

10. Трифонова Н.Ю. Социальная поддержка и эффективность лечения больных внелегочным туберкулезом. *Здравоохранение*. 2009; 7: 46–8.
11. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Барабанова О.Э. и др. Диагностические возможности гистеросальпингографии и гистеросальпингозографии у пациенток с бесплодием и спаечным процессом в малом тазу. *Гинекология*. 2012; 14 (2): 78–80.
12. Клинышкова Т.В. Женское бесплодие и хламидийная инфекция (клинико-иммунологические аспекты). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 2006.
13. Малушко А.В., Кольцова Т.В., Нияури Д.А. Туберкулез половых органов и спаечная болезнь: факторы риска репродуктивных потерь и женского бесплодия. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2013; 3: 3–9.
14. Шурицалина А.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Гинекология*. 2012; 14 (2): 32–4.
15. Heyster M, Ross JD, PID Study Group. A randomized double-blind comparison of moxifloxacin and doxycycline/metronidazole/ciprofloxacin in the treatment of acute, uncomplicated pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2009; 20 (10): 690–5.
16. Нияури Д.А., Джумаева Л.М., Лавринович О.Е. и др. Клиническое исследование значения использования аллергена туберкулезного рекомбинантного (белок CFP 10-ESAT6) в стандартном разведении (Диаскинтест) в диагностике туберкулеза половых органов у женщин группы риска по заболеванию. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2012; 4: 90–5.
17. Gatongi DK, Gitan G, Kay V. Female genital tuberculosis. *Obstet Gynecol* 2005; 54: 937–1.
18. Sharma JB, Roy K, Pushparaj M et al. Laparoscopic findings in female genital tuberculosis. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278 (4): 359–64.
19. Khanna A, Agrawal A. Markers of genital tuberculosis in infertility. *Singapore Med J* 2011; 52 (12): 864.
20. Нигматулина Г.Г., Сираева Т.В., Фаржигатов И.Р., Ягофарова Р.К. Эффективность санаторного этапа реабилитации больных туберкулезом женских половых органов в ФГУ «Санаторий Глуховская». *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. М., 2011; 72.
21. Фтизиатрия. Национальное руководство. Под ред. М.И.Перельман. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
22. Ковалык В.П. Хламидийная инфекция в гинекологии: современные тренды патогенеза диагностики и лечения. *Гинекология*. 2013; 15 (2): 19–22.
23. Гаспаров А.С., Клинышкова Т.В., Соколова Т.Ф. Характеристика клеточного иммунитета и цитокинового профиля перитонеальной жидкости больных с хроническим сальпингитом. *Проблемы репродукции*. 2005; 4: 14–8.
24. Самульжко В.С., Козан И.Ю., Савичева А.М. Частота выявления антихламидийных антител в крови и фолликулярной жидкости яичников у больных с трубно-перитонеальной формой бесплодия. *Материалы XXVI Международного конгресса с курсом эндоскопии*. 2013; 22.
25. Кульчавеня Е.В., Краснов В.А. Избранные вопросы фтизиоурологии. Новосибирск: Наука, 2010; с. 31–115.

Рациональная фармакотерапия основных заболеваний влагалища

А.Г.Кедрова

ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва

Резюме

В статье изложены вопросы рациональной фармакотерапии у женщин с вульвовагинитами разной этиологии. С учетом патогенеза основных заболеваний влагалища дана обоснованная концепция местного применения современных комбинированных препаратов. Применение безопасной лекарственной формы метронидазола, миконазола и лидокаина (Нео-Пенотран® Форте Л) помогло быстро снять симптомы острых дискомфортных ощущений у пациенток с клиническими проявлениями вульвовагинитов. Хорошее купирование болевого синдрома, обычно проявляющегося в виде жжения, зуда, отека, гиперемии преддверия влагалища и тканей промежности, позволило достигнуть максимальной комплаентности во время лечения и добиться не только клинического, но и патогенетического эффекта. Сочетание метронидазола и миконазола показало дозозависимую эффективность, обусловленную видом возбудителей и формой болезни влагалища, а также оказало положительное влияние на рецидивирующие формы болезни.

