [105].

В связи с тем, что среди беременных с БВ, получавших местное лечение, не было продемонстриро-

вано уменьшения частоты преждевременных родов, несмотря на адекватное лечение, или даже наблюдалась тенденция к их росту, увеличению случаев рождения детей с низкой массой тела или перинатальных инфекций [6, 45, 56, 94, 106], в 2002 г. Центрами по контролю за заболеваниями (CDC, США) было рекомендовано отказаться от местного применения крема (2%) клиндамицина для лечения БВ во время беременности [107]. Доступные данные предполагают, что женщины с персистирующим или рецидивирующим БВ после местного назначения клиндамицина во время беременности имеют бóльший риск преждевременных родов, чем женщины, получавшие плацебо [108]. В двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях применяли интравагинально крем (2%) клиндамицина в течение 7 дней и не обнаружили благоприятного эффекта в уменьшении риска преждевременных родов [45, 56]. Однако 100% женщин в одном исследовании [56] и 60% – в другом [45] были подвергнуты лечению только после 20 нед гестации. К этому времени микроорганизмы из влагалища могли уже достигнуть отпадающей оболочки матки и оставаться недоступными для местной антибиотикотерапии. Предполагается, что системная терапия необходима для полной эрадикации БВ-ассоциированных микроорганизмов, как из нижнего, так и верхнего отделов генитального тракта, таким образом предотвращая нежелательные исходы беременности [6, 56].

С другой стороны, показано, что 3-дневный курс аппликации вагинального крема (2%) клиндамицина у беременных с БВ, проведенный в начале второго триместра (до 20 нед гестации), снижал на 60% частоту преждевременных родов по сравнению с плацебо [109]. Отмечается наибольшая эффективность вагинального крема клиндамицина у женщин во время наибольшей колонизации генитального тракта нарушенной микрофлорой [108]. Делается вывод, что для достижения благоприятного эффекта в исходе беременности лечение БВ с использованием антибактериальных средств интравагинально должно начинаться как можно раньше. А еще лучше совместное применение системной и местной терапии [56, 109].

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что в большинстве исследований для терапии БВ использовали клиндамицин или метронидазол, причем вследствие большей активности против БВ-ассоциированных микроорганизмов, возможно, следует отдать предпочтение клиндамицину. Несмотря на то, что под влиянием клиндамицина в большей степени происходит эрадикация вла-

галищных лактобацилл, чем их сохранение, это дает дополнительную выгоду, если следствием БВ является инфицированность лактобацилл фагами [110]. Отмечается важность использования рациональной антимикробной терапии у восприимчивых к БВ женщин на ранней стадии гестации (<20 нед) или даже во время планирования беременности [110]. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях с использованием клиндамицина интравагинально [111] или внутрь [25] сделаны сходные выводы. Применение клиндамицина на ранней стадии беременности (<22 нед гестации) значительно уменьшает случаи преждевременных родов (ОШ 2,5; 95% ДИ: 1,2–5,1 [111]; ОШ 2,4; 95% ДИ: 1,2–3,6 [25]). Слишком позднее лечение во время беременности (>20 нед) значимо не уменьшает частоту преждевременных родов, возможно вследствие необратимого воспалительного поражения тканей [109]. Обнаружено, что терапия клиндамицином в начале беременности уменьшала риск нежелательных исходов беременности у 819 женщин с БВ, оцениваемого по критериям Nugent ( $\geq 6$ ) [112]. Наблюдалось значимое уменьшение частоты случаев ранних преждевременных родов (<33 нед гестации; ОШ 0,14; 95% ДИ: 0,02–0,95). Это тот гестационный срок, при котором высоки неонатальная заболеваемость и смертность, лежащие в основе финансового бремени для системы здравоохранения и психосоциальной цены для родителей [113].

Использование в Великобритании программы скрининга БВ предполагает ежегодную экономию £35 000 000 за счет уменьшения суммарных затрат в неонатальной интенсивной терапии после расчета стоимости скрининга (700 000 женщин, стоимость одного теста £5) и лечения БВ интравагинальным кремом клиндамицина (£12 лечение одной женщины; 105 000 женщин) [113]. Чистая общая экономия может быть гораздо больше, если учитывать селективный скрининг и других инфекций генитального тракта матери, ведущих в неонатологии, а в дальнейшем и в педиатрической практике – к тяжелым последствиям относительно здоровья ребенка и к возможной его инвалидности [113]. Таким образом, несмотря на противоречивость полученных результатов, клиндамицин внутрь может рассматриваться как средство выбора для женщин с нарушенной вагинальной флорой во время беременности. Уменьшая риск позднего выкидыша и спонтанных преждевременных родов, поддерживая в норме вагинальную флору у  $2/3$  леченых женщин на протяжении всей беременности, клиндамицин к тому же хорошо переносится [44, 111].

Обзор современных данных свидетельствует о противоречивости пользы рутинного скрининга



БВ и ассоциированных с ним инфекций для предупреждения нежелательных исходов у беременных [96, 98, 114], в частности в популяции с низким риском [38]. В связи с этим рекомендуется проводить скрининг беременных на трихомоноз и БВ только при наличии в анамнезе эпизодов спонтанного прерывания беременности или преждевременных родов. С другой стороны, не рекомендуется скрининг вульвовагинального кандидоза, часто сопутствующего БВ, из-за отсутствия ассоциации между вагинальной колонизацией *Candida* и частотой преждевременных родов [115]. Сообщая результаты нерандомизированного исследования, J.A. McGregor и соавт. [14] рекомендуют для уменьшения случаев преждевременных родов проводить скрининг распространенных инфекций генитального тракта. Микробиологическое исследование вагинального содержимого у 233 беременных женщин между 14 и 18 нед гестации обнаружило, что колонизация *Bacteroides* spp., *Trichomonas vaginalis* или *Ureaplasma* spp. с большой вероятностью приводила к развитию спонтанного прерывания беременности или преждевременных родов [13]. Однако такое детальное исследование без доказанной целесообразности дорогостояще, сложно, требует много времени. Подчеркивается, что скрининг беременных на присутствие БВ и ассоциированных с ним инфекций должен быть быстрым, недорогим и точным в идентификации нарушенной микрофлоры генитального тракта, а следовательно, в определении группы женщин с высоким риском. Результаты последних исследований свидетельствуют, что антимикробная терапия, основанная на таком скрининге, может уменьшать частоту преждевременных родов до 60% [25, 109, 111, 112]. Однако объективное доказательство присутствия инфекции может быть получено только на базе стандартного метода анализа вагинальных мазков, в частности по методу Nugent [109, 111]. Следовательно, создание и использование в клинической практике целостной программы скрининга инфекций репродуктивного тракта и их лечения ведет к значительному уменьшению частоты преждевременных родов и поздних спонтанных аборт в общей популяции беременных женщин [25, 113].

Исследования, направленные как на предотвращение преждевременных родов, так и на задержку их прогрессирования в большинстве случаев показали отсутствие эффективности [97]. Следует отметить, что стандартное лечение беременных с БВ может быть эффективным в уменьшении частоты случаев других сопутствующих инфекций репродуктивного тракта, в частности хламидиоза и гонореи. Хотя в одном из исследований лечение

