

Status Praesens



Contra- version

Для библиографических ссылок

• Свидзинская С., Свидзинский А.В., Савичева А.М. и др. Патогенез бактериального вагиноза: расширяем знания и лечебные возможности // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2023. — №3 (98). — С. 39–46.

КЛЮЧ К РАЗГАДКЕ

Патогенез бактериального вагиноза: расширяем знания
и лечебные возможности



Авторы: Соня (Свидзинская), канд. мед. наук, врач-микробиолог молекулярно-генетической лаборатории Берлинского университета им. Гумбольдта; Александр Владимирович (Свидзинский), проф., директор молекулярно-генетической лаборатории Берлинского университета им. Гумбольдта, проф. кафедры общей гигиены Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Берлин, Германия); Алеwtина Михайловна (Савичева), засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. отделом микробиологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики (ПбГПМУ (Санкт-Петербург)); Александр Евгеньевич (Гущин), канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии (Москва)

Копирайтинг: Ольга Быкова

Частое упоминание бактериального вагиноза (БВ) в различных научных статьях и докладах на медицинских конференциях давно не вызывает удивления у специалистов. Только в международной базе научных публикаций PubMed за последние 5 лет было размещено более 1200 различных материалов. И интерес клиницистов не стихает. Действительно, выявление патологического состояния **практически у каждой третьей пациентки** сексуально активного возраста наводит на мысли о важности проблемы и привлекает пристальное внимание исследователей¹.

Однако новые открытия дают возможность по-новому взглянуть на ситуацию. Так, сегодня БВ можно трактовать **не только как простой дисбиоз** с замещением полезных лактобактерий различными факультативными и облигатными анаэробными бактериями, а уже как **синдром бактериального вагиноза, включающий различные нарушения микробиоты, в частности полимикробную биоплёночную систему**².

Полимикробная биоплёнка объединяет патогенные микроорганизмы в сплочённое сообщество и делает их сильнее и изощрённее в своём патологическом воздействии на женскую репродуктивную систему. Недавно с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence

in situ hybridization, FISH) были также выявлены дисбиотические изменения микробиоты влагалища, не ассоциированные с образованием биоплёнок на эпителиальных клетках, которые представляют собой неравномерно распределённые диффузные скопления или островки бактерий³.