Ключевые слова: смешанные инфекции, трихомониаз, кандидозный вульвовагинит, метронидазол, миконазол, лидокаин.

Rational pharmacotherapy of major vaginal diseases

A.G.Kedrova

Summary

This paper outlines the issues of rational pharmacotherapy for women with various vulvovaginal etiology. Taking into consideration the pathogenesis of major diseases of the vagina, the concept of therapy based on combined drugs. Implementation of safe dosage forms of metronidazole, miconazole and lidocaine (Neo-Penotran® Forte L) allowed to quickly relieve symptoms of acute discomfort sensations in patients with symptomatic vulvovaginitis; relieving pain, usually manifested in the form of burning, itching, edema, hyperemia of the vestibule and perineal tissues, allowed to achieve maximal compliance during treatment and achieve not only clinically but also pathogenic effect.

The combination of metronidazole and miconazole showed a dose-dependence efficiency that depends on the type and form of the disease pathogens vagina, as this combination of drugs had a positive impact on the recurrent form of the disease.

Key words: mixed infections, trichomoniasis, candidiasis vulvovaginitis, metronidazole, miconazole, lidocaine.

Сведения об авторе

Кедрова Анна Генриховна – д-р. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России.

E-mail: kedrova.anna@gmail.com

Введение

Тенденция к увеличению числа женщин с вагинальным синдромом требует совершенствования как диагностики, так и концептуальной новизны фармакотерапии. Современные данные о патогенезе вульвовагинитов позволяют уже на первом этапе лечения проводить этиотропную тера-

пию, перекрывая максимальный спектр патогенов, отвечающих за 90% случаев болезни. Сегодня наметилась устойчивая тенденция сдержанного отношения к антисептическим препаратам с перестановкой акцентов на применение местных комбинированных лекарственных средств с широким диапазоном антимикробного, фунгицидного и

Таблица 1. Вагинальный синдром инфекционной природы

Вагинальный синдром	Этиология	Основные симптомы
БВ	Смешанная флора: <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Leptotrichia</i> , разновидности <i>Clostridiales</i> , также <i>Mycoplasma genitalium</i>	Обильные выделения, периодический дискомфорт в области промежности при нарушении гигиены, неприятный запах
Кандидозный вульвовагинит	90% <i>C. albicans</i> , 10% не- <i>albicans</i> <i>Candida</i> spp.	Зуд и жжение вульвы, дискомфорт, диспареуния, эритема и отек преддверия влагалища и больших половых губ. При хронизации болезни: выраженный отек и лихенизация вульвы с плохо определенными полями, часто повторяющийся зуд, жжение, раздражение кожи и боль
Трихомониаз (трихомоназный вульвовагинит) – относится к ИППП	<i>T. vaginalis</i>	Зуд и жжение вульвы, дискомфорт, диспареуния, эритема и отек преддверия влагалища и больших половых губ. При хронизации болезни – уретриты и циститы
Гонорейный (или хламидийный) вульвовагинит – относится к ИППП	<i>N. gonorrhoeae</i> и <i>C. trachomatis</i>	Обильные выделения, зуд и жжение вульвы, дискомфорт, диспареуния, эритема и отек преддверия влагалища и больших половых губ часто носят стертый характер, приводя к восходящей инфекции в придатках матки, являясь основной инфекционной причиной непроходимости маточных труб
Атипичные вульвовагиниты	Стрептококки группы А	Неприятные выделения, периодический дискомфорт, раздражения в области промежности, могут присоединяться гнойничковые поражения кожи

Таблица 2. Вагинальный синдром неинфекционной природы

Вагинальный синдром	Этиология (обычно вторичная)	Симптомы
Атрофический вульвовагинит	Хронические эстроген-дефицитные состояния	Вагинальная болезненность, посткоитальное жжение, диспареуния, раздражающие бели, иногда кровянистые выделения
Контактный вульвовагинит/вестибулит	Контактные дерматиты (гиперчувствительность с гормональным дисбалансом)	Диспареуния, боль при введении тампона или вагинального расширителя у сексуально неактивных женщин; отечность промежности, иногда эритема. Симптомы непостоянны, усугубляются стрессом, тесной, неудобной одеждой, некачественными прокладками
Химический/раздражающий вульвовагинит	Мыло, шампуни, дезодоранты, некоторые антисептики, лубриканты	Симптомы связаны с применением раздражающего средства
Аллергический вагинит	Аллергены	Симптомы связаны с конкретным аллергеном, могут сочетаться с системными высыпаниями или общим зудом
Десквамативный воспалительный вагинит	Причина точно неясна (возможно, бактериальный или иммунный механизм)	Зуд, эритемы, болезненность при осмотре и введении зеркал, отечность половых губ
Эрозивный плоский лишай	Иммунные механизмы	Зуд, белые бляшки на достаточно яркой слизистой
Коллагенозные вагинозы	Васкулиты и иммунные нарушения	Симптомы связаны с основным заболеванием и его лечением

противопротозойного действия с учетом полимикробной этиологии влагалищной инфекции [1].

Цель такой терапии – разрешение клинических симптомов, элиминация патогенных возбудителей из половых путей, а также контроль и предупреждение возможных осложнений. Такой подход заставляет учитывать и восстановление нормальной флоры после лечения.

Вагинальный биоценоз

В репродуктивном возрасте женщины бактериальная флора здорового влагалища содержит многочисленные микроорганизмы, в основном это *Lactobacillus* и *Corynebacterium*, производящие молочную и уксусную кислоту из гликогена, что поддерживает низкий pH влагалища (3,8–4,4). В норме они доминируют над другими бактериями, такими как *Streptococcus*, *Bacteroides*, стафилококки, *Peptostreptococcus* и другие, создавая достаточно хороший защитный барьер для адгезии и восходящих инфекций. Причины, когда изменяются уровни половых гормонов, и, как следствие, в промежуточном слое эпителия меняется содержание гликогена, очень разнообразны. Например, гиперэстрогения способствует гипертрофии эпителия с повышенным содержанием гликогена, что, в свою очередь, является источником избытка углерода и благоприятно для роста грибов. Грибы рода *Candida*, которым для адгезии и прорастания спор необходим pH влагалища 6–7, а для дальнейшего формирования зародышей трубки, развития и сборки мицелия – менее 4, при колебании гормонов хорошо себя чувствуют [2]. Частота распространенности семейства *Candida* у женщин в развитых странах достигает 10–50%, при этом вид *Candida albicans* идентифицируется почти в 90% случаев, а

на других представителей, таких как *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei*, приходится лишь по 1–2% наблюдений [3]. При небольшой обсемененности влагалища *C. albicans* считается условно-патогенной, а при росте большого числа колоний применение азолов хорошо подавляет их разрастание [4].

Патология влагалища

С возрастом, фазой менструального цикла, сексуальной активностью, выбором противозачаточных средств, некачественных гигиенических изделий приходит стойкое увеличение pH влагалища, что стимулирует и рост колоний *Gardnerella* и *Atopobium vaginae*, *Eggerthella*, *Prevotella* и др. Такие «соцветия» микроорганизмов ведут к патологии влагалища, известного как бактериальный вагиноз (БВ) [5]. Следующим часто встречающимся патогеном является *Trichomonas vaginalis*, паразитическое простейшее – причина развития вульвовагинитов у женщин и уретритов у мужчин. Так же, как грамотрицательные бактерии *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*, это инфекционное заболевание принадлежит к группе инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и требует лечения обоих партнеров [6]. Безусловно, возможны и другие причины развития вагинального синдрома, поэтому многие авторы проводят разграничения между инфекционной и неинфекционной природой болезни (табл. 1, 2) [7].

Таким образом, с выделениями, выраженным зудом, жжением и дискомфортом ассоциированы пять распространенных заболеваний, из них три инфекционного характера – смешанные инфекции, кандидоз и ИППП (трихомонадный, хламидийный или гонорейный вульвовагинит) и два неинфекционной природы – атрофический

Выявленные возбудители и заболевания	Абс.	%
<i>T. vaginalis</i>	5	11,9
<i>C. albicans</i>	15	35,7
Полимикробная ассоциация, выявленная при ПЦР: стрептококки группы А, <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>G. vaginalis</i> , <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>A. vaginae</i> , <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplasma</i> spp.	22	52,4
Дополнительные данные		
Бактериоскопическое исследование и окраска мазка по Граму [4]: более 10 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения; нет грамотрицательных диплококков (гонореи), есть разрушенные эпителиоциты, практически отсутствуют лактобациллярные элементы, оценка бактериальных морфотипов по шкале Нугента более 7 баллов	16	38,1
Сопутствующие невоспалительные гинекологические заболевания: гиперплазия эндометрия, аденомиоз, миома матки	11	26,2
Наличие признаков сахарного диабета или метаболического синдрома	7	16,7

Препарат	Характеристики/особенности пациента
Клиндамицин	
Абсолютные противопоказания к применению клиндамицина	• Аллергическая реакция на клиндамицин в анамнезе
	• Антибиотикоассоциированный колит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит
	• Менингит
	• Беременность, кормление грудью
Относительные противопоказания к применению клиндамицина	• Планирование беременности
	• Прием любых биологически активных добавок или других безрецептурных препаратов
	• Эпизоды пищевой аллергии в анамнезе
	• Хронические заболевания печени, желудка или кишечника
• Аллергическая реакция на тартразин	
Клиндамицин может вызвать побочные эффекты	Тошнота, рвота, боль в суставах, боль при глотании, изжога, кандидозное поражение слизистых, обильные белые выделения из влагалища, жжение, зуд и отек влагалища
Серьезные побочные эффекты	Пузыри, сыпь, затрудненное дыхание или глотание, иктеричность кожи или глаз, затруднение мочеиспускания
Метронидазол	
Возможные побочные эффекты (данные проявления чаще связаны с совместным приемом алкоголя)	• Нарушения функции кишечника (диарея, тошнота, рвота или боль в животе)
	• Неприятный или извращенный вкус во рту
	• Ощущение припухлости языка и признаки воспаления слизистой ротовой полости
	• Снижение аппетита
	• Сонливость, головокружение, головная боль, шаткость походки; снижение зрения; путаница сознания; подавление настроения; онемение пальцев конечностей
	• Потемнение мочи
	• Повышение трансаминаз
	• Лейкопения 1-й степени

или аллергический вульвовагинит. Другие вульвовагиниты и дерматозы наружных половых органов встречаются менее чем в 2% случаев [8]. Долгие споры о критериях диагноза «вульвовагинит» показали, что его основными отличиями от БВ являются болевой синдром, местная лейкоцитарная реакция и признаки воспаления; основными возбудителями – *T. vaginalis* или *C. albicans*, составляя более 2/3 случаев. Возбудители фиксируются на клетках плоского эпителия слизистой влагалища, проникают в железы и нередко встречаются в ассоциации с другими бактериями, что требует применения препаратов широкого спектра действия и минимальными побочными проявлениями [9]. Основываясь на рациональной фармакотерапии лекарственных средств, сегодня выбор врача должен направляться в сторону препаратов местного введения, так как слизистая влагалища является наиболее распространенным и удобным маршрутом для доставки лекарств в организм. Влагалище и шейка матки покрыты цервикальной слизью, которая имеет сложную сетчатую структуру, напоминающую переплетения микроволокна, а поры между клетками находятся под влиянием циркулирующих гормонов. Группа препаратов Нео-Пенотран® разработана для влагалищного применения, имеет хорошую биодоступность, низкую аллергенность и широкий формат применения.

Цель исследования – изучить эффективность и переносимость нового препарата широкого спектра действия с анестетиком – Нео-Пенотран® Форте Л (метронидазол

750 мг + миконазол 200 мг + лидокаин 100 мг) для лечения вульвовагинитов, сопровождающихся зудом, жжением и дискомфортом.

Материал и методы

Нами отобраны 42 пациентки, имеющие клинические признаки воспалительного заболевания влагалища. Все больные получали Нео-Пенотран® Форте Л по 1 суппозиторию на ночь.

Миконазола нитрат, содержащийся в вагинальных суппозиториях, практически не всасывается через стенки влагалища и лишен общесистемных воздействий. Метронидазол обладает большой биологической доступностью, в том числе и при местном применении, а лидокаин прекрасно оказывает местный противозудный и противоболевой эффект. Схема лечения Нео-Пенотраном Форте Л выглядит следующим образом: вагинальные суппозитории вводятся высоко во влагалище при помощи специальных напальчников, вложенных в упаковку, по 1 суппозиторию на ночь в течение 7 дней.

Оценку эффекта подтверждали клинические и лабораторные данные, переносимость препарата – субъективные жалобы.

По результатам гинекологического осмотра и бактериоскопического исследования отделяемого из цервикального канала и уретры мы отобрали 42 женщины с жалобами на боль, зуд, жжение, дискомфорт во влагалище и области промежности, периодические дизурические явления.

По микроскопии полученных мазков из влагалища проводилась оценка воспалительной реакции: число лейкоцитов; наличие разрушенных эпителиоцитов; количество лактобациллярных элементов. Дополнительно проведены исследования: диагностика методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК возбудителей; клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковая томография органов малого таза. Характеристика полученных результатов представлена в табл. 3.

Основными диагнозами, поставленными пациенткам, были: N72 – цервицит, экзоцервицит; N76.0 – острый вульвовагинит, V37.3+ – вульвовагинит кандидозной природы, A59.0 – трихомониаз, N95.2 – постменопаузальный атрофический вагинит. Необходимо отметить, что степень бактериальной обсемененности отделяемого из цервикального канала отличалась в зависимости от диагноза и этиологии.

Результаты

Большинство исследователей единодушны во мнении, что ведущей причиной воспалительных заболеваний органов малого таза, кроме основных возбудителей ИППП, являются ассоциации неспорообразующих грамотрицательных (бактероиды, превотеллы, фузобактерии) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (пептострептококки и клостридии), грамотрицательной (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактерии) и реже – грамположительной (стрептококк, энтерококк, стафилококк) микробной флоры. При этом точно установить этиологию инфекционного процесса не всегда представляется возможным. В нашем исследовании мы выбирали терапию, первично основываясь на клинических проявлениях болезни, ставили задачу быстро облегчить симптомы и провести лечение, максимально перекрывая чувствительность к наиболее часто встречающимся патогенам. У всех больных препарат Нео-Пенотран® Форте Л способствовал снятию боли, зуда и отечности в первые минуты после введения, что повысило комплаентность терапии. Через 1 нед достаточный эффект был отмечен в 92% случаев. Контрольный осмотр 36 (85,7%) пациенток в течение 3–4 мес после лечения не выявил рецидива болезни.

Обсуждение

Действительно, проблема инфекционных заболеваний влагалища достаточно актуальна и многогранна. В настоящее время у пациенток с бактериальным вульвовагинитом встречаются 4–5 основных бактериальных профилей болезни [10], при этом грамотрицательные *Prevotella* или грамположительные *Atopobium* требуют разного выбора препаратов, но, учитывая, что новые классы антибиотиков отсутствуют в последнее время, а влагалищные формы лекарственных препаратов совершенствуются и увеличивают свою биодоступность, выбор смещается в сторону местного лечения. В случае восстановления вагинального микробиома доказательная база для метронидазола и миконазола уже не требует подтверждения [11], однако о введении в лекарственный препарат анестетика (лидокаин 100 мг) вызывает споры между сторонниками глюкокортикоидных препаратов, при этом их супрессивное воздействие на местный иммунитет никто не оспаривает [12]. Данная группа препаратов хорошо купирует острые и хронические симптомы, но быстро приводит к рецидивированию болезни, в этой связи они могут считаться оптимальными для лечения вульвовагинитов аллергического, аутоиммунного генеза, а также при дистрофии вульвы в виде плоскоклеточной гиперплазии. При атрофических формах воспалительных реакций влагалища предпочтением лучше отдать применению препаратов с местными анестетиками и патогенетической терапии, направленной на восстановление популяции гликогенсодержащих клеток [13]. Выбор оптимальных антибактериальных компонентов всегда вызывал дискуссии, но сегодня накопленные данные позволяют выбрать препарат с наименьшими побочными проявлениями. Так, сравнительная характеристика негативных проявлений при применении клиндамицина и метронида-

зола показывает, что метронидазол – препарат с более безопасным профилем (табл. 4) [14].

Несмотря на то что большинство побочных эффектов является редкостью и при влагалищном пути введения практически минимизируется, необходимо предупреждать больных о возможных неблагоприятных реакциях и вовремя отменять препарат. В целом анализ литературы и собственный опыт показал преимущественное лечение вульвовагинитов без признаков восходящей инфекции комбинированными препаратами для влагалищного введения. При этом обращает на себя внимание, что часто женщины мало осведомлены о воспалительных заболеваниях нижнего генитального тракта и обращаются за помощью к врачу уже при выраженных симптомах, требующих их быстрой коррекции. В исследовании S.Johnson и H.Griffiths, показано, что среди 6010 европейских и американских женщин в возрасте от 16 до 55 лет 70% пациенток не имели понятия о заболеваниях влагалища, 30% – указали на леченные патологических выделений ранее, более 80% – предпочли влагалищное введение препарата [15].

Таким образом, при выраженных симптомах нарушений влагалищного биотопа необходимо проводить лечение с компонентами местных анестетиков для быстрого купирования зуда, болевых и раздражающих симптомов. Такой подход позволяет добиться комплаентности и доводить лечение до полного выздоровления, что уменьшает число последующих рецидивов. Препараты семейства Нео-Пенотран® могут применяться как при острых и атрофических формах вульвовагинитов (Нео-Пенотран® Форте Л) с болевым синдромом, так и при случайно выявленном БВ (Нео-Пенотран® Форте) или рецидивирующей форме заболевания (Нео-Пенотран®). Способность маневрировать дозировкой метронидазола и наличием местного анестетика дает возможность выбрать правильно препарат для целевой терапии и получить быстрый и стойкий ответ.

Литература

- Marrazzo JM. Interpreting the epidemiology and natural history of bacterial vaginosis: are we still confused? *Anaerobe* 2011; 17: 186–90.
- Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007; 369: 1961–71. Davies S, Johnson E, White D et al. How to Treat persistent vaginal yeast infection due to species other than *Candida Albicans*? *J Sex Transm Infect* 2013; 89 (2): 165–6.
- Danby CS, Boikov D, Rautemaa-Richardson R et al. Effect of pH on *in vitro* susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1403–6.
- Brown JM, Hess KL, Brown S et al. Intra vaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (4): 773–80.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, 2011. <http://www.cochrane-handbook.org/>
- Nyirjesy P, Peyton C, Weitz MV et al. Causes of chronic vaginitis: analysis of a prospective database of affected women. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1185–91.
- Boughton B, Marten M. Chlamydia screening guidelines miss some high-risk groups. *American congress of obstetricians and gynecologists (ACOG) 60th annual clinical meeting*, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance*, 2010. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. Julian PT Higgins, Sally Green (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 2011. <http://www.cochrane-handbook.org/>
- Hummelen R, Fernandes AD, Macklaim JM et al. Deep sequencing of the vaginal microbiota of women with HIV. *PLoS ONE* 2010; 5 (8): e12078.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (Suppl. 1): 4680–7.
- Brown JM, Hess KL, Brown S et al. Intra vaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (4): 773–80.
- Kirjavainen P, Pautler S, Baroja ML et al. Aberrant vaginal microbiota and IL-12 skewed cytokine production by antigen-presenting cells are characteristic of women prone to urinary tract infections. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 16 (1): 29–36.
- Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012; 172 (9): 704–12.
- Ferris DG, Litaker MS, Woodward L et al. Treatment of bacterial vaginosis: a comparison of oral metronidazole, metronidazole vaginal gel, and clindamycin vaginal cream. *J Fam Pract* 1995; 41 (5): 443–9.
- Johnson SR, Griffiths H, Humberstone FJ. Attitudes and experience of women to common vaginal infections. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14 (4): 287–94.