хламидиоза репродуктивного тракта у беременных не уменьшало риска преждевременных родов [116]. С другой стороны, существующие режимы терапии ИППП репродуктивного тракта матери с различной степенью эффективности в предупреждении частоты случаев преждевременных родов могут излечивать и сопутствующий БВ. Использование комбинации метронидазола с эритромицином внутрь в течение одной недели наиболее эффективно для охвата большинства всех возможных микроорганизмов, изолированных из верхнего отдела генитального тракта беременных с риском спонтанных преждевременных родов [9, 40]. В ранних исследованиях лечение таких беременных обычно проводили антибиотиками групп пенициллинов и цефалоспоринов или эритромицином. У женщин с отсутствием повреждения фетальных мембран и с угрозой преждевременных родов такая антибактериальная терапия обычно не задерживала роды, не уменьшала риск преждевременных родов и не улучшала неонатальный исход [117]. В исследованиях, направленных не только на лечение БВ, у женщин с угрозой преждевременных родов, применение антибактериальной терапии (метронидазол и ампициллин внутрь в течение 4 дней) пролонгировало беременность [118]. Кроме того, наблюдалось увеличение на 200–300 г среднего веса новорожденных, уменьшение случаев преждевременных родов и снижение неонатальной заболеваемости [119]. Лечение антибиотиками, включавшее тетрациклин, эритромицин и клиндамицин, также вело к увеличению веса новорожденных, что в большей степени связывают с лечением сопутствующей инфекции *Ureaplasma urealyticum*, чем БВ [120]. Метаанализ результатов рандомизированных контролируемых исследований по антибактериальной терапии угрозы преждевременных родов при отсутствии повреждения фетальных мембран показал в этой ситуации пролонгацию беременности (средневзвешенная разница 5,4 дней; 95% ДИ: 0,9–9,8 дней). Отсутствовал эффект снижения степени недоношенности, респираторного дистресс-синдрома или сепсиса у новорожденных, хотя отмечалось значимое уменьшение некротизирующего энтероколита (ОШ 0,33; 95% ДИ: 0,13–0,88). Метаанализ также обнаружил повышение смертности в связи с недоношенностью или ее последствиями (ОШ 2,43; 95% ДИ: 0,92–6,43) и увеличение перинатальной смертности в группе получавших антибиотики (ОШ 3,36; 95% ДИ: 1,21–9,32). В то же время антибиотикотерапия значительно уменьшала материнскую инфекцию (хориоамнионит или эндометрит) (ОШ 0,68; 95% ДИ: 0,48–0,98).

Таким образом, отсутствует однозначное доказательство пользы антибактериальной терапии в случае угрозы преждевременных родов при целостности фетальных мембран [121]. Это получило подтверждение и в крупномасштабном многоцентровом исследовании (ORACLE II; n=6300) влияния антибактериальных средств у женщин с угрозой преждевременных родов, а следовательно, и с возрастанием риска недоношенности, когда использование одной комбинации ампициллина с клавулановой кислотой или в сочетании с эритромицином не приводило к благоприятным исходам у матери или новорожденного [122]. Следовательно, рутинная антибактериальная терапия в случае угрозы преждевременных родов вряд ли может быть рекомендована при отсутствии других факторов риска, в частности повреждения фетальных мембран.

Метаанализ результатов рандомизированных контролируемых исследований по антибактериальной терапии угрозы преждевременных родов с повреждением фетальных мембран показал в этой ситуации эффективность лечения в пролонгации беременности и уменьшении материнской и неонатальной заболеваемости, связанных с инфекцией [123]. Это подтверждено в крупномасштабном многоцентровом исследовании (ORACLE I; n=4826) [124]. Хотя применение одной комбинации аминопенициллинов с клавулановой кислотой или в сочетании с эритромицином увеличивало длительность беременности, оно также способствовало возрастанию частоты у новорожденных некротизирующего энтероколита. Таким образом, имеющиеся доказательства, что внутриматочная инфекция связана с долгосрочным нежелательным исходом беременности, и отсутствие свидетельств, связанных с опасностью лечения эритромицином, ведут к необходимости стандартного профилактического лечения в этой ситуации. Однако в клинической практике в этой ситуации не должна применяться комбинация аминопенициллинов с клавулановой кислотой [124]. Применительно к БВ результаты анализа последних систематических обзоров

применения при беременности антибактериальных средств дают ряд свидетельств [98, 125, 126]. Так, назначение макролидов и клиндамицина во втором триместре ассоциировано с низким уровнем частоты случаев преждевременных родов, в то время как использование только метронидазола связано с увеличением риска преждевременных родов в популяции беременных с высоким риском (ОШ 1,31; 95% ДИ: 1,08–1,58) [125]. С другой стороны, не найдено доказательств в поддержку использования антимикробной терапии БВ и трихомоноза при беременности для уменьшения риска преждевременных родов или связанной с ними заболеваемости у женщин с низким или высоким риском [98]. Отмечается, что антибактериальная терапия БВ при беременности ведет к клиническому и микробиологическому выздоровлению, но имеется мало доказательств, что скрининг и лечение всех беременных женщин с бессимптомным течением БВ может предотвращать преждевременные роды и их последствия. Однако предполагается, что терапия до 20 нед гестации может уменьшать риск частоты преждевременных родов, что требует в дальнейшем дополнительных исследований [126].