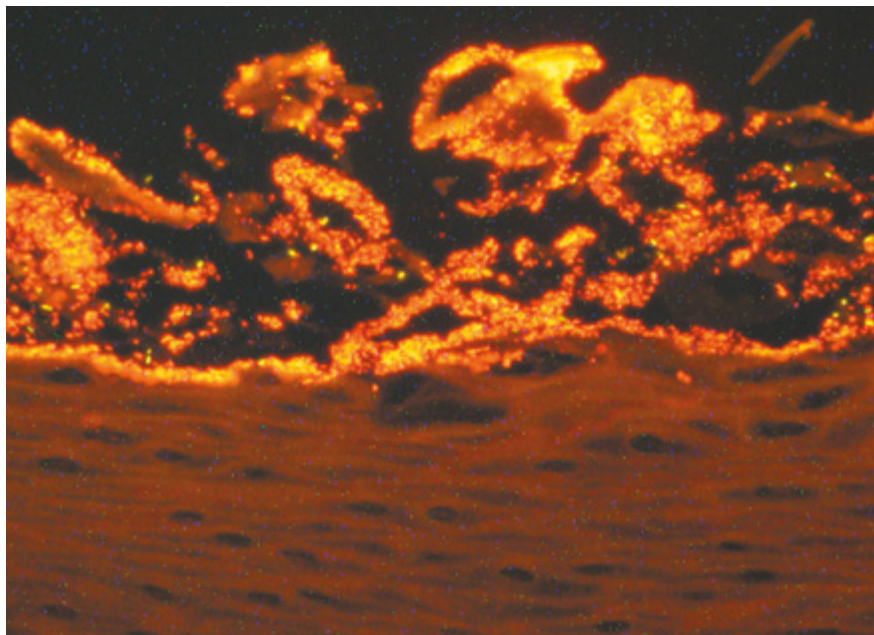


Рис. 1. Непрерывная биоплёнка с преобладанием *Gardnerella* spp. (красно-оранжевая флуоресценция $\times 400\times$) и включениями отдельных бактерий атопобиум (*Fannyhessea*, жёлтая флуоресценция) на вагинальном эпителии пациентки с БВ с образованием ключевых клеток путём десквамации эпителиальных клеток, покрытых биоплёнкой.

[Полимикробная биоплёнка объединяет патогенные микроорганизмы в сплочённое сообщество и делает их сильнее и изощрённее в своём патологическом воздействии на женскую репродуктивную систему.]

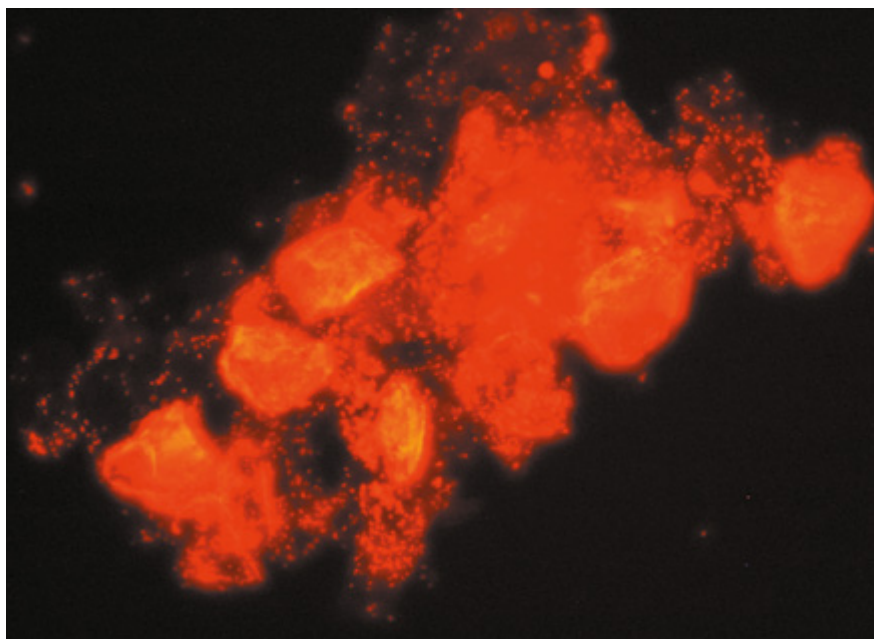


Рис. 2. Биоплёночный вагиноз, ключевые клетки: вагинальные эпителиальные клетки, несущие биоплёнку, *Gardnerella* spp. — зонд Cy5 (красная флуоресценция $\times 400\times$).

Смогут ли медики эффективно бороться с подобными микробными сообществами или мы становимся всё более бессильными перед возбудителями вагинальных инфекций? Попробуем разобраться вместе.

А дисбиоз ли?

Начиная с 1980-х годов БВ рассматривают как дисбиоз, для которого характерно выраженное изменение состава вагинальной микробиоты при отсутствии воспалительной реакции.

В отличие от здоровых женщин, у которых преобладают лактобациллы и отмечают низкое бактериальное разнообразие, для микробного пейзажа БВ характерно снижение доли лактобацилл, выполняющих защитную функцию⁴. При этом у пациенток с БВ обнаруживают **тысячекратное** увеличение количества бактерий с выраженной вариабельностью представителей факультативных и облигатных анаэробов: *Gardnerella* spp., *Atopobium vaginae* (новое название — *Fannyhessea vaginae*), *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* spp., *Peptoniphilus* spp., *Megasphaera* spp., *Mobiluncus* spp. Несмотря на то что факторы, вызывающие дисбиоз влагалища, точно установить пока не удалось и в классическом виде в соответствии с постулатами Коха причинный возбудитель не был обнаружен, всё большее значение придают ключевой патогенетической роли бактерий рода *Gardnerella*.

В 2005 году при исследовании биоптатов вагинального эпителия с помощью FISH впервые удалось доказать, что количество микроорганизмов у пациенток с БВ не только значительно увеличено, но и представлено характерной непрерывной биоплёнкой, непосредственно покрывающей эпителиальные клетки⁵. Она состоит преимущественно из плотно упакованных, расположенных бок о бок гарднерелл и всегда содержит ряд других бактерий. Большую массу биоплёнки (60–90%) составляют *Gardnerella* spp. (рис. 1).

Ещё недавно считали, что род *Gardnerella* представлен единственным видом — *G. vaginalis* (*sensu lato*). Однако впоследствии среди отдельных изолятов *G. vaginalis* обнаружили **выра-**

женные генетические различия, позволившие выделить внутри *G. vaginalis* (s.l.) 13 геномных видов (англ. Genomespecies — сокращённо GSP), получивших соответствующую нумерацию: *Gardnerella* GSP01 — *Gardnerella* GSP13. При этом старое название *Gardnerella vaginalis* (sensu stricto) было оставлено только за одним из них — *Gardnerella* GSP01. Кроме того, ещё три получили собственные названия — *G. piotii*, *G. leopoldii*, *G. swidsinskii*. Остальные девять имеют пока лишь буквенно-цифровое обозначение⁶.

Помимо гарднерелл и *A. vaginae* (новое название — *Fannyhessea vaginae*) в биоплёнке выявлен чрезвычайно широкий спектр разных видов бактерий, «обнаруживших» в этом сообществе оптимальные условия для своего роста и размножения. При этом индивидуальный состав вагинальной биоплёнки сильно варьирует у отдельных пациенток. Согласно последним исследованиям, биоплёнка всегда содержит одновременно несколько видов гарднерелл⁷.

Выявление полимикробной *Gardnerella*-доминирующей биоплёнки у пациенток

с БВ иллюстрирует изменения микробиоты влагалища, ранее трактовавшиеся как дисбиоз, а также объясняет выраженные нарушения эпителиального гомеостаза при БВ — уменьшение вязкости цервикального секрета за счёт выделения муциндеградирующих ферментов, повышение восприимчивости к другим инфекциям из-за разрушения слизистого барьера и локальное снижение иммунного ответа⁴.

Основной патоген

Эпителиальные клетки, попадающие в вагинальную жидкость во время процесса десквамации, у больных с БВ несут с собой сохранённую биоплёнку (рис. 1). В микроскопическом препарате они видны как клетки, буквально окутанные полимикробной плёнкой⁸ (рис. 2).

Ещё в 1955 году Герман Гарднер (Herman Gardner) и Чарльз Дьюкс (Charles Dukes) обнаружили «эпителиальные клетки влагалища, плотно покрытые короткими палочковидными бактериями», у пациенток с жалобами на

вульвовагинальные выделения. В силу того что у здоровых женщин аналогичных клеток выявлено не было, учёные считали их решающим диагностическим признаком бактериальной вагинальной инфекции и назвали «ключевыми клетками» (англ. clue cells)⁹. Однако метод выявления clue cells — окрашивание по Граму — не даёт возможности выполнять таксономическую идентификацию патогенов. Именно по этой причине бактерии, которых увидели исследователи в процессе микроскопии, ошибочно были приняты за единственный патогенный вид *Haemophilus vaginalis* (позже переименован в *G. vaginalis*). Поскольку этот микроорганизм впоследствии выделили более чем у половины здоровых женщин, а при БВ обнаружили большое количество анаэробных бактерий без каких-либо признаков воспаления, в 1982 году произошёл сдвиг парадигмы от бактериальной моноинфекции к БВ¹⁰ (табл. 1).

Исследования методом FISH впервые показали, что бактерии, описанные Гарднером и Дьюксом на вагинальных эпителиальных клетках, не «моно-

Таблица 1. Изменение представлений о патогенезе бактериального вагиноза

Год описания	1955 ⁹	1982 ¹⁰	2005 ⁵	2022 ³
Авторы и методика расследования	Герман Гарднер (Herman Gardner) и Чарльз Дьюкс (Charles Dukes). Окраска по Граму: эпителиальные клетки влагалища, покрытые короткими палочковидными бактериями (ключевые клетки)	Конференция в Кристиансанне. Окраска по Граму: дисбиоз (дисбаланс вагинальной микробиоты неясного происхождения)	Александр Свидзинский (Alexander Swidsinski) и соавт. FISH: полимикробные вагинальные биоплёнки с преобладанием <i>Gardnerella spp.</i>	Александр Свидзинский (Alexander Swidsinski) и соавт. FISH: полимикробные вагинальные биоплёнки с преобладанием <i>Gardnerella spp.</i> (ключевые клетки) в сочетании с другими дисбиотическими нарушениями вагинальной микробиоты (псевдоключевые клетки), которые ещё подробно не охарактеризованы
Патомеханизм	Моноинфекция	Дисбиоз	Полимикробная инфекция	Биоплёночный вагиноз и дисбиозы
Обозначение	Вагинит, вызванный <i>Haemophilus vaginalis</i>	БВ	Биоплёночный вагиноз	Синдром БВ

[В 2005 году при исследовании биоптатов вагинального эпителия с помощью FISH впервые удалось доказать, что количество микроорганизмов у пациенток с БВ не только значительно увеличено, но и представлено характерной непрерывной биоплёнкой, непосредственно покрывающей эпителиальные клетки.]

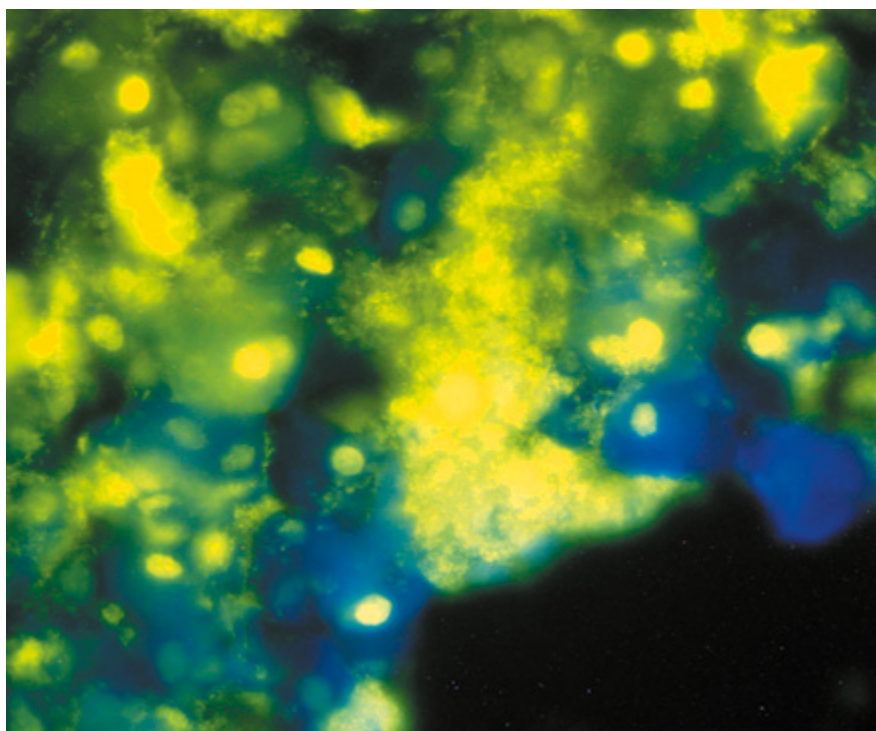


Рис. 3. Дисбиотическое изменение вагинальной микробиоты: псевдоключевые клетки. Островки бактерий без прикрепления к эпителиальным клеткам, зонг *Lactobacillus iners* (уз [жёлтая флуоресценция], контрастное окрашивание [DAPI, x4фф]).

культура». Гарднереллы образуют **каркас полимикробной биоплёнки**, в которую могут быть интегрированы любые представители вагинальной микробиоты. При этом вырабатываемый бактериями в большом количестве **экстрацеллюлярный полимерный матрикс** поддерживает микроорганизмы внутри биоплёнки. Кооперация разных видов придаёт биоплёнке уникальные свойства и защищает её от антимикробных средств¹¹.

Через 50 лет после первичного описания ключевые клетки были идентифицированы как эпителиальные клетки, несущие (а главное, переносящие!) полимикробную *Gardnerella*-доминирующую биоплёнку — основной патогенетический фактор БВ³. Таким образом, с описанием **биоплёночного вагиноза** был завершён очередной сдвиг парадигмы в оценке патогенеза БВ.

[Ранее считали, что род *Gardnerella* представлен единственным видом — *G. vaginalis*. Однако впоследствии среди изолятов обнаружили генетические различия, позволившие выделить 13 геномных видов.]

Возможности FISH

Более того, недавно с помощью FISH определили, что биоплёнка **не охватывает весь спектр проявлений БВ**. Так, были обнаружены дисбиотические изменения микробиоты влагалища, **не ассоциированные с образованием биоплёнок** на эпителиальных клетках. Они представляют собой неравномерно распределённые диффузные скопления или островки бактерий. В этих образцах доминирующими группами бактерий оказались прежде всего *L. iners*, а также энтеробактерии, *Prevotella spp.* или *F. vaginae*³ (рис. 3).

Следует отметить, что такое разграничение в лабораторной рутинной диагностике происходит не часто. Нередко на основании окраски по Граму вместо **псевдоключевых клеток** делают

заключение: «ключевые клетки — бактериальный вагиноз». Частота неправильных заключений составляла от 30 до 60% по результатам исследования 500 проб, полученных в 42 женских консультациях Берлина³.

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что БВ включает в себя как минимум две различные нозологии:

- **биоплёночный вагиноз** с выявлением ключевых клеток в качестве маркера диагностики;
- **дисбиотические изменения микробиоты влагалища** без образования биоплёнок, которые до сих пор подробно не охарактеризованы.

Это даёт основание говорить о **синдроме БВ**^{12,13}.

Биоплёночный вагиноз — ситуация проясняется

Клинически для БВ характерны жалобы на вульвовагинальные выделения без признаков воспаления. Однако помимо локальных нарушений у больных БВ встречаются **серьёзные осложнения**. Так, у пациенток с БВ в 1,53 раза повышен риск ВЗОМТ и в 3,32 раза — риск бесплодия^{14,15}. Во время беременности БВ повышает риск преждевременных родов в 2,16 раза, а поздних абортов — в 6,32 раза¹⁶. Кроме того, БВ способствует инфицированию ИППП, такими как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, а также *Mycoplasma genitalium*, вирусом папилломы человека (ВПЧ) и ВИЧ^{17–19}. Частота неудач терапии **неприемлемо высока**. Более половины получавших адекватное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями страдают от рецидивов в течение года²⁰. Рефрактерность к терапии или рецидивы с не менее чем тремя эпизодами в год ассоциированы со снижением сексуальной активности, проблемами в отношениях, нарушениями психического здоровья более чем у 65% пациенток^{21,22}.

Не подлежит никакому сомнению, что появление полимикробной *Gardnerella*-доминирующей биоплёнки во влагалище у пациенток с БВ карди-

[Ключевые клетки — эпителиоциты влагалища, несущие (а главное, переносящие!) полимикробную Gardnerella-доминирующую биоплёнку — основной патогенетический фактор БВ.]

нально нарушает эпителиальный гомеостаз и тем самым создаёт предпосылки для возникновения различных осложнений.

Для подтверждения связи между выявлением биоплёнки и осложнениями БВ можно опираться на **трёх клинических «китов»:**

- Характерные биоплёнки у пациенток с БВ обнаруживают не только во влагалище, но и в образцах эндометрия, биоптатах маточных труб, абортивном материале, что объясняет повышенную вероятность эндометрита, сальпингита, tuboовариальных абсцессов. У беременных с биоплёночным БВ возрастает риск самопроизвольного аборта, преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов²³.
- Между бактериями полимикробной биоплёнки существуют сложные взаимодействия, которые заключаются в **коагрегации и метаболической кооперации**. Возбудители ИППП также извлекают выгоду из экологического взаимодействия с биоплёнкой БВ⁴. Заражение *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, ВИЧ и ВПЧ у пациенток с БВ примерно в 2 раза выше, чем у женщин без БВ^{17–19}.
- **Образование биоплёнок — универсальная стратегия** резистентности микроорганизмов к различным неблагоприятным внешним воздействиям, в том числе к лекарственным препаратам^{24,25}. Возбудителям в составе таких сообществ присуща повышенная выживаемость в присутствии агрессивных веществ, факторов иммунной защиты и противомикробных средств²⁶. Отсутствие значимого клинического улучшения и частые рецидивы БВ обусловлены недостаточной эффективностью большинства современных терапевтических воздействий в отношении биоплёнок^{26–29}.

Миссия «Трансмиссия»

Известные на сегодняшний день ИППП ассоциированы с заражением одним патогеном. Однако в этиологии БВ имеет место не один возбудитель, а полимикробная биоплёнка в целом. Ключевые клетки, то есть эпителиальные клетки, «несущие» полимикробную биоплёнку, — **идеальный вектор** для её передачи половому партнёру со всеми необходимыми микробными компонентами. Кроме того, они могут быть использованы в качестве диагностического маркера для **отслеживания инфекционных цепочек**. Их можно обнаружить у пациенток с БВ с помощью метода FISH как в пробах отделяемого влагалища, так и в осадке мочи, в котором также содержится большое количество клеток вагинального эпителия.

Трансмиссия полимикробной Gardnerella-доминирующей биоплёнки с помощью эпителиальных клеток была обнаружена при обследовании 72 семейных пар, ожидающих ребёнка. FISH-анализ позволил верифицировать эпителиальные клетки, «несущие» полимикробную биоплёнку, у 17% беременных, а также в образцах мочи их партнёров (11%). Крайне интересно, что при отсутствии биоплёнок в биологическом материале пациенток аналогичный (отрицательный) результат был получен также у их мужей³⁰.

Бактерии, ассоциированные с БВ, выявляют в крайней плоти и дистальном отделе мочеиспускательного канала мужчин, которые могут стать источником инфекции или реинфекции

[К сожалению, методы FISH пока доступны только некоторым научным учреждениям, хотя и здесь многое меняется, и, надеемся, уже скоро определение биоплёночного вагиноза станет рутинным.]

женщин³¹. Эти данные свидетельствуют в пользу **сексуально-трансмиссивного** характера передачи биоплёночного вагиноза в гетеросексуальных парах и подтверждают многолетние эпидемиологические наблюдения, касающиеся развития БВ только у сексуально активных женщин, после смены полового партнёра не применяющих барьерную контрацепцию^{32,33}.

На основании этих данных биоплёночный вагиноз следует рассматривать как ИППП. Следовательно, при биоплёночном вагинозе сексуальные партнёры также должны быть включены в терапевтические мероприятия, а для его профилактики рекомендуется применение барьерной контрацепции.

Диагностический разбор

И ВОЗМОЖНЫЕ ВЫХОДЫ

Клиническая верификация БВ вряд ли вызовет сомнения у опытного специалиста: обильные серо-белые выделения из влагалища с неприятным рыбным запахом, дискомфорт в области вульвы, жжение, зуд, диспареуния и дизурия. Однако следует признать, что течение БВ может быть чрезвычайно **вариативным**, что продиктовано широким спектром сопутствующих бактерий. К тому же у отдельных пациенток симптомы воспринимаются по-разному, примерно 50% не предъявляют никаких жалоб, несмотря на типичные изменения влагалищной микробиоты.

В современных клинических протоколах классические микроскопические методы, такие как исследование «нативных» или окрашенных по Граму препаратов, по-прежнему рекомендованы в качестве **диагностического стандарта**³⁴. Однако они позволяют определять лишь морфотипы бактерий и составлять **ориентировочные** заключения о микробной

Таблица 2. Основные методы диагностики бактериального вагиноза

Диагностика	Критерии	Преимущества	Недостатки	Характеристики
Диагностический стандарт				
Критерии Амселя ³⁵	<ul style="list-style-type: none"> Клинический/микроскопический метод («нативный» препарат): <ul style="list-style-type: none"> — выделения из влагалища; — pH более 4,5; — запах выделений; — ключевые клетки 	<ul style="list-style-type: none"> Диагностика во время гинекологического осмотра 	<ul style="list-style-type: none"> Субъективные критерии. Затратный по времени 	<ul style="list-style-type: none"> По сравнению с критериями Ньюджента чувствительность 37–70%, специфичность 94–99%
Оценка Ньюджента ³⁶	<ul style="list-style-type: none"> Лабораторно-микроскопический метод (окрашивание по Граму): <ul style="list-style-type: none"> — 0–3 — нет признаков БВ; — 4–6 — нет явных признаков БВ; — 7–10 — признаки БВ 	<ul style="list-style-type: none"> Объективные критерии. Балльная оценка 	<ul style="list-style-type: none"> Отсроченная передача результатов. Интерпретация промежуточных результатов (4–6) не ясна, лишь морфотипы и ориентировочные заключения о микробной составляющей вагинального биотопа без учёта ключевых клеток 	<ul style="list-style-type: none"> По сравнению с критериями Амселя чувствительность 89%, специфичность 83%
Критерии Хэя–Айсон ³⁷	<ul style="list-style-type: none"> Лабораторно-микроскопический метод (окрашивание по Граму): <ul style="list-style-type: none"> — 0 — без бактерий; — 1 — нет признаков БВ; — 2 — нет явных признаков БВ; — 3 — признаки БВ; — 4 — исключительно грамположительные кокки 	<ul style="list-style-type: none"> Объективные критерии 	<ul style="list-style-type: none"> Отсроченная передача результатов. Интерпретация промежуточных результатов не ясна, лишь морфотипы и ориентировочные заключения о микробной составляющей вагинального биотопа без учёта ключевых клеток 	<ul style="list-style-type: none"> По сравнению с критериями Амселя чувствительность 98%, специфичность 96%
Критерии А.М. Савичевой ³⁸	<ul style="list-style-type: none"> Микроскопическое исследование с оценкой микробиоценоза влагалища. БВ: соотношение лейкоцитов и клеток эпителия менее 1:1, наличие ключевых клеток, морфотип лактобацилл в меньшинстве или отсутствует, преобладают другие микроорганизмы 	<ul style="list-style-type: none"> Объективные критерии. Определяется клеточный состав: наличие ключевых и псевдоключевых клеток, морфотип лактобацилл, наличие базальных и парабазальных клеток как следствие десквамации эпителия. Возможность оценить локальное воспаление или его отсутствие (отношение лейкоцитов к эпителию) — другие методы этого не дают. Важный параметр — не только наличие лактобацилл, но и их соотношение с другими бактериями (преