

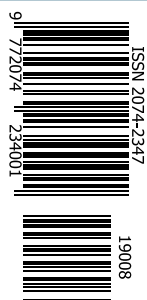
StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#5 [61] 10 / 2019 / StatusPraesens

тема
№

Вагинальные
инфекции:
лечить или
излечивать?



Итоги XII «Сочинских контраверсий»: новые знания, жаркие дискуссии и 26 кур, принесённых в жертву науке • В лабиринтах дефиниций: что скрывает дисбиоз влагалища? • Микроскопического заключения «обнаружена *G. vaginalis*» клиницисту уже недостаточно! В чём уникальность этого микроорганизма? • Преждевременные роды — если проблему нельзя решить, стоит ли пытаться? • Генитальные микоплазмы — в чём фишка? • Атеросклероз инфекционного генеза — новая гипотеза • Клинический случай: опыт органосохраняющей терапии шеечной беременности



Уважаемые коллеги!

Инфекционно-воспалительные заболевания женской половой сферы, занимающие **одно из лидирующих мест** в акушерско-гинекологической практике, стали актуальной проблемой в современном мире. Вагинальные инфекции не только влияют на качество жизни, но и могут вызвать **серьёзные последствия** в виде преждевременного прерывания беременности, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, послеродовых гнойно-воспалительных осложнений.

Инфекции, передаваемые половым путём, изменения вагинального микробиоценоза — лишь малая часть проблем, с которыми акушеры-гинекологи ежедневно сталкиваются в своей практике при неизменно высокой распространённости этих патологических состояний.

Широкое применение антимикробных препаратов, их неоправданное назначение, а также **самолечение** пациентками приводят к **формированию резистентности** возбудителей заболеваний к антибактериальным средствам, что значительно осложняет эмпирическую и этиотропную терапию.

Уверен, что профилактика, прогнозирование, качественная и быстрая диагностика, **строгое соответствие клиническим рекомендациям** по лечению, адекватная антибиотикотерапия будут способствовать не только предупреждению инфекционно-воспалительных заболеваний, но и снижению частоты осложнений беременности, послеродового периода и перинатальной заболеваемости.

Желаю вам здоровья, профессиональных успехов и новых открытий!

Член-корр. РАН, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, ректор СГМУ, директор НИИ антимикробной химиотерапии СГМУ, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности, докт. мед. наук, проф. **Р.С. Козлов**

гинекологическая акушерка

Официальное печатное издание Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС)



Отдел продвижения издательских проектов: Ирина Громова (lg@praesens.ru)

raeSen

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Радзинский Виктор Евсеевич

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян Лейла Владимировна (Москва)
Айламазян Эдуард Карпович (С.-Петербург)
Аксёненко Виктор Алексеевич (Ставрополь)
Артымук Наталья Владимировна (Кемерово)
Баранов Алексей Николаевич (Архангельск)
Бахалова Наталья Васильевна (Калининград)
Башмакова Надежда Васильевна (Екатеринбург)
Белоцерковцева Лариса Дмитриевна (Сургут)
Бреусенко Валентина Григорьевна (Москва)
Бурдули Георгий Михайлович (Москва)
Гагаев Челеби Гасанович (Москва)
Газазян Марина Григорьевна (Курск)
Галина Татьяна Владимировна (Москва)
Гаспаров Александр Сергеевич (Москва)
Гончаревская Зоя Леонидовна (Москва)
Григорьева Елена Евгеньевна (Барнаул)
Григчук Александр Леонидович (Москва)
Гус Александр Иосифович (Москва)
Доброхотова Юлия Эдуардовна (Москва)
Жаркин Николай Александрович (Волгоград)
Занько Сергей Николаевич (Витебск, Беларусь)
Захарова Нина Ивановна (Московская обл.)
Иванов Игорь Исаакович (Симферополь)
Каминский Вячеслав Владимирович (Киев, Украина)
Карпенко Сергей Николаевич (Брянск)
Кира Евгений Фёдорович (Москва)
Костин Игорь Николаевич (Москва)
Краснопольский Владислав Иванович (Москва)
Кулавский Василий Агеевич (Уфа)
Курцер Марк Аркадьевич (Москва)
Локшин Вячеслав Нотанович (Алматы, Казахстан)
Мальцева Лариса Ивановна (Казань)
Манухин Игорь Борисович (Москва)
Маринкин Игорь Олегович (Новосибирск)
Милованов Андрей Петрович (Москва)

Новиков Борис Николаевич (С.-Петербург)
Оразмурадов Агамурад Акмамедович (Москва)
Ордянец Ирина Михайловна (Москва)
Пасман Наталья Михайловна (Москва)
Пекарев Олег Григорьевич (Новосибирск)
Пенжоян Григорий Артёмович (Краснодар)
Пестрикова Татьяна Юрьевна (Хабаровск)
Подзолкова Наталия Михайловна (Москва)
Посисеева Любовь Валентиновна (Москва)
Прилепская Вера Николаевна (Москва)
Протопопова Наталья Владимировна (Иркутск)
Рыжков Валерий Владимирович (Ставрополь)
Рымашевский Александр Николаевич (Ростов-на-Дону)
Савельева Галина Михайловна (Москва)
Салов Игорь Аркадьевич (Саратов)
Сахаутдинова Индира Венеровна (Уфа)
Семятов Саид Дмитриевич (Москва)
Серов Владимир Николаевич (Московская обл.)
Серова Ольга Фёдоровна (Москва)
Сидорова Ираида Степановна (Москва)
Сичинава Лали Григорьевна (Москва)
Табакман Юрий Юрьевич (Москва)
Ткаченко Людмила Владимировна (Волгоград)
Тотчиев Георгий Феликсович (Цхинвал, Южная Осетия)
Трубникова Лариса Игнатьевна (Ульяновск)
Туманова Валентина Алексеевна (Москва)
Уварова Елена Витальевна (Москва)
Фаткуллин Ильдар Фаридович (Казань)
Фролова Ольга Григорьевна (Москва)
Фукс Александр (Нью-Йорк, США)
Хамошина Марина Борисовна (Москва)
Хомасуридзе Арчил Георгиевич (Тбилиси, Грузия)
Цхай Виталий Борисович (Красноярск)
Шалина Раиса Ивановна (Москва)
Шварёв Евгений Григорьевич (Астрахань)

statusPra

гинекология акушерство

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

7

СЛОВО ГЛАВНОГО
РЕДАКТОРА

В «планетарном» масштабе

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский
о непростых отношениях людей и микробов

10

НОВОСТИ

13

МЕДПОЛИТ

Just do it

Интервью с главным внештатным специалистом по акушерству
и гинекологии Департамента здравоохранения Тюменской области
Ириной Ивановной Кукарской

Иванов А.В.

17

УГОЛОК ЮРИСТА

Все напасти нам будут трын-трава...

Интервью с доц. кафедры судебной медицины и медицинского права
МГМСУ им. А.И. Евдокимова Иваном Олеговичем Печереем

Иванов А.В.

22

Кто ясно мыслит, тот ясно излагает...

Интервью с юристом медицинского центра «Медикус»
Надеждой Сергеевной Свентуховской

Иванов А.В.

27

VIA SCIENTIARUM

Большие трудности маленьких бактерий

Генитальные микоплазмы: время сменить парадигму

Гущин А.Е., Дьяконов С.А., Раевская О.А.

32

Единственная в своём роде?

Современные данные о *Gardnerella vaginalis* и её роли в развитии
бактериального вагиноза

Савичева А.М., Крысанова А.А., Лищук О.В.



Взгляды на роль гарднереллы в развитии бактериального вагиноза неоднократно менялись. Уже ранние исследования с использованием культуральных методик указали на полиэтиологический характер заболевания с участием разнообразных анаэробных бактерий. Появление технологий молекулярного анализа выявило ещё большее количество связанных с патологическим состоянием микроорганизмов. Однако недавние и текущие работы с применением тех же молекулярных методик показали, что гарднереллу рано списывать со счетов.

содержание номера

41

ДИСКУССИОННЫЙ
КЛУБ



Что и требовалось доказать

Доказательная медицина сегодня: обзор зарубежной литературы
Большакова О.В., Кишиневский Е.В.

В 1991 году учёные из Макмастерского университета запустили амбициозный проект перестройки клинической практики, предложив термин «доказательная медицина», которая была анонсирована как «новая парадигма», ставящая во главу угла статистические методы. Базовыми её принципами были объявлены объективность и научность, а основным инструментом для получения надёжных данных стали рандомизированные контролируемые исследования. В настоящее время акценты расставлены несколько иначе...

48

КАК ЭТО БЫЛО

Двенадцатый сентябрь. Хроники театра и «Жемчужины»

XII Общероссийский научно-практический семинар
«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии».
Как это было?

51

ПЕХТ-ПРОСВЕТ

Острый вагинит — на подиуме актуальные лайфхаки

Двухэтапная терапия при остром вагините: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования «ДеФиле»

Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Оразов М.Р., Тулупова М.С., Пестрикова Т.Ю., Ярмолинская М.И., Рымашевский А.Н., Абитова М.З.

57

ЧТО И ТРЕБОВАЛОСЬ
ДОКАЗАТЬ

Секрет китайской шкатулки

Адаптация новых знаний о вирус-ассоциированных заболеваниях для клинической практики

Мартынова М.А.

64

Окно стратегических возможностей

О диагностике и лечении доброкачественных заболеваний молочных желёз. Кратко и по существу

Быкова О.А.

73

РАБОТА НАД
ОШИБКАМИ

Дисбиоз: однообразие разнообразия

Вагиноз и вагиниты, смешанные и редко встречающиеся

Хамошина М.Б., Хаддад Х., Оразмурадова А.А.

78

Новые времена — новые концепции

Хронический эндометрит: коррекция представлений

Мальцева Л.И., Шарипова Р.И.

87

CONTRA-VERSION

Красный уровень опасности

Внутрибольничные инфекции: реалии современности. Фаготерапия как один из способов противостояния

Асланов Б.И., Ипастова И.Д.

92

Бойцы невидимого фронта

Роль инфектов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: новые данные, доказательства, концепции и гипотезы

Хрянин А.А.

98

ИЦН: хирургия прегравидарного затишья

Подготовка к беременности после неэффективной коррекции ИЦН

Фёдоров А.А., Попов А.А., Вроцкая В.С., Петрухин В.А., Краснопольская К.В., Чечнева М.А., Магилевская Е.В.

105

КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ

Постоянство — признак качества

Обзор новых «Клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин»

Доброхотова Ю.Э.

111

РОДЗАЛ

В поисках безопасной акватории

Возможно ли минимизировать риски при дородовом излитии околоплодных вод?

Жилинкова Н.Г., Князев С.А., Константинова К.И.



Предсказать, как пройдут роды у конкретной беременной, невозможно. Иногда у пациентки родов ещё нет, но целостность плодных оболочек нарушена и началось излитие околоплодных вод. Срок гестации при этом может быть критически мал, а для плода немедленное рождение равнозначно гибели. Ближе к доношенности прогноз улучшается, и врачам приходится ломать голову (поскольку одних рисков уже нет, других — ещё нет): действовать или воздержаться?

121

CASUISTICA

Обойтись без удаления

Шеечная беременность: опыт органосохраняющей терапии

Рымашевский А.Н., Волков А.Е., Спицкий А.Ю., Гусева Н.П.

126

ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

В «планетарном» масштабе

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский
о непростых отношениях людей и микробов



Главный редактор
член-корр. РАН, проф. Виктор Радзинский

Сегодня вопрос о том, есть ли у нас **друзья и враги в микромире** и кто конкретно к ним относится, можно считать закрытым, но не из-за того, что мы всё это выяснили, а просто потому, что **безнадёжно устарел** сам тезис о «полезных» и «вредных» микроорганизмах. Как ни печально расставаться с представлением о себе как о «венце творения», приходится признать, что мы — всего лишь **среда обитания**, «планета» для огромного количества бактерий, вирусов, грибов, простейших, бактериофагов, подчиняющихся единственному закону — **выживания и производства себе подобных**, нисколько не озабоченных нашим самочувствием.

Что из этого следует, если говорить о **профессиональных интересах** акушера-гинеколога? Многое, начиная с нового понимания термина «**нормальный биоценоз** половых путей», **механизмов развития** инфекционно-воспалительных заболеваний, принципов их диагностики, лечения и **профилактики рецидивов**. Борьба с микроорганизмами перешла на качественно новый уровень — от агрессивной тактики «выжженной земли», реализуемой с помощью всё более мощных антибиотиков, к аккуратному восстановлению и **поддержанию динамического равновесия**. Между тем инфекции и дисбиозы женской половой сферы остаются одной из самых **актуальных проблем**, не только снижая качество жизни пациенток, но и приводя ко многим серьёзным последствиям — **бесплодию**, преждевременному **прерыванию беременности**, плацентарной недостаточности, **задержке роста плода** и т.д.

За четыре века, прошедших со времени изобретения микроскопа (*occholino* — «маленький глаз») Галилео Галилеем¹ и первых наблюдений Антони ван Левенгука, представления о **многообразии и численности микробов**, населяющих человеческий организм, кардинально изменились. Результаты завершившегося в 2013 году первого этапа широкомасштабного проекта Human microbiome project (НМР) показали, что только бактерий у нас в 10 раз больше, чем собственных клеток, а **стерильных локусов нет** вообще². При этом выяснилось, что даже у здоровых

[Как ни печально, приходится признать, что мы не «венец творения», а всего лишь среда обитания для огромного количества бактерий, вирусов, грибов, простейших и даже бактериофагов.]

людей **микробиом** значительно различается — может даже оказаться, что у каждого имеется свой собственный, индивидуальный набор штаммов, который к тому же варьирует в течение жизни³.

Хорошо известно, что место с максимальной концентрацией микробов — это **толстый кишечник**. Какое отношение это имеет к гинекологическим заболеваниям? Самое прямое! **Лактобактерии**, играющие главную роль в защите органов репродуктивной системы от воспалительных заболеваний, **мигрируют по лимфатическим сосудам** во влагалище именно отсюда (причём не только они, но и **многие другие** микроорганизмы, способные сыграть важную роль в развитии патологических процессов). А это значит, что акушер-гинеколог не может игнорировать **состояние желудочно-кишечного тракта** пациентки: вылечить её, не нормализовав стул, будет проблематично.



Спектр исследований, доступных в рутинной практике, постоянно расширяется, и это не всегда играет положительную роль. С 1980-х годов, увлечённые вновь открывшимися возможностями, гинекологи начали искать во влагалище **ДНК чуть ли не всех известных микробов** — и в большинстве случаев обнаруживали. Дальше — больше: врачи решили назначать такие **анализы всем подряд**, даже в отсутствие клинических проявлений. И опять результаты были положительными! Однако вместо того, чтобы подумать и понять, что такой вагинальный микробиом представляет собой **вариант нормы**, мы стали изобретать различные «-озы» — «гарднереллёз», «микоплазмоз», «хламидиоз». А раз есть диагноз — значит, должно быть и лечение! Не смущало даже **отсутствие таких формулировок в МКБ-10** (впрочем, некоторых это и сейчас не смущает)...

Между тем понятно, что, когда у пациентки есть патологические выделения, а в мазке определяется большое

число лейкоцитов, речь идёт о **воспалительном процессе**, который может быть и микоплазменной, и гарднереллёзной этиологии и который, конечно, **требует терапии** (в том числе противомикробной). Но «лечить анализы» **без симптомов не нужно!** Это не даст ничего, кроме побочных эффектов и формирования лекарственной резистентности!

Оговорюсь, что единственное исключение, когда антибиотики нужно назначать до клинических проявлений, — **бессимптомная бактериурия у беременных**. В её отношении — да, есть достоверные доказательства **снижения риска** преждевременных родов. В этом случае противомикробная профилактика недонашивания не только желательна, но и **предписана 572-м приказом Минздрава России**.



С какими жалобами женщины приходят на приём чаще всего? Как 30 лет назад, так и сегодня на первом месте — **вагинальные выделения**. И первый вопрос, на который должен ответить врач, — имеет ли место воспаление или это другой инфекционно-детерминированный процесс под названием «**бактериальный вагиноз**». Такой диагноз тоже отсутствует в МКБ-10 (где для этого состояния предусмотрен код N89.8 «Другие невоспалительные болезни влагалища»), но важнее другое — что речь идёт о **дисбиозе**, который может быть ассоциирован с микрофлорой, присутствующей во влагалище **в норме**.

Постановка диагноза особых трудностей вызывать не должна: обнаружение **ключевых клеток** в мазке и **критерии Нюджента** или **Амсея** служат для врача вполне надёжным ориентиром. Правда аминный тест применяют редко — и из-за резкого неприятного запаха, и из-за низкой доступности 10% КОН. Гораздо сложнее с эффективным лечением — ликвидация причинно-значимой, но **условно-патогенной микрофлоры** не приведёт к успеху, если не будет восста-

новлен **нормоценоз** и концентрация **лактобактерий** не достигнет 10^7 КОЕ/мл.

Рецидивирующее течение вагиноза — чрезвычайно распространённое явление. Сегодня мы знаем о формировании **биоплёнок**, существенно влияющих на эффективность использования любых средств, будь то антибиотики, метронидазол или антисептики. Это относится и к **кандидозному вульвовагиниту**, который предложено считать неизлечимым заболеванием. Однако нужно понимать, что причина такого положения дел — **неадекватная терапия**: до постановки правильного диагноза женщина с влагалищными выделениями обращается в среднем к **четырёх врачам, каждый из которых даёт свои рекомендации**.



Пожалуй, не проходит и недели, чтобы в каком-нибудь научном журнале не появилась статья, посвящённая тем или иным аспектам **восстановления нормоценоза**. Стоит напомнить, что первая конференция, на которой подробно обсуждались многочисленные свойства палочек Додерлейна, главного **барьера на пути восходящей инфекции** репродуктивного тракта, была организована в нашей стране в 1982 году начальником кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии, проф. В.П. Баскаковым. Именно с этого времени, осознав, что бактериальный вагиноз — дисбиотический процесс, мы начали применять при его лечении препараты, **содержащие лактобактерии**.

Спустя некоторое время стало очевидно, насколько важную роль играет **кислая среда** вагинального содержимого и почему так важно определять pH во влагалище. Потом — что лактобактериям необходим **гликоген**, содержащийся в эпителиоцитах, и что для нормального функционирования эпителия нужно обеспечить соответствующий гормональный фон (прежде всего **достаточный уровень эстрогенов**).

Затем выяснилось, что палочки Додерлейна **малоадгезивны** к слизистой оболочке и, привнесённые во влагалище извне, плохо там приживаются (это было доказано после попыток топического применения производимой в Армении молочной смеси «Наринэ»). Всё это значительно повлияло на подходы к лечению.

[Единственное исключение, когда антибиотики нужно назначать до клинических проявлений, — бессимптомная бактериурия у беременных. Такая стратегия достоверно снижает риск преждевременных родов.]

В первую очередь в состав лекарственных препаратов были **добавлены кислоты** (сначала аскорбиновая, потом молочная). Были проведены работы, подтвердившие, что нормальный, правильный путь заселения влагалища лактобактериями — **из толстого кишечника** (а значит, нужны пероральные формы): тогда они воспринимаются организмом как свои собственные, не гибнут и начинают выполнять защитные функции. Кроме того, их число в 5 раз увеличивается после **ликвидации запоров** (это касается как беременных, так и небеременных), что было доказано проф. Н.М. Подзолковой и её учениками.



Клинические рекомендации хорошо описывают алгоритм действий при выявлении гонококков, хламидий и **трихомонад**. На последние нужно обратить особое внимание: доказано, что они способны **«консервировать»** в себе **другие микроорганизмы**, а процесс излечения может быть довольно трудоёмким и не всегда успешным. На первом этапе он может сопровождаться **ухудшением состояния** пациентки. Чтобы избежать рецидива, нужны даже не два, а **три этапа терапии**: уничтожение трихомонад, элиминация другой патогенной и условно-патогенной микрофлоры, заселение влагалища лактобактериями.

Большинство диагностируемых вагинитов относят к так называемым **«первично-хроническим заболеваниям»**, причём женщина **редко может указать причину**, с которой она связывает появление симптомов (это может быть смена полового партнёра, переохлаждение, менструация, аборт и т.д.). Однако один фактор, способствующий рецидивированию, есть почти всегда — **ятрогенный**. Проблема в том, что врачу приходится назначать **лечение при первом визите** — с тем чтобы облегчить состояние пациентки. И часто это происходит до постановки правильного диагноза и даже до взятия материала на лабораторное исследование. А чтобы победить, **«врага надо знать в лицо»**.

Что же делать? Безусловно, мы не можем заставить женщину ждать результатов посева — она просто пойдёт в аптеку и купит там то, что ей продадут. Но любые препараты должны быть применены только после того, как

[Чтобы избежать рецидива, бывают нужны не два, а три этапа терапии: уничтожение трихомонад, элиминация другой патогенной и условно-патогенной микрофлоры, заселение влагалища лактобактериями.]



© horsesmen / Shutterstock.com

будет определён **уровень вагинального pH** и взят **материал для лаборатории**. Можно использовать как «классический» культуральный метод (несмотря на все его ограничения), так и **новые тест-системы** (например, «Фемофлор» или «Флороценоз»). Только нужно помнить, что в отношении специфических возбудителей (гонококков, трихомонад) достаточно **качественной ПЦР**, а для определения доминирующей условно-патогенной флоры обязательно **количественное исследование**.



XXI век — **время биомаркёров**. Мы получаем всё больше информации о микробах, живущих вместе с нами, и делаем это всё быстрее, буквально **в режиме «реального времени»**. Теперь на первый план выходит **правильность интерпрета-**

ции получаемых сведений. Влагалищное отделяемое — хорошая питательная среда для многих микроорганизмов, но далеко не все из них участвуют в патологическом процессе.