Таким образом, гетерогенность полученных в рандомизированных клинических исследованиях результатов лечения БВ и эффективности в предупреждении частоты преждевременных родов является трудно объяснимой. Результаты вышеприведенных исследований предполагают дальнейший поиск в области скрининга и последующей антимикробной терапии БВ. Делается вывод, чем дольше нарушенная колонизация влагалища остается без лечения, тем выше вероятность восходящей инфекции, которая инициирует приводящий к преждевременным родам воспалительный процесс. Как результат, лечение во время беременности должно начинаться как можно раньше, не позже начала второго триместра, с использованием антибактериальных средств местного действия или для получения более благоприятного исхода комбинаций системных и местных препаратов.

## Литература

1. Koumans E.H., Kendrick J.S. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: a public health program and research agenda. *Sex Transm Dis* 2001; 28:292-7.
2. Malm H., Martikainen J., Klaukka T., Neuvonen J. Prescription drugs during pregnancy and lactation – a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:127-33.
3. Egen-Lappe V., Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:659-66.
4. Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000; 356:1735-6.
5. Olesen C., Steffensen F.H., Nielson L.G., et al. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:139-44.
6. Kekki M., Kurki T., Pelkonen J., et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97:643-8.

7. Vermeulen G.M., van Zwet A.A., Bruinse H.W. Changes in the vaginal flora after two percent clindamycin vaginal cream in women at high risk of spontaneous preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:697-700.
8. Peipert J.F., Montagna A.G., Cooper A.S., Sung C.J. Bacterial vaginosis as a risk factor for upper genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1184-7.
9. Goldenberg R.L., Hauth J.C. Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342:1500-7.
10. Govender L., Hoosen A.A., Moodley J., et al. Bacterial vaginosis and associated infections in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55:23-8.
11. Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-Robinson D., et al. Abnormal bacterial colonization of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *Br Med J* 1994; 308:295-8.
12. Hillier S.L., Nugent R.P., Eschenbach D.A., et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 1995; 333:1737-42.
13. Minkoff H., Grunebaum A.N., Schwarz R.H., et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:965-72.
14. McGregor J.A., French J.I., Parker R., et al. Prevention of premature birth by screening and treatment of common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:157-67.
15. Ralph S.G., Rutherford A.J., Wilson J.D. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester cohort study. *Br Med J* 1999; 319:220-3.
16. Hillier S.L., Martius J., Krohn M., et al. A case-control study of chorioamnionic infection and histological chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319:972-8.
17. Gibbs R. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:460-3.
18. Hillier S., Kiviat N.B., Hawes S.E., et al. Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:435-41.
19. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза. *РМЖ* 2002; 18:795-7.
20. Bhutta Z.A., Darmstadt G.L., Hasan B.S., Haws R.A. Community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries: A review of the evidence. *Pediatrics* 2005; 115:519-617.
21. McGregor J.A., French J.I. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(Suppl. 1):1-19.
22. Rauh V.A., Culhane J.F., Hogan V.K. Bacterial vaginosis: a public health problem for women. *J Am Med Womens Assoc* 2000; 55:220-2.
23. Kurki T., Sivonen A., Renkonen O.V., et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80:173-7.
24. Cristiano L., Rampello S., Noris C., et al. Bacterial vaginosis: prevalence in an Italian population of asymptomatic pregnant women and diagnostic aspects. *Eur J Epidemiol* 1996; 12:383-90.
25. Kiss H., Petricevic L., Husslein P. Prospective randomized controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *Br Med J* 2004; 329:371-5.
26. Hay P.E., Morgan D.J., Ison C.A., et al. A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:1048-53.
27. Oakeshott P., Hay P., Hay S., et al. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *Br Med J* 2002; 325:1334-8.
28. Nelson D.B., Macones G. Bacterial vaginosis in pregnancy: current findings and future directions. *Epidemiol Rev* 2002; 24:102-8.
29. Schmid G.P. The epidemiology of bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67:S17-S20.
30. Goldenberg R.L., Klebanoff M.A., Nugent R., et al. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups: vaginal infections and prematurity study group. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1618-21.
31. Culhane J.F., Rauth V., McCollum K.F., et al. Maternal stress is associated with bacterial vaginosis in human pregnancy. *Matern Child Health* 2001; 5:127-34.
32. Culhane J.F., Rauth V., McCollum K.F., et al. Exposure to chronic stress and ethnic differences in rates of bacterial vaginosis among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1272-6.
33. Harville E.W., Hatch M.C., Zhang J. Perceived life stress and bacterial vaginosis. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14:627-33.
34. Harville E.W., Savitz D.A., Dole N., et al. Psychological and biological markers of stress and bacterial vaginosis in pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 2007; 114:216-23.
35. Ruiz R.J., Fullerton J., Brown C.E., Schoolfield J. Relationships of cortisol, perceived stress, genitourinary infections, and fetal fibronectin to gestational age at birth. *Biol Res Nurs* 2001; 3:39-48.
36. Hay P.E. Recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 1998; 16:769-73.
37. McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Vigneswaran R., et al. Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral metronidazole treatment: a randomized placebo controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994; 84:343-8.
38. Carey J.C., Klebanoff K., Hauth J., et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnancy women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000; 342:534-40.
39. Yudin M.H., Landers D.V., Meyn L., Hillier S.L. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 102:527-34.
40. Hauth J.C., Goldenberg R.L., Andrews W.W., et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333:1732-6.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:72-3.

42. Burtin P., Taddio A., Artburnu O., et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:525-9.
43. Thapa P.B., Whitlock J.A., Brockman W.K.G., et al. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years. *Cancer* 1998; 83:1461-8.
44. Ugwumadu A., Reid F., Hay P., Manyonda I. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. *Obstet Gynecol* 2004; 104:114-9.
45. Joesoef M.R., Hillier S.L., Wiknjosastro G., et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1527-31.
46. Shennan A., Crawshaw S., Briley A., et al. A randomized controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113:65-74.
47. Lettieri L., Vintzileos A.M., Rodis J.F., et al. Does "idiopathic" preterm labor resulting in preterm birth exist? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1480-5.
48. Meis P.J., Goldenberg R.L., Mercer B., et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1231-5.
49. Holst E., Goffeng A.R., Andersch B. Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. *J Clin Microbiol* 1994; 32:176-86.
50. Martius J., Krohn M.A., Hillier S.L., et al. Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis*, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988; 71:89-95.
51. Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M., et al. The Preterm Prediction Study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998; 88:233-8.
52. Purwar M., Ughade S., Bhagat B., et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynecol Res* 2001; 27:175-81.
53. Gravett M.C., Nelson P., DeRouenn T., et al. Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA* 1986; 256:1899-903.
54. Riduan J.M., Hillier S.L., Utomo B., et al. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: association in early and late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:175-8.
55. Wennerholm U.B., Holm B., Mattsby-Baltzer I., et al. Fetal fibronectin, endotoxin, bacterial vaginosis and cervical length as predictors of preterm birth and neonatal morbidity in twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1398-404.
56. McGregor J.A., French J.I., Jones W., et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1048-60.
57. Mullick S., Watson-Jones D., Beksinska M., et al. Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. *Sex Transm Infect* 2005; 81:294-302.
58. Donders G.G., Van Bulck B., Caudron J., et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:431-7.
59. Liversedge N., Turner A., Horner P.J., et al. The influence of bacterial vaginosis on *in vitro* fertilization and embryo implantation during assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 1999; 14:2411-5.
60. Korn A.P., Bolan G., Padian N., et al. Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:387-90.
61. French J. I., McGregor J. A., Draper D., et al. Gestational bleeding, bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstet Gynecol* 1999; 93:715-24.
62. 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; 171:345-9.
63. Chin B.M., Lamont R.F. The microbiology of preterm labor and delivery. *Contemp Rev Obstet Gynaecol* 1997; 9:285-96.
64. Gratocos E., Figueras F., Barranco M., et al. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:37-40.
65. Rosenstein I.J., Morgan D.J., Lamont R.F., et al. Effect of intravaginal clindamycin cream on pregnancy outcome and on abnormal vaginal microbial flora of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8:158-65.
66. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29:297-301.
67. Donders G.G., Bosmans E., Dekeersmaecker A., et al. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:872-8.
68. Rosenstein I.J., Morgan D.J., Sheehan M., et al. Bacterial vaginosis in pregnancy: Distribution of bacterial species in different gram-stain categories of the vaginal flora. *J Med Microbiol* 1996; 45:120-6.
69. Thorsen P., Jensen I.P., Jeune B., et al. Few microorganisms associated with bacterial vaginosis may constitute the pathologic core: a population-based microbiologic study among 3596 pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:580-7.
70. Delaney M.L., Onderdonk A.B. Nugent score related to vaginal culture in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2001; 98:79-84.
71. Cauci S., Scrimin F., Driussi S., et al. Specific immune response against *Gardnerella vaginalis* hemolysin in patients with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 187:877-81.
72. Onderdonk A.B., Lee M.L., Lieberman E., et al.

- Quantitative microbiologic models for preterm delivery. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1073-9.
73. Usui R., Ohkuchi A., Matsubara S., et al. Vaginal lactobacilli and preterm birth. *J Perinat Med* 2002; 30:458-66.
  74. Wilks M., Wiggins R., Whiley A., et al. Identification and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol* 2004; 42:713-7.
  75. Vallor A.C., May A.M.A., Hawes S.E., Hillier S.L. Factors associated with acquisition of or persistent colonization by, vaginal lactobacilli: role of hydrogen peroxide production. *J Infect Dis* 2001; 184:1431-6.
  76. Welsh A., Nicolaides K. Cervical screening for preterm delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14:195-202.
  77. Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M., et al. The Preterm Prediction Study: toward a multiple-marker test for spontaneous pre-term birth. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:643-51.
  78. Honest H., Bachmann L.M., Gupta J.K., et al. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *Br Med J* 2002; 325:301-11.
  79. Goldenberg R.L., Mercer B.M., Meis P.J., et al. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996; 87:643-8.
  80. Hellemans P., Gerris J., Verdonk P. Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:207-12.
  81. Lockwood C.J., Senyei A.E., Dische M.R., et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325:66-74.
  82. Iams J.D., Casal D., McGregor J.A., et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:141-5.
  83. Peaceman A.M., Andrews W.W., Thorp J.M., et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:13-8.
  84. Pastore L.M., Royce R.A., Jackson T.P., et al. Association between bacterial vaginosis and fetal fibronectin at 24-29 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1999; 93:117-23.
  85. Goffeng A.R., Holst E., Milsom I. Fetal fibronectin and microorganisms in vaginal fluid of healthy pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:520-5.
  86. Goldenberg R.L., Thom E., Moawad A.H., et al. The preterm prediction study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. *Obstet Gynecol* 1996; 87:656-60.
  87. Hitti J., Hillier S.L., Agnew K.J., et al. Vaginal indicators of amniotic fluid infection in preterm labour. *Obstet Gynecol* 2001; 97:211-9.
  88. Mattsby-Baltzer I., Platz-Christensen J.J., Hosseini N., Rosen P. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , fetal fibronectin, and endotoxin in the lower genital tract of pregnant women with bacterial vaginosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:701-6.
  89. Dinarello C.A., Wolff S.M. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 1993; 328:106-13.
  90. Pretorius C., Jagatt A., Lamont R.F. The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm birth. *J Perinat Med* 2007; 35:93-9.
  91. Boggess K.A. Pathophysiology of preterm birth: emerging concepts of maternal infection. *Clin Perinatol* 2005; 32:561-9.
  92. Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D., et al. Births: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2006; 55:1-101.
  93. McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Vigneswaran R., et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomized, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1391-7.
  94. Vermeulen G.M., Bruinse H.W. Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:652-7.
  95. Lamont R.F. Antibiotics for the prevention of preterm birth. *N Engl J Med* 2000; 342:581-3.
  96. Brocklehurst P., Hannah M., McDonald H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000262.
  97. Goldenberg R.L. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1020-37.
  98. Okun N., Gronau K.A., Hannah M.E. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005; 105:857-68.
  99. Duff P., Lee M., Hillier S., et al. Amoxicillin treatment of bacterial vaginosis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77:431-5.
  100. Odendaal H.J., Popov I., Schoeman J., et al. Preterm labour – is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J* 2002; 92:231-4.
  101. Klebanoff M., Carey J., 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; 345:487-93.
  102. Andrews W.W., Sibai B.M., Thom, E.A., et al. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 2003; 101:847-55.
  103. Guise J.M., Mahon S.M., Aickin M., et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prevent Med* 2001; 20(Suppl. 1):62-72.
  104. Goepfert A.R., Goldenberg R.L., Andrews W.W., et al. The preterm Prediction Study: association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:483-8.
  105. Varma R., Gupta J.K. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: multiple meta-analyses and dilemmas in interpretation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124:10-4.
  106. Kurkinen-Rätty M., Vuopala S., Koskela M., et al. A randomized controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:1427-32.
  107. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:1-82.

108. Rosenstein I.J., Morgan D.J., Lamont R.F., et al. Effect of intravaginal clindamycin cream on pregnancy outcome and on abnormal vaginal microbial flora of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8:158-65.
109. Lamont R.F., Duncan S.L.B., Mandal D., Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 2003; 101:516-22.
110. Lamont R.F. Can antibiotics prevent preterm birth – the pro and con debate? *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112:67-73.
111. Ugwumadu A., Manyonda I., Reid F., Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361:983-8.
112. Larsson P.G., Fahraeus L., Carlsson B., et al. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomized consent design study according to Zelen. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113:629-37.
113. Morgan D.J., Taylor-Robinson D. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomized consent design study according to Zelen. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113:1483.
114. Leitich H., Brunbauer M., Bodner-Adler B., et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:752-8.
115. Cotch M.F., Hillier S.L., Gibbs R.S., Eschenbach D.A. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:374-80.
116. Martin D., Eschenbach D., Cotch M., et al. Double-blind placebo-controlled treatment trial of *Chlamydia trachomatis* endocervical infections in pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997; 5:10-7.
117. Gibbs R.S., Eschenbach D.A. Use of antibiotics to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:375-80.
118. Norman K., Pattinson R., de Souza J., et al. Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labour: a multicentre randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:404-8.
119. Svare J., Langhoff-Roos J., Anderson L.F., et al. Ampicillin-metronidazole treatment in idiopathic preterm labour: a randomised controlled multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:892-7.
120. Eschenbach D.A., Nugent R.P., Rao A.V., et al. A randomized placebo-controlled trial of erythromycin for the treatment of *Ureaplasma urealyticum* to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:734-42.
121. King J., Flenady V. Antibiotics for preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD000246.
122. Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W. Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm labor: The ORACLE II randomized trial. *Lancet* 2001; 357:989-94.
123. Kenyon S., Boulvain M. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD001058.
124. Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W. Antibiotics did not prevent adverse outcomes after preterm, prelabour of fetal membranes: The ORACLE I randomized trial. *Lancet* 2001; 357:979-88.
125. Morency A.M., Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29:35-44.
126. McDonald H., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Archive). *Cochrane Database of Syst Rev* 2007; 1: CD000262.