Есть ли смысл в составлении **«поимённого списка»**? Учёные стараются **найти взаимосвязь** тех или иных патологических состояний с многочисленными «-омами» (геномом, микробиомом, протеомом, метаболомом и т.д.). И уже сейчас понятно, что **речь не идёт об обнаружении одного причинного патогена**, уничтожение которого гарантирует выздоровление. Взаимоотношения микроорганизмов и человека чрезвычайно сложны и неоднозначны, а «достичь гармонии» можно, лишь **повлияв на обе стороны**. **SP**

Библиографию см. на с. 126–134.

большие трудности маленьких бактерий

Генитальные микоплазмы: время сменить парадигму



Авторы: Александр Евгеньевич **Гущин**, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы; Сергей Александрович **Дьяконов**, канд. мед. наук; Ольга Анатольевна **Раевская**, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Отсутствующие в Международной классификации болезней диагнозы «микоплазмоз» и «уреаплазмоз», к счастью, всё реже используют в акушерско-гинекологической практике. Однако это не означает, что рутинное тестирование и «лечение анализов» ушли в прошлое. **Единого подхода** к ведению пациенток, у которых обнаружены микроорганизмы относящиеся к классу молликут (Mollicutes), пока **не разработано**. Не существует и единого мнения о том, **кого и когда обследовать** на их наличие. Что же **достоверно** известно о самых мелких бактериях*?

Все **молликуты** — очень маленькие, обычно не превышающие в диаметре 500 нм прокариоты. Их общий признак — отсутствие клеточной стенки, поскольку они не способны синтезировать **протеогликан** — важнейший структурный компонент последней¹. Поэтому эти бактерии «по определению» грамотрицательны (хотя эволюционно они ближе к грамположительным), резистентны к пенициллину и всем β-лактамным препаратам. В медицинской практике наиболее важны представители родов *Mycoplasma* и таксономически близкого к нему *Ureaplasma*, ассоциированные с рядом заболеваний человека.

Номенклатурная история

Не каждому микроорганизму присваивает наименование глава правительства, хоть и бывший, но с **микоплазмами** произошло именно так. Это слово происходит от древнегреческих μυκήс («гриб») и πλασμα («форма»), и термин изначально не имел никакого отношения к ещё не открытым тогда молликутам — в конце XIX века некоторые ботаники и микологи использовали его для описания цитоплазмы растений и грибов после инвазии предполагаемых «грибоподобных»

* *Mycoplasma genitalium* — самый маленький микроорганизм из способных к самостоятельной репликации, к тому же обладающий одним из наименьших геномов (около 580 тыс. пар оснований)².

[Известно как минимум семь видов молликут, тропных к эпителию мочеполовой системы, однако под генитальными микоплазмами обычно подразумевают *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. parvum* и *U. urealyticum*.]

микроорганизмов, а потом — и для самих таинственных инфектов³.

Эти теории не нашли подтверждения, и в 1929 году известный микробиолог (и бывший премьер-министр Польши) Юлиан Игнацы Новак (Julian Ignacy Nowak) «позаимствовал» невостребованное наименование для характеристики возбудителей контактиозной плевропневмонии крупного рогатого скота, впервые культивированных в 1898 году французскими учёными Эдмоном Нокаром (Edmond Nocard) и Эмилем Ру (Emile Roux)⁴. До 1967 года весь класс этих мелких бактерий называли «микоплазмы» или «плевропневмонияподобные организмы», но впоследствии популярность завоевал подчёркивающий отсутствие клеточной стенки термин «молликуты» («мягкокожие»).

Описанная Э. Нокаром и Э. Ру первая молликута оказалась и **первой патогенной микоплазмой**. Однако большинство представителей этого класса — безобидные **комменсалы** человека, животных, насекомых и растений. В 1937 году американские учёные впервые выделили «**человеческую**» **микоплазму** (так и названную — *M. hominis*) из секрета бартолиновой железы.

К настоящему времени описано более 100 видов молликут, многие из которых колонизируют дыхательные пути (в первую очередь *M. pneumoniae*) и другие органы человека. Наибольший же интерес для акушеров-гинекологов представляют микоплазмы, заселяющие **мочеполовую систему**. Известно как минимум **семь видов**, тропных к уроэпителию: *M. spermatophilum*, *M. primatum*, *M. fermentans*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. parvum* и *U. urealyticum*, однако лишь последние четыре обычно называются **генитальными**.

Любопытна выявленная недавно **ассоциация с микоплазмами** такого безусловного патогена урогенитального тракта, как **трихомонада**. До 90% обнаруженных в Европе штаммов *Trichomonas*

vaginalis инфицированы *M. hominis*, при этом молликута заметно влияет на экспрессию генов паразита^{5,6}. Вероятно, эти эффекты взаимны — после «выхода» из протозойной клетки *M. hominis* свойственна **повышенная антибиотикорезистентность**⁷. Установлено, что **высвобождение вирулентных микоплазм** после успешной терапии трихомониаза у беременных может привести к **серьёзным осложнениям гестации**⁸. Предполагают, что существует ещё и третий элемент неблагоприятного симбиоза — *Trichomonasvirus* (TVV), группа РНК-геномных вирусов, относящихся к семейству *Totiviridae*⁹.

В 2014 году американские учёные описали ещё один **виц-кандидат** молликут — «**эксклюзивно**» **ассоциированный с *T. vaginalis* симбионт**, *Candidatus M. girerdii*, обладающий несколькими потенциальными факторами вирулентности. Пока эти микроорганизмы официально не выделены в свою собственную систематическую единицу, а их клиническое значение до конца не установлено^{10,11}.

Впрочем, и роль давно известных генитальных микоплазм в развитии тех или иных заболеваний — предмет не только активного изучения, но и жарких дискуссий. Особое значение эти вопросы приняли в России, где в течение ряда лет все представители этой группы подлежали **обязательной регистрации** наравне с давно известными возбудителями ИППП. Этот **подход уже стал достоянием прошлого**, но он «оставил свой след» и в рутинной практике, и в клинических рекомендациях...

Проблемы парадигмы

Как российские акушеры-гинекологи, урологи, инфекционисты, бактериологи и представители других «заинтересованных» областей науки определяют **парадигму ведения** пациенток при инфицировании мико- или уреоплазмами?

Как и для любого инфекционного заболевания, при её формулировании **нужно установить**:

- причинно-следственную связь микоплазм с заболеваниями и осложнениями;
- рекомендации по диагностике и интерпретации полученных лабораторных результатов;
- показания для лечения;
- подходы к выбору тактики ведения;
- критерии эффективности терапии;
- схемы профилактики.

Существующая парадигма диагностики и лечения пациенток с генитальными микоплазмами представлена в международных и национальных нормативных и методических документах, в частности в **клинических рекомендациях**. Следует отметить, что здесь российская медицина выбрала свой «**особый путь**», несколько отличный от подходов, принятых в экономически развитых странах, и зачастую противоречащий накопленным научным данным...

Лечение инфекционных заболеваний (цервицита у женщин и уретрита у мужчин), вызванных *M. genitalium*, — первый «камень преткновения». К настоящему времени установлено, что эффективность терапии вызванной этим возбудителем инфекции с применением антибиотиков **тетрациклинового ряда** составляет **всего 30–40%**. Это отражено и в профильном европейском руководстве Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путём IUSTI (International union against sexually transmitted infections, IUSTI) 2016 года^{12,13}. Тем не менее российские нормативные документы (клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов, РОДВК, 2016) по-прежнему рекомендуют тетрациклины в качестве препаратов первой линии¹⁴.

Впрочем, **проблема антибиотикорезистентности** никогда не имеет простого решения. Широкое использование однократного приёма азитромицина в дозе 1 г ассоциировано с высокой частотой неудач и распространением лекарственной устойчивости, и пятидневная схема терапии представляется более эффективной¹⁵. Однако в настоящее время по всему миру отмечают рост встречаемости невосприимчивых к терапии макро-



© TalaNova / Shutterstock.com

[Клинические рекомендации рассматривают *M. hominis*, *U. urealyticum* и *U. parvum* как патогенетически и нозологически равнозначные возбудители заболеваний урогенитального тракта в отсутствие абсолютных патогенов, игнорируя возможный «вклад» других представителей микробиоты.]

лидами и фторхинолонами штаммов *M. genitalium*^{16–20}. Вслед за *Neisseria gonorrhoeae*²¹ эта микоплазма может стать ещё одним «суперпатогеном» с множественной лекарственной устойчивостью, для которого характерна передача половым путём²².

Однако **основная проблема** существующей лечебно-диагностической парадигмы, представленной в клинических рекомендациях РОДВК (2016), касающейся генитальных микоплазм, — это объединение **трёх видов** (*M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum*)²³ в одну группу, что предполагает патогенетическую и нозологическую **равнозначность**. Для врача это означает, что выявление перечисленных микроорганизмов автоматически подразумевает «заболевания», что следует из самого названия протокола¹⁴.

Представленные в документе **показания** к назначению терапии при наличии клинических проявлений и жалоб **основаны на допущении**, что в отсутствие истинных патогенов (*Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis* и *M. genitalium*) все наблюдаемые нарушения обусловлены именно данными генитальными микоплазмами. На этом **ложном домысле** строится вся концепция ведения пациентов, игнорирующая

существование **огромного видового разнообразия** микробиоты урогенитального биотопа.

В эту же концепцию включён и такой распространённый в клиничко-лабораторной практике этап, как определение чувствительности микоплазм к антибиотикам при культуральном исследовании²⁴. Однако это может ввести врача в заблуждение — многие клиницисты отмечают расхождения между полученными *in vitro* результатами и отсутствием эффекта от применения антибактериального средства *in vivo*.

Отметим, что принятые в марте 2019 года клинические рекомендации «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» предусматривают в рамках первичного обследования молекулярно-биологическое исследование соскоба из цервикального канала на выявление генетического материала *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Ureaplasma spp.*, *M. hominis*, *M. genitalium* и *T. vaginalis*²⁵. Таким образом, **все без исключения** генитальные микоплазмы вошли в ряд **абсолютных патогенов** — и при их обнаружении редкая пациентка будет включена в программу ВРТ без предварительной антибиотикотерапии «мико-» или «уреаплазма-» независимо от наличия на то объективных оснований.

Доказанное и недоказанное

Коррекция существующей парадигмы весьма актуальна ещё в одном аспекте. Анализ результатов многочисленных клинических исследований, проведённых как за рубежом, так и в нашей стране, показывает, что данных в пользу ассоциации носительства *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* и развития **цервицита или вульвовагинита** нет, при этом уреоплазмы даже не вызывают повышения количества лейкоцитов в мазках^{26,27}. Это воспаление чаще всего связано с хламидиозом и инфицированием *M. genitalium*²⁸.

С другой стороны, есть свидетельства взаимосвязи между присутствием микоплазм и развитием воспалительных процессов в вышележащих отделах урогенитального тракта, а также осложнений беременности²⁹. При этом каждый вид связан со **своей группой патологических состояний**: для *M. hominis* это ВЗОМТ — описаны клинические случаи тубоовариального абсцесса и пиосальпинкса³⁰ — и послеродовая лихорадка, для уреоплазм — преждевременные роды, респираторный дистресс-синдром новорождённых и др. Кроме того, для всех видов генитальных микоплазм характерна выраженная ассоциация с дисбиозами, и в первую очередь с **бактериальным вагинозом (БВ)**³¹.

Именно БВ может служить **необходимым условием** для реализации патогенных свойств микоплазм. В частности, ещё в 1996 году было установлено, что обсеменённость *M. hominis* при БВ может быть выше в 10 тыс. раз³²! Опубликованные в 2019 году результаты российско-бельгийского исследования подтверждают, что максимальная распространённость молликут имеет место при БВ, причём эта ассоциация наиболее выражена для *M. hominis* и наименее — для *Ureaplasma spp.*³³

Более того, для *M. hominis* описан возможный **синергический эффект**

[Присутствие генитальных микоплазм ассоциировано с развитием воспалительных заболеваний органов малого таза и осложнений беременности, при этом каждый вид связан со своей группой нарушений.]

с *Gardnerella vaginalis* — основным БВ-ассоциированным микроорганизмом³¹. Предполагаемая ассоциация носительства генитальных микоплазм с невынашиванием и преждевременными родами сопряжена также и с наличием БВ³⁴. Вероятно, **именно БВ**, а не молликуты — **причина** этих **осложнений** гестации. Влажный дисбиоз создаёт благоприятные условия для размножения *M. hominis* и (в меньшей степени) *Ureaplasma spp.*, поэтому целью лечения должна быть не эрадикация микоплазм, а нормализация микрофлоры³⁵. В свою очередь наличие БВ в анамнезе пациентки повышает вероятность заражения *M. genitalium*³⁶.

Нужно помнить, что все генитальные микоплазмы, за исключением *M. genitalium*, — условно-патогенные представители микробиоты мочеполовой системы человека, и их **поиск (и антибиотикотерапия)** вне оценки общего состояния вагинальной микрофлоры зачастую **нецелесообразен**. С другой стороны, при **эффективном лечении БВ** наблюдают эрадикацию микоплазм, а при персистировании симптомов дисбиоза молликуты сохраняют своё место в биотопе.

В принятом в 2018 году Европейским редакционным советом по составлению гайдлайнов для ИППП (European STI guidelines editorial board) заявлении эксперты подчеркнули, что тестирование и «искоренение» *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* может принести **больше вреда, чем пользы**, особо отметив **рост антибиотикорезистентности** у возбудителей «истинных» ИППП. **Рутинный поиск** этих генитальных микоплазм **признан нецелесообразным** даже при выраженных клинических симптомах воспаления. Так, при наличии вагинального дискомфорта

необходимо начинать обследование с **исключения БВ**, а при его выявлении — назначать **соответствующую терапию**³⁷.

Будем надеяться, что вскоре результаты исследований и выводы европейских специалистов найдут отражение и в российских клинических рекомендациях. Новую клинко-диагностическую парадигму ведения пациенток с генитальными микоплазмами в акушерско-гинекологической практике следует разрабатывать с учётом **нижеследующих положений**.

- *M. hominis*, *U. parvum*, *U. urealyticum* и, конечно, *M. genitalium* **патогенетически неравнозначны**. Первые три (в особенности *M. hominis*) ассоциированы с БВ, а *M. genitalium* — абсолютный патоген и этиологический агент цервицита.
- Связь *M. hominis*, *U. urealyticum* и *U. parvum* с развитием цервицита или вульвовагинита **не доказана**.
- Выявление *M. hominis*, *U. parvum* и *U. urealyticum* без комплексной оценки состояния микрофлоры влагалища **неинформативно**.
- При нормализации вагинального микробиома происходит элиминация/снижение концентрации генитальных микоплазм.



Самые **маленькие бактерии** создают **большие трудности** и исследователям, и практикующим врачам. Молликуты было нелегко обнаружить (когда-то с этой задачей не справился сам Луи Пастер), потом их долго путали с L-формами других микроорганизмов, и даже теперь нет однозначного мнения о клиническом значении тех или иных видов. Дальнейшие работы уточнят роль генитальных микоплазм в развитии акушерско-гинекологических заболеваний, однако одно очевидно уже сейчас — от бездумного «лечения анализов» **нужно уходить!** **SP**

[Выявление *M. hominis*, *U. parvum* и *U. urealyticum* без комплексной оценки микрофлоры влагалища неинформативно; при нормализации микробиома происходит элиминация/снижение их концентрации.]

Библиографию см. на с. 126—134.



единственная в своём роде?

Современные данные о *Gardnerella vaginalis* и её роли в развитии бактериального вагиноза



Авторы: Алеутина Михайловна **Савичева**, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. лабораторией микробиологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики (СПбГПМУ); Анна Александровна **Крысанова**, научный сотрудник той же лаборатории (Санкт-Петербург); Олег Васильевич **Лищук**, StatusPraesens (Москва)

В 1955 году Герман Гарднер (Herman Gardner) и Чарльз Дьюкс (Charles Dukes) обнаружили во влагалищном отделяемом пациенток с вагинитом ранее неизвестную бактерию. Сначала её относили к родам *Haemophilus* или *Corynebacterium* и лишь в 1980 году выделили в **отдельный род** *Gardnerella* с единственным представителем — *Gardnerella vaginalis*. Первооткрыватели сочли вызываемое ею заболевание «классической» инфекцией, передаваемой половым путём, ассоциированной с одним возбудителем, однако последующие работы показали, что всё **гораздо сложнее**. Так началось изучение бактериального вагиноза (БВ) — самого распространённого нарушения влагалищной микробиоты у женщин детородного возраста.

Взгляды на роль гарднереллы в развитии БВ **неоднократно менялись** с течением времени. Уже ранние исследования с использованием культуральных методик указали на **полиэтиологический** характер заболевания с участием разнообразных анаэробных бактерий. Появление технологий молекулярного анализа, в первую очередь секвенирования ДНК, выявило ещё большее количество связанных с БВ микроорганизмов. В сочетании с тем фактом, что *G. vaginalis* обнаружили у сексуально активных здоровых женщин, эти находки заставили **усомниться** в её необходимости для развития болезни.

Недавние работы с использованием тех же молекулярных методик показали, что гарднереллу **рано сплывать со счетов**. Мы собрали самые современные данные об этом интересном микроорганизме и его роли в появлении симптомов патологического состояния.

Бактерии *G. vaginalis* — небольшие (от 0,4 до 1–1,5 мкм в диаметре) неспорообразующие факультативно-анаэробные палочки. У них очень тонкая клеточная стенка, которая не всегда видна при микроскопическом исследовании при окраске по Граму, поэтому бактерию считают грамвариабельной. Помимо половых органов её иногда можно обнаружить в гортани и ЖКТ, а также в крови, моче. Описаны единичные случаи, когда *G. vaginalis* вызывала воспаление лёгких и служила пусковым фактором васкулита сетчатки глаза^{1,2}. Однако это казуистика, а **главным вопросом** остаётся роль гарднереллы в развитии БВ.

В настоящее время точно известно, что это заболевание невоспалительной природы характеризуется **замещением** нормальной влагалищной микрофлоры, состоящей преимущественно из продуцирующих молочную кислоту и перекись водорода лактобацилл, разнообразными условно-патогенными анаэробными микроорганизмами. Помимо *G. vaginalis*, выявляемой у **95–100% пациенток с БВ**, это *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus mulieris*, *Prevotella bivia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, а также представители родов *Eggerthella*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Dialister*, *Bifidobacterium*, *Slackia*, *Arthrobacter*, *Caulobacter*, *Butyrivibrio*, *Clostridiales* и другие³. При БВ видовое разнообразие бактерий превышает нормальное в среднем в 3 раза⁴. Такое изменение микробиологической картины связано с повышением pH и формированием **стойких биоплёнок** на слизистой оболочке влагалища. При этом «дирижёром» процесса, судя по имеющимся данным, выступает именно гарднерелла, в чём ей помогает специфический набор приспособительных механизмов.

Микробный арсенал

Исследования *in vitro* показали, что *G. vaginalis* **значительно вирулентнее** остальных БВ-ассоциированных микроорганизмов. В частности, она легко адгезируется на клетки слизистой оболочки влагалища, формируя более крупные агрегаты и более толстую и стабильную биоплёнку по сравнению с другими бак-

териями — именно это свойство обеспечивает появление ключевых клеток⁵. Кроме того, гарднерелла проявляет **цитотоксичность** в отношении влагалищного эпителия и способность **вытеснять лактобациллы** из защитной слизи. «Здоровая» вагинальная микробиота обладает низким pH, поддерживаемым на уровне менее 4,5. *G. vaginalis*, занимая доминирующие позиции, повышает его, что создаёт благоприятные условия для размножения других условно-патогенных микроорганизмов⁶.

В ходе изучения биологических механизмов этих явлений исследователи обнаружили у *G. vaginalis* проникающие во влагалищный эпителий мембранные везикулы (пузырьки) размером 120–260 нанометров, содержащие набор **факторов вирулентности**⁷.

В их числе наиболее сильное «оружие» бактерии — холестеринзависимый цитоллизин **вагинолизин**, формирующий поры в мембранах эпителиоцитов

[Факторы вирулентности обеспечивают *G. vaginalis* исключительную способность к формированию толстых и плотных биоплёнок на вагинальном эпителии, что играет ключевую роль в развитии вагиноза.]

и вызывающий их разрушение. Этот белок действует только на человеческие клетки, что исключает создание адекватной модели БВ у животных. Другие ингредиенты пузырьков отвечают за повышенную продукцию провоспалительного цитокина интерлейкина-8 (ИЛ-8) и лизис эритроцитов⁷.

Ещё один мощный фактор вирулентности *G. vaginalis* — фермент **сиалигаза**. Эта разновидность гиалуронидазы позволяет бактерии расщеплять муцины защитной слизи и входить в контакт с эпителием. Способствуют этому продукция β-галактозидазы, α-фруктозидазы, α-маннозидазы, липазы и способность гидролизовать гипурат^{8,9}.

Анализ генома также выявил у *G. vaginalis* набор **факторов антибиотикорезистентности**, расщепляющих молекулы препаратов или выводящих их за пределы микробной клетки (ABC-транспортёры множественной

лекарственной устойчивости, пермеазы, блеомицин-гидролаза, аминогликозидфосфотрансфераза и другие). Кроме того, возбудитель продуцирует различные белки (пероксиредоксин, поверхностный белок семейства Rib), позволяющие обходить те или иные механизмы иммунной защиты⁸.

Факторы вирулентности, в первую очередь вагинолизин и сиалидаза, обеспечивают *G. vaginalis* **исключительную способность** к формированию толстых, плотных и стойких биоплёнок на вагинальном эпителии, а этот процесс играет ключевую роль в развитии вагиноза. Кстати, ни одна из остальных известных БВ-ассоциированных бактерий подобными «инженерными талантами» **не обладает**⁶.

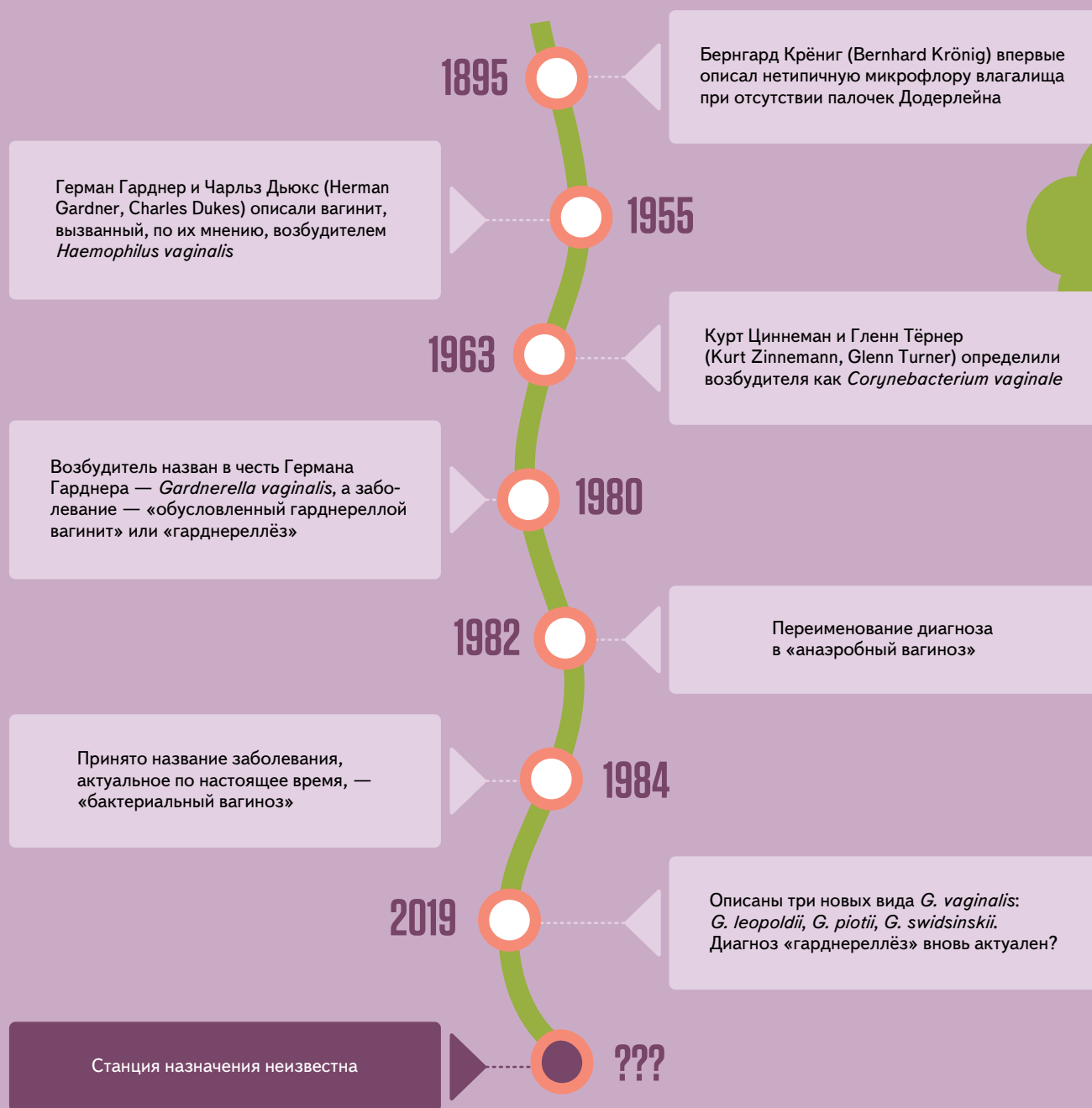
Полимикробные сообщества поддерживают анаэробную среду, обеспечивают благоприятные условия для выживания, размножения и взаимодействия (обмена сигнальными моле-

кулами) микроорганизмов, их защиту от воздействия продуцируемых лактобациллами перекиси водорода и молочной кислоты. Они также служат преградой для атак иммунной системы и противомикробных препаратов. Подтвердить это помогла обработка ассоциаций гарднерелл протеолитическими ферментами (например, протеиназой К), которые **восстанавливали чувствительность** *G. vaginalis* к перечисленным «поражающим факторам»¹⁰.

Помимо слизистой оболочки влагалища схожие биоплёнки можно обнаружить на эпителиальных клетках в моче женщин с БВ и их половых партнёров. Это свидетельствует о возможности **обмена гарднереллами** при незащищённом коитусе. Интересно, что анализы, сданные мужчинами после обнажения головки пениса, оказывались «чистыми» — таким образом, обрезание может оказаться адекватной защитой от передачи инфекта¹¹.

КУДА ДАЛЬШЕ?

В 2019 ГОДУ ОПИСАНЫ НОВЫЕ ВИДЫ ГАРДНЕРЕЛЛ.
ЧТО ЭТО МОЖЕТ ИЗМЕНИТЬ?



SP

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

В рабочем варианте МКБ-11 (класс 16 «Болезни мочеполовой системы») предусмотрен диагноз «бактериальный вагиноз», кодируемый шифром MF3A.

ГАРДНЕРЕЛЛЁЗ

В МКБ-10 нет диагнозов «гарднереллёз» и «бактериальный вагиноз».

ВЫВОД:

В 1984 году было принято актуальное название болезни, вызванной *G. vaginalis*, — **бактериальный вагиноз**, а термин «гарднереллёз» признан нелегитимным. Однако в **2019 году** описаны **три новых вида** этой бактерии. Если будет доказана роль одного или нескольких из них в возникновении заболевания, то, может быть, и его название вновь будет носить имя **Германа Гарднера**.

(скажи мне,
кто твой друг...

Крайне важная для развития полиэтиологического БВ особенность гарднереллы — её способность к **симбиозу** с другими условно-патогенными анаэробами. Как говорилось выше, последние не могут формировать устойчивые сообщества на слизистой оболочке влагалища и вытеснять защитные лактобациллы. Комфортную среду обитания создаёт именно *G. vaginalis*.

Основной «сосед» гарднереллы по биоплёнке — *A. vaginae*, который может занимать до 40% «жизненного пространства», высокоспецифичен для БВ и редко наблюдается в отсутствие *G. vaginalis*. Остальным анаэробам тоже остаётся место (как ни странно, главные «конкуренты» — лактобациллы — не исключение), суммарно они могут формировать до 15% состава полимикробной ассоциации¹². Симбионты не остаются в долгу, содействуя расщеплению защитной слизи, адгезии на эпителии и обеспечению питательными веществами.

Авторы исследования в Руанде (n=120) обнаружили *G. vaginalis* и *A. vaginae*, соответственно, у 82 и 54,1% пациенток с БВ. Вероятность оценки по шкале Ньюджента более 4 баллов была значительно больше при наличии планктонных форм обеих бактерий, чем в их отсутствие (ОШ=4,5; 95% ДИ 2–10,3). Она возросла при сочетании адгезированной гарднереллы и свободного атопобиума (ОШ=75,6; 95% ДИ 13,3–429,5) и была максимальной, когда оба возбудителя формировали биоплёнку (ОШ=119; 95% ДИ 39,9–360,8)¹³.

В свою очередь исследования, проведённые в Санкт-Петербурге (n=318), выявили ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae* у 93 и 83% пациенток с БВ соответственно. И хотя оба микроорганизма с высокой частотой встречались также у женщин с нормальной микрофлорой влагалища (в 52 и 38% наблюдений со-

ответственно), при БВ их концентрация была значительно выше¹⁴.

Кроме того, у пациенток с *G. vaginalis* и *A. vaginae* во влагалищном секрете БВ **рецидивирует чаще**, чем в присутствии только гарднереллы, — до 60% в течение 12 мес после лечения, что может быть связано с резистентностью ассоциированных с БВ бактерий к метронидазолу¹⁵. Было показано также, что сочетание уровней ДНК первой бактерии 10⁹ копий/мл и более и второй — 10⁸ копий/мл и более при молекулярном анализе служит **наилучшим диагностическим критерием** заболевания^{14,16}.

A. vaginae негативно влияет на защитную функцию эпителия, нарушает рост эукариотических клеток, индуцирует апоптоз В-лимфоцитов, ингибирует хемотаксис и предохраняет «соседей» от действия противомикробных препаратов. Эта бактерия предположительно отвечает за **воспалительные реакции** на поздних стадиях патологического состояния, индуцируя локальную продукцию цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α) и β-дефензина^{6,17}.

Другой важный симбионт *G. vaginalis* — *P. bivia*, занимающая нижние слои биоплёнки на стадии её созревания и связанная с повышенным риском **преждевременных родов** и других осложнений беременности. Как показали исследования *in vitro*, протеолитическая активность гарднереллы высвобождает аминокислоты, необходимые превотелле, а она в свою очередь продуцирует аммиак, способствующий росту *G. vaginalis*⁶.

Упомянутыми аминокислотами пользуется и *F. nucleatum*. Этот микроорганизм экспрессирует рецепторы, которые адгезируются со многими другими анаэробами, благодаря чему фузобактерия служит своеобразным посредником при колонизации биоплёнки разными видами на протяжении стадий её формирования³. В определённой степени подобным свойством обладают также *A. vaginae*, *P. bivia* и ещё несколько видов БВ-ассоциированных бактерий¹⁷.

Бактерии рода *Mobiluncus* вносят свой вклад, секретируя пролиновую эндопептидазу (пролидазу), которая расщепляет белки и снабжает другие анаэробы (в первую очередь *G. vaginalis* и *P. bivia*) пригодными для питания пептидами и аминокислотами. Это создаёт дополнительные благоприятные условия для формирования мультивидовой биоплёнки³.

Способствует росту условно-патогенной микробиоты наличие *Trichomonas vaginalis*, которая подавляет колонизацию влагалища лактобациллами, но не БВ-ассоциированными бактериями. В свою очередь *G. vaginalis* и *A. vaginae* усиливают провоспалительный ответ на факторы вирулентности трихомонады¹⁸.

Изучение межвидовых взаимодействий бактерий при БВ далеко от завершения. Однако имеющиеся данные красноречиво свидетельствуют о том, что *G. vaginalis* инициирует образование биоплёнки, формируя **благоприятную среду** для размножения других возбудителей, а присутствие любых дополнительных условно-патогенных анаэробов независимо от их видовой принадлежности способствует росту и укреплению этого коллективного места обитания.

Ассоциация БВ с патогенами не исчерпана бактериями и простейшими — **повышение pH** влагалищной жидкости не только не предотвращает колонизацию кандидами, но и может быть самостоятельным фактором риска инфицирования *Candida glabrata*. Впрочем, все представители этого рода, включая наиболее распространённую *C. albicans*, — носители генов *PHR1* и *PHR2*, обеспечивающих адаптацию к изменению pH, и БВ очень **часто ассоциирован с кандидозным вульвовагинитом**¹⁹.

При лечении такой смешанной инфекции целесообразно использование **комбинированных лекарственных средств**, например препарата для местного применения «Клиндацин Б пролонг», содержащего антимикотик бутоконазол и бактериостатический антибиотик из группы линкозамидов клиндамицин. При ассоциации с **аэробным вагинитом** возможный вариант — «Полижинакс», в состав которого входят антибактериальные соединения неомицин и полимиксин В, а также противогрибковый полиеновый компонент нистатин.

[Важная для развития полиэтиологического БВ особенность гарднереллы — её способность к симбиозу с другими условно-патогенными анаэробами. *G. vaginalis* предоставляет им комфортную среду обитания.]



© Janson George / Shutterstock/FOTODOM

[К настоящему времени выделили как минимум четыре генетических типа (клада, геновара), а возможно, даже вида *Gardnerella vaginalis*, существенно различающиеся по набору факторов вирулентности и, как следствие, цитотоксичности, способности к адгезии и формированию биоплёнок.]

Гарднерелла гарднерелле рознь

Казалось бы, обладая таким внушительным количеством факторов вирулентности и бактерий-союзников, *G. vaginalis* **должна запускать развитие БВ** в подавляющем большинстве случаев. Однако этот микроорганизм присутствует в вагинальной микробиоте многих здоровых женщин, формируя стабильную и чаще всего небольшую её долю. Кроме того, как обнаружил тот же Гарднер с коллегами, инокуляция влагалища чистой культурой гарднереллы редко приводит к появлению симптомов заболевания. В чём же дело?

Первыми шагами к объяснению этого **парадокса** стали культуральные и биохимические исследования, выполненные в конце XX века. Они указали на то, что у единственного известного вида гарднереллы могут быть **разные штаммы**, значимо отличающиеся друг от друга способностью к адгезии и метаболическим профилем (способностью производить галактозидазу, арабинозидазу, липазу и другие ферменты)^{9,20}.

Подтвердить и уточнить эти выводы позволили более современные работы, основанные на молекулярных методах. К настоящему времени выделили как минимум **четыре генетических типа** (клада, геновара), а возможно, даже вида *G. vaginalis*, существенно **различающиеся** по набору факторов вирулентности и, как следствие, цитотоксичности, способ-

ности к адгезии и формированию биоплёнок²¹. Эти экологические и патологические профили хорошо соответствовали штаммам бактерии, полученным из биообразцов женщин с БВ и без него.

Так, например, литовские исследователи, проведя анализ влагалищного секрета 109 пациенток с помощью ПЦР, обнаружили *G. vaginalis* у 87% из тех, кто не страдал БВ. Клады 1 и 2 существенно чаще встречали при оценке по шкале Ньюджента от 7 до 10 баллов (ОШ=4,69; 95% ДИ 1,38–15,88 и ОШ=6,26; 95% ДИ 2,2–17,81 соответственно) в отличие от геноваров 3 и 4 (ОШ=0,88; 95% ДИ 0,26–3,04 и ОШ=1,31; 95% ДИ 0,39–4,41). Секвенирование ДНК выявило гены сиалидазы у 1-го и 2-го биотипов, но не у 4-го (наиболее редкий биотип 3 на этот предмет не изучали)²².

Выполненное исследование показало, что из 304 женщин, обратившихся в лечебные учреждения **(Санкт-Петербурга)** с жалобами на вагинальные выделения, ДНК *G. vaginalis* выявили во влагалище у 210 (69%). При этом гарднереллу обнаружили у 87 пациенток (53%) с **нормальной микрофлорой** (число баллов по Ньюдженту 0–3). Наиболее распространённым был генотип 4 — 58% наблюдений, генотип 3 — только у 4% женщин. Генотипы 1, 2 и 4 выявляли **значительно чаще** и в большей концентрации при числе баллов по Ньюдженту 7–10. Из **210 образцов**, содержащих ДНК *G. vagina-*



От факторов к концепции

На основании накопленного массива информации американские и португальские исследователи предложили наиболее полную и логичную (и уже не первую) версию **концепции патогенеза БВ**, в которой центральное место отводят *G. vaginalis* при участии *P. bivia* и *A. vaginae*⁶.

Накопленные эпидемиологические данные свидетельствуют, что БВ имеет инкубационный период средней продолжительностью в 4 дня. БВ **не относят** к инфекциям, передаваемым половым путём, однако есть связь между возникновением заболевания и наличием большого числа половых партнёров (причём не только мужчин, но и женщин) и их частой сменой, а также с различными способами сексуальных отношений.

Учитывая вышеперечисленное, авторы концепции полагают, что патологический процесс во влагалище запускают высоковирулентные штаммы *G. vaginalis*, которые вытесняют лактобациллы, в больших количествах адгезируются на поверхности вагинального эпителия и иницируют **образование биоплёнки**. Это создаёт благоприятные условия для активного размножения самой гарднереллы и других БВ-ассоциированных микроорганизмов.

Результаты исследований *in vitro* и на животных позволяют предположить, что на этой стадии к *G. vaginalis* присоединяется симбиотическая *P. bivia*, что соответствует **следующей стадии** заболевания (высокие концентрации обоих возбудителей часто регистрируют при БВ). Совместными усилиями эти возбудители стимулируют дальнейший рост биоплёнки и её колонизацию разнообразными анаэробами. Они также индуцируют эксфолиацию эпителия и **производят сиалидазу**, которая разрушает защитную слизь, облегчая адгезию различных микроорганизмов и обеспечивая их источником органического углерода, а также снижая сопротивляемость к восходящим инфекциям женских половых путей. Воспалительной реакции слизистой влагалища при этом не наблюдают.

Истончение слизистого слоя и повреждение эпителия приводят к **резкому**

[Факты позволяют предположить, что у здоровых женщин превалируют штаммы (или виды) гарднерелл с низкой вирулентностью, а за развитие заболевания отвечают высоковирулентные разновидности бактерии.]

lis, 95 (45%) содержали один генотип, 115 (55%) — несколько генотипов. Образцы с **двумя** генотипами и **более** регистрировали гораздо чаще при БВ (79%; 62 из 78), чем у пациенток с нормальной микрофлорой (29%; 25 из 87) ($p=0,000$)²³.

Недавний полногеномный анализ 81 представителя *Cardnerella* путём ДНК-ДНК-гибридизации принёс ещё более фундаментальные плоды. Он указал, что этот род может включать не один, как считалось ранее, а **13 отдельных видов**, пять из которых имеют лишь по одному штамму, и лишь у пяти на данный момент существует более четырёх расшифрованных геномов. Опубликованное в мае 2019 года исследование содержит описание **трёх новых видов**, для которых предложены названия *G. leopoldii*, *G. piovii* и *G. swidsinskii*. Масс-

спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ МС) позволила получить индивидуальные белковые профили, характерные для каждого из них и отличные от *G. vaginalis*. В ходе работы также выяснили, что только разновидности «классической» гарднереллы способны продуцировать β -галактозидазу, то есть **наиболее значимы** в контексте БВ²⁴.

Все эти факты позволяют предположить, что у здоровых женщин превалируют штаммы (или виды) гарднерелл с низкой вирулентностью, а за развитие заболевания отвечают **высоковирулентные** разновидности бактерии. Не исключено, что от генетических особенностей возбудителя также зависит его способность передаваться половым путём. Поиску ответов на эти вопросы посвящён ряд текущих и запланированных работ.

росту адгезии других БВ-ассоциированных бактерий, в первую очередь *A. vaginae*. В итоге формируется зрелая микробная ассоциация, что по времени соответствует развёрнутым клиническим проявлениям заболевания. Присоединившиеся на этом этапе микроорганизмы **усиливают иммунный ответ** и могут вызывать такие симптомы, как зуд и характерные выделения из влагалища, а также повышенный риск осложнений (преждевременных родов, воспалительных заболеваний органов малого таза и других). Они также продуцируют большое количество **биоогенных аминов** — триметиламина, путресцина и кадаверина, которые обладают характерным «рыбным» запахом и помогают поддерживать высокий pH, неблагоприятный для жизнедеятельности лактобацилл.

Авторы подчёркивают, что практически все элементы предложенной концепции нуждаются в дополнительном изучении, однако, по их мнению, описанная модель патогенеза **не зависит** от того, каким способом поставлен диагноз БВ (с помощью критериев Амсея, шкалы Ньюджента или молекулярных методов) и как сами пациентки оценивают наличие и тяжесть проявлений заболевания.

Исследователи пишут, что **особое внимание** следует уделить разработке молекулярных диагностических систем для одновременного выявления *G. vaginalis*, *A. vaginae* и *P. bivia*. Кроме того, в число **первоочередных задач** входит поиск терапевтических воздействий, блокирующих симбиотические взаимодействия этих бактерий, а также клинические испытания, посвящённые целесообразности профилактической эрадикации вышеуказанных патогенов у здоровых женщин.

«Необходимо отметить, что другие БВ-ассоциированные бактерии могут играть **важную роль в патогенезе** заболевания, но остаются менее изученными и не включены в текущую модель. Это должно стать областью активных исследований в будущем», — добавляют авторы концепции.

Изучение этиопатогенеза БВ представит новые возможности для **таргетной антибактериальной терапии** полимикробных дисбиотических состояний, но сейчас ведущая роль в их лечении принадлежит **комбинированным препара-**

Микробные соцсети

Недавняя работа расширила понимание потенциального вклада разных условно-патогенных бактерий в развитие БВ²⁵. Анализ взаимодействия *G. vaginalis* с 15 другими видами анаэробов с использованием двухвидовых моделей показал, что пары микроорганизмов формируют определённые структуры биоплёнок, которые можно отнести как минимум к трём различным морфотипам.

Что любопытно, в отличие от микробных ассоциаций *in vivo*, где *G. vaginalis* занимает главенствующее положение, её доля в большинстве двухвидовых моделей была немного меньше 50% (хотя бактерия сохраняла свои вирулентные качества).

Наиболее склонными к коагрегации с *G. vaginalis in vitro* оказались *A. vaginae*, *Corynebacterium tuscaniense*, *Mobiluncus mulieris*, *P. bivia* и *Streptococcus anginosus*. При этом анализ транскриптомов помог определить, что *Enterococcus faecalis* и *Actinomyces neuii* имеют наибольшее влияние на экспрессию ключевых генов гарднереллы, отвечающих за развитие БВ: *vly*, *sld* (кодируют, соответственно, вагинолизин и сиалидазу) и *HMPREF0424_0821* (предположительно связан с метаболическим обеспечением формирования биоплёнки). Схожий эффект остальных изученных микроорганизмов оказался значительно меньшим, а в некоторых случаях даже обратным.

На основании полученных результатов авторы работы заключили, что не все БВ-ассоциированные бактерии вносят свой вклад в патогенез заболевания путём влияния на вирулентность гарднереллы. Тем не менее исследование стало очередным подтверждением того, что *G. vaginalis* может формировать сложные «социальные сети» со своими соседями по биоплёнке.

[Истончение слизистого слоя и повреждение эпителия приводят к росту адгезии других бактерий, например *A. vaginae*. В итоге формируется зрелая биоплёнка, что по времени соответствует симптомам БВ.]

ратам для местного применения, таким, например, как «Клиндацин Б пролонг» или «Полижинакс».



Ситуация с изучением БВ и роли *G. vaginalis* в его развитии представляет собой **довольно редкий** в медицинской науке прецедент. Неоднократные перемены взглядов, основанные на новых данных, в итоге органично сложились в **единую концепцию**: справедливо и то, что существуют признаки, по которым БВ можно было бы отнести к инфекциям, передаваемым половым путём, и что его природа полиэтиологична, и что гарднерелла служит главным «зачинщиком» патологического процесса.

Оформляющееся понимание того, что под названием *G. vaginalis* скры-

вается целая группа неоднородных по генетическому, метаболическому, а также вирулентному профилю микроорганизмов, даёт **логичный ответ** на вопрос, почему указанную бактерию обнаруживают и у многих здоровых женщин, и в подавляющем большинстве случаев заболевания. Очевидно, что в недалёком будущем простого микробиологического заключения «в образце обнаружена *G. vaginalis*» клиницисту будет явно недостаточно — для него станет важно знать, **какой именно штамм** (или даже вид) гарднереллы присутствует у пациентки и какие возбудители ему сопутствуют. Ведь от этого будет зависеть, назначать ли лечение, и если да, то какое. **SP**

Библиографию см. на с. 126–134.

дисбиоз: однообразие разнообразия

Вагиноз и вагиниты, смешанные и редко встречающиеся



Авторы: Марина Борисовна **Хамошина**, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН; Халид **Haggag**, клинический ординатор той же кафедры; Айлар Ягамурадова **Оразмурадова**, студентка лечебного факультета Медицинского института РУДН (Москва)

Микробиом влагалища — сложная экосистема, на которую влияет множество факторов внутренней и внешней среды (возраст, особенно — сексуального поведения, соматические заболевания, вредные привычки, фаза менструального цикла) и даже генетические особенности, в частности этническая принадлежность женщины¹. Механизмы функционирования микрофлоры, входящей в состав микробиома (влагалища, кишечника и др.) в норме и при его дисбиотических изменениях, исследованы далеко не полностью. Однако в последние десятилетия во всём мире достигнуты несомненные **успехи** в оценке состояния микробиоты влагалища, **диагностике** вагинальных инфекций и **разработке новых подходов** к ведению пациенток.

Принятые в феврале 2019 года российские «**Клинические рекомендации** по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин»² отражают позицию профессиональных сообществ, итоги **новых исследований и обзоров**, посвящённых бактериальному вагинозу (БВ) и распространённым вагинитам. К сожалению, нестандартные клинические ситуации, в том числе **смешанные инфекции**, редко встречающиеся вагиниты и варианты невоспалительных болезней влагалища остались по большей части «за рамками» протокола. Между тем их **нельзя недооценивать**.

Идеальные ситуации с однозначными патогномичными симптомами (белями в первую очередь) и типичными результатами лабораторных исследований, позволяющими точно верифицировать конкретное заболевание, в реальной клинической практике **редки**. Если пациентка предъявляет только лишь жалобы на **дискомфорт в области вульвы и влагалища** либо не предъявляет их вообще — диагностический поиск может быть существенно затруднён. В современных условиях женщины, прежде чем посетить врача, самостоятельно, порой с помощью интернета, «диагностируют» и «лечат» патологические выделения с использованием приобретённых без рецепта препаратов. Доля пациенток

со «смазанной» клинической картиной неуклонно растёт, и специалист всё чаще сталкивается со **смешанными инфекциями и даже сочетанием** нескольких болезней влагалища сразу³.

Вагинальные заболевания

При влагалищных выделениях **микроскопический метод** диагностики чаще всего нацелен на «выбор» между четырьмя наиболее распространёнными виновниками дискомфорта — **БВ, кандидозным вульвовагинитом (КВВ), урогенитальным трихомониазом и аэробным вагинитом (АВ)**.

Реализованное воспаление слизистой оболочки влагалища ассоциировано с такими симптомами, как отёк, зуд, обильные выделения, и наличием в мазках полиморфноядерных нейтрофилов. *Trichomonas vaginalis* и *Candida spp.* — самые распространённые возбудители при воспалительных процессах вульвы и влагалища⁴. Для верификации этих заболеваний используют микроскопию (предпочтительнее **нативного мазка**), культуральный метод исследования и ПЦР. Диагноз КВВ выставляют на основании совокупной оценки клинической картины и лабораторных данных, для трихомониаза при наличии вульвовагинита достаточно обнаружить сами простейшие или их ДНК².

Если возбудители КВВ и трихомониаза хорошо известны, то БВ — «экологическое расстройство» микробиоты влагалища⁵. Этот полимикробный биоплёночный **невоспалительный синдром**⁶ ассоциирован со **снижением** количества **лактобацилл** и резким **повышением** концентрации факультативных и строгих **анаэробов**, в первую очередь видов *Gardnerella* и *Prevotella*, во влагалищной жидкости⁷.

Диагностика БВ основана на комбинации оценки симптомов и результатов лабораторного тестирования, но клиницисты практически единодушны — критерии Амсея и Ньюджента несовершенны, культуральное исследование неспецифично, а качественное определение ДНК гарднерелл (или иных анаэробов) не информативно при обследовании пациенток с синдромом патологических выделений. Согласно клиническим рекомендациям, обязательным методом служит **рН-метрия**². Большим подспорьем в работе медиков стало внедрение технологий **ПЦР в реальном времени**,

обеспечивающих количественную оценку БВ-ассоциированных микроорганизмов (например, тесты «Фемофлор», «Флороценоз»). Однако их широкое применение ограничено тем, что они не включены в программу ОМС.

Диагностика БВ крайне затруднена при наличии смешанной инфекции, в том числе грибковой. БВ часто сочетается с АВ: по итогам тайваньского исследования 2016 года «смешанный» АВ был обусловлен ассоциацией с БВ у 42,9% пациенток⁸.

Бранденбургская микробиота

В мае 2017 года в бранденбургской деревне Гаро под Берлином прошло совещание экспертов по вопросам диагностики и классификации **полимикробных и биоплёночных влагалищных инфекций** (Polymicrobial infections and biofilms in women's health). В нём приняли ак-

тивное участие и российские учёные. Особое внимание специалистов было уделено вопросам диагностики и классификации БВ.

Участники совещания в Гаро заключили, что БВ — не аморфный дисбиоз влагалища, а **группа различных заболеваний**, которые впоследствии получают точное описание с указанием конкретных патогенов, тогда как сейчас в диагностике БВ используют в большей степени описательные критерии. С учётом роли бактерий рода *Gardnerella* в патогенезе БВ одним из «предложений на будущее» стало **возможное возвращение термина «гарднереллёз»**, определяемого теперь как обусловленное гарднереллами полимикробное биоплёночное заболевание⁹.

Но **обязательны ли** гарднереллы для развития БВ? В большинстве исследований секвенирования микробиома при БВ отмечено облигатное присутствие микроорганизмов этого вида, но ряд специалистов придерживаются концепции о возможности существования **«G-негативного» БВ**.

Более того, на совещании в Гаро было отмечено, что результаты исследований секвенирования микробиома и данные по функциональной активности микроорганизмов позволяют выделить помимо *G. vaginalis* **ещё несколько видов гарднерелл**. Микробиологи поддержали это мнение, и за последние два года всё новые и новые обзоры и исследования были сфокусированы на внутривидовых различиях этих коккобацилл^{10–13}.

С начала 2019 года ряды гарднерелл официально пополнили **новые виды** — *G. leopoldii*, *G. piovii* и *G. swidsinskii*¹⁴. Уточнение систематики гарднерелл продолжается, и сейчас исследователи планируют разработать **клинически значимое погразделение** этих коккобацилл на вирулентные (БВ-ассоциированные) и непатогенные¹⁵.

Аэробная проблема

АВ получил своё название в 2002 году, когда группа европейских исследователей под руководством известного бельгийского учёного Гилберта Дондерса (Gilbert Donders) выделила как самостоятельную нозологическую единицу заболевание с преобладанием **аэробной** (часто — **кишечной**) микрофлоры, воспа-

В лабиринте дефиниций

Российские клинические рекомендации 2019 года по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей, содержат следующие **определения** болезней и патологических состояний, на которые надлежит ориентироваться в работе практическому врачу²:

- **Бактериальный вагиноз** — клинический полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены нормальной микробиоты влагалища (виды *Lactobacillus* spp., продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода) на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов, например *Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *G. vaginalis* и др. (N89 Другие невоспалительные заболевания влагалища).
- **Вульвовагинальный кандидоз** — инфекционная болезнь с поражением кожи вульвы и слизистой оболочки влагалища, вызванная заражением грибами рода *Candida*. На наш взгляд, в клинической практике более легитимен термин «кандидозный вульвовагинит» (B.37.3 Кандидоз вульвы и влагалища).
- **Аэробный вагинит** — воспалительное заболевание слизистой оболочки влагалища, возникающее при активации и воздействии на эпителиальные клетки условно-патогенных аэробных микроорганизмов (N76.0 Острый вагинит).
- **Трихомониаз** — инфекционное заболевание мочеполовых органов, вызываемое *Trichomonas vaginalis* и передаваемое половым путём (A59.0 Урогенитальный трихомониаз).

Принятая в России терминология чётко разграничивает «бактериальный вагиноз» (невоспалительное заболевание) и «вагинит» (реализованное воспаление слизистой влагалища); несколько устаревший синоним последнего — «кольпит». Примечательно, что в зарубежной медицинской литературе БВ иногда рассматривают как так называемый «невоспалительный вагинит».

лением и нарушением созревания вагинального эпителия¹⁶.

Верификация АВ основана на сочетании клинических проявлений и результатов лабораторных исследований, в первую очередь на микроскопии. Микроскопические **критерии Донгерса** включают балльную оценку четырёх параметров — количества лейкоцитов и их соотношения с числом эпителиоцитов, содержания токсических лейкоцитов, характера «фоновой» микрофлоры и процентного содержания парабазальных клеток^{16,17}.

Исследователи разрабатывают методы ДНК- и ферментативной диагностики АВ; возможно на практике использование расширенного молекулярно-биологического исследования качественного и количественного состава микрофлоры (в частности, тестов «Фемофлор», «Флороценоз»)¹⁸. Ожидают, что в будущем основанные на высокопроизводительном секвенировании диагностические подходы могут потеснить или даже заменить микроскопический и микробиологический методы¹⁹.

Ничто не препятствует **сосуществованию** АВ и других распространённых вагинальных инфекций, то есть БВ, КВВ и трихомониаза. При смешанной этиологии симптомы и признаки АВ часто могут быть нетипичными^{20,21}. В процессе диагностики вагинита, особенно при беременности, важно не пропустить АВ как изолированное состояние или компонент сочетанной инфекции — ошибки могут привести к неверному выбору лечения и осложнениям²².

Основа терапии смешанных инфекций влагалища — **комбинированные препараты** для местного применения с антибактериальным и антимикотическим эффектом. Хорошим примером эффективных средств служат «Клиндацин Б пролонг» и «Полижинакс». Они позволяют обеспечить высокую локальную концентрацию активных веществ на протяжении достаточного временного интервала, при этом их системное воздействие на микробиоту иных органов и тканей сведено к минимуму²³.

В рекомендациях IUSTI (2018) в качестве средства выбора для терапии неосложнённого АВ и БВ указан клиндамицин в виде вагинального крема. Обусловлено это тем, что он активен в отношении как частых возбудителей АВ



Staphylococcus и *Streptococcus*, так и анаэробов, традиционно выявляемых при БВ. В качестве лучшего лечения неосложнённого кандидоза вульвы и влагалища у женщин эксперты IUSTI рекомендуют азолы (перорально или интравагинально). 3-дневный курс клиндамицина с бупроконазолом («Клиндацин Б пролонг») может быть одним из вариантов эффективной терапии в этих случаях.

В числе приоритетных препаратов для лечения АВ, в том числе при ассоциации с КВВ, можно отметить комбинированные, в том числе сочетание «неомицин + нистатин + полимиксин В» («Полижинакс»). Результативность применения этого антимикробного препарата широкого спектра действия в условиях диагностической неопределённости подтверждена итогами французского исследования PRISM (Polygynax as empiric treatment of Infectious vaginitis: assessment of the efficacy study) 2019 года²⁴.

Определённая роль в терапии АВ принадлежит и **анти-септикам**. Так, по результатам Всероссийского открытого неинтервенционного наблюдательного исследования «ДеФиле», посвящённого оценке эффективности двухэтапной схемы лечения острого вагинита неспецифической и смешанной этиологии у женщин репродуктивного возраста (n=200) с последовательным использованием антисептик-репаративного комплекса и молочной кислоты интравагинально²⁵, такая комбинация обеспечила терапевтический эффект более чем у 90% пациенток.

Редкие гости

Многообразие заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, далеко не исчерпано БВ, КВВ, трихомониазом и АВ. Некоторые **более редкие состояния** пока не нашли себе места в классификациях и не имеют общепризнанных диагностических критериев.

В частности, классификационную проблему составляет **десквамативный воспалительный вагинит (ДВВ)** — хроническое стерильное воспаление, ранее считавшееся манифестацией дерматозов, и в первую очередь красного плоского лишая, на слизистой оболочке влагалища^{26–29}. Сейчас большинство исследователей расценивают ДВВ как **самостоятельную нозологическую единицу**; его патогенез, вероятно, обусловлен аутоиммунными процессами³⁰. Предполагают также роль эктропиона цилиндрического эпителия шейки матки в развитии некоторых эпизодов ДВВ; описан клинический случай, когда излечения удалось добиться только после криохирургического вмешательства на эктоцервиксе³¹.

ДВВ присущи **эритема** стенок влагалища и **обильные выделения** (желтоватые или зеленоватые) в отсутствие возбудителей инфекции и поражений слизистой оболочки вагины; впрочем, возможно наличие ярко-красных пятен и микропапул, напоминающих «клубничную шейку» при трихомониазе, а при тяжёлом течении — и отёк половых губ. Жалобы при этом вагините **неспецифические**, на дискомфорт в области вульвы и влагалища,



[При смешанной этиологии симптомы АВ могут быть нетипичными. В процессе диагностики вагинита, особенно при беременности, важно не пропустить АВ как изолированное состояние или компонент сочетанной инфекции — ошибки могут привести к неверному выбору лечения и осложнениям.]

жжение, а также диспареунию, поэтому даже опытный клиницист может ошибиться в диагнозе. ДВВ страдают женщины как до, так и после менопаузы^{32,33}.

ДВВ — **диагноз исключения**. Он правомочен, если перечисленные выше клинические проявления отмечают при нормальных уровнях эстрогенов и в отсутствие бактериальных, грибковых, вирусных инфекций и трихомониаза³⁴.

При **микроскопическом исследовании** влагалищного отделяемого наблюдают парабазальные клетки, увеличение количества полиморфноядерных лейкоцитов и снижение содержания лактобацилл. ДВВ ассоциирован с повышением уровня вагинального pH — последний нередко **превышает 5,3**. Эти признаки позволяют дифференцировать ДВВ и вульводинию.

Лечить этот **стерильный вагинит** не просто: обычно успех приносит местное применение клиндамицина и глюкокортикоидов, но частота рецидивов достаточно высока, и нередко пациенткам нужна поддерживающая терапия³⁵. У женщин в постменопаузе, как и в ситуации атрофического вагинита, возможно применение гормональной терапии с использованием эстрогенов для обеспечения стойкой ремиссии.

Бели, иногда с **примесью крови**, выраженный **зуд** и явная **крепитация** при введении зеркала во влагалище могут не на шутку испугать гинеколога и его пациентку. Тем не менее эти симптомы могут принадлежать редкому и относительно безобидному состоянию — **эмфизематозному вагиниту (ЭВ)**. Этому сходному с пневматозом кишечника заболеванию присуще наличие многочисленных **воздухоносных кист** в слизистой оболочке влагалища, а иногда — и шейки матки.

ЭВ пока **не классифицирован**; его многочисленные (около 200) эпизоды описывали в медицинской литературе (в том числе в советской) как интересные клинические случаи^{36,37}. Любопытно, что столь нечастая болезнь стала почти такой же терминологической проблемой, как и БВ: для неё было предложено более 20 наименований («кистозная кольпогиперплазия», «кистозный пневматоз влагалища», «эмфизематозный кольпоцервицит/цервикокелпит» и др.)³⁸, хотя название ЭВ было впервые введено немецким врачом Паулем Цвайфелем (Paul Zweifel) ещё в 1877 году³⁹.

[Некоторые учёные предлагают рассматривать ЦВ как недооценённую причину рецидивирующих выделений; его можно принимать во внимание при дифференциальной диагностике, прежде всего с КВВ и БВ.]

Этиопатогенез ЭВ также не установлен: вероятно, эта болезнь — **крайне нетипичная манифестация** инфицирования обычными возбудителями вагинитов, ассоциированная с иммунодефицитными состояниями или беременностью. В его ведении прибегают к **выжигательной тактике** или используют терапию метронидазолом⁴⁰.

Зеркальное отражение?

Характеризуя БВ как **дисбиоз влагалища** с подавлением роста лактобацилл и увеличением содержания анаэробов, следует помнить о существовании **варианта нормальной вагинальной микробиоты**, в котором преобладают не молочнокислые палочки, а **полимикробная смесь** облигатных и факультативных анаэробов⁴¹. Возможно ли «зеркальное отражение» этой ситуации — наличие **дискомфорта и выделений** из половых путей при **доминировании** палочек Додерлейна?

Ряд исследователей отвечают на этот вопрос положительно, и с 1990-х годов в медицинской литературе описывают **соответствующие клинические ситуации**. Для приведённых ниже состояний пока не существует ни общепринятых диагностических критериев, ни места в классификациях — при их выявлении врач может использовать код МКБ-10 N89 «Другие невоспалительные заболевания влагалища».

Какие же проблемы могут вызвать обычно столь «дружелюбные» симбионты влагалища? Так называемый **лактобациллёз**, или **лактобациллярный вагиноз**, ассоциирован с обильными выделениями из половых путей при наличии **экстремально длинных** «цепочек» из палочек Додерлейна. Причины подобной морфологической трансформации лактобацилл не установлены^{42,43}.

Огромное количество лактобацилл в поле зрения при микроскопии вла-

гащного отделяемого наряду с присутствием «голых» ядер и фрагментов эпителиальных клеток, малым количеством лейкоцитов и отсутствием кандид или бактериальных инфектов — характеристика **цитолитического вагиноза (ЦВ)**^{43,44}; в научной литературе также встречается определение «цитолитический вагинит»⁴⁵. Это состояние было впервые описано американскими врачами, отцом и сыном Сибли (Cibley), ещё в 1991 году⁴⁶.

Повреждение эпителия, влагалищный дискомфорт и диспареуния при ЦВ обусловлены **гиперпродукцией молочной кислоты**. В настоящее время некоторые учёные предлагают рассматривать ЦВ как недооценённую причину рецидивирующих выделений^{43,47,48}. Перспективный вариант лечения ЦВ — **оптимизация pH** влагалищной среды с помощью геля «Активерт», содержащего миоинозитол и натуральный полисахарид **арабиногалактан**. Однако не планирующим беременность женщинам нужно учитывать, что этот гель снижает вязкость цервикальной слизи, что увеличивает вероятность зачатия.



Спектр заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, **весьма широк**. При этом **чётких границ** между ними **нет** — они могут перекрываться в случае смешанных инфекций либо неожиданно поражать редко встречающимся — или даже казуистическим — вагинитом. Клинические рекомендации **не отменяют клиническое мышление**, и творческий **подход**, включающий как внимательную оценку жалоб и симптомов, так и использование современных информативных — и правильно выбранных! — методов лабораторной диагностики, по-прежнему необходим в работе акушера-гинеколога. **SP**

Библиографию см. на с. 126—134.

ОСОЗНАННЫЙ ВЫБОР

НОВАЯ ИНИЦИАТИВА ВОЗ ПО СДЕРЖИВАНИЮ РОСТА
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ — Adopt AWaRe*



Более 50% антибиотиков используют нерационально!

Летом **2019** года ВОЗ начала глобальную кампанию, призывающую страны мира начать борьбу с антибиотикорезистентностью. Один из действующих инструментов для оказания помощи в принятии глобальных, региональных и национальных **решений** о том, **когда и какие антибиотики** следует использовать — классификация **AWaRe** (**A**ccess, **W**atch and **R**eserve).



К **2023** году 60% всех потребляемых антибиотиков должны поступать из **Access-группы** с наименьшим риском резистентности.

ОСНОВНЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ВОЗ ПОДРАЗДЕЛЯЕТ НА ТРИ ГРУППЫ***



Access («Доступ»)

Препараты выбора с **наименьшим риском резистентности**, рекомендованные для широкого использования при лечении 25 наиболее распространённых инфекций. Эти антибиотики должны быть **доступны** в любое время, **дёшевы** и гарантированного качества.

- Доксациклин;
- метронидазол;
- ещё 46 антибиотиков.



Watch («Наблюдение»)

Антимикробные средства, редко назначаемые для лечения **небольшого перечня** заболеваний.

- Азитромицин;
- ципрофлоксацин;
- ещё 108 антибиотиков.



REserve («Резерв»)

Антибиотики, которые следует использовать **только в крайнем случае**, когда другие препараты оказались неэффективны.

- Азтреонам;
- тигециклин;
- ещё 20 антибиотиков.

КАРТА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (2015 ГОД)**

55,0



Средний уровень распространённости антибиотикорезистентности, %

ВОЗ предупреждает: в течение следующих 30 лет из-за болезней, вызванных **супербактериями**, в Европе, Северной Америке и Австралии могут погибнуть около **2,4 млн человек**.

ВЫВОД: В отсутствие масштабных инвестиций в разработку новых антимикробных препаратов **оптимизация антибактериальной терапии** — ключевая **мера сдерживания** роста антибиотикорезистентности. И в этом может помочь классификация ВОЗ **AWaRe**. В постантибиотиковую эру наша задача — **сохранить ценные антибиотики** последней линии, чтобы обеспечить возможность лечения и профилактики серьёзных инфекций.

* Adopt aware — «примите во внимание». — URL: <https://adoptaware.org/>.

** По данным Организации экономического сотрудничества и развития. — URL: <http://www.oecd.org/>.

*** The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. World Health Organization. — URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327957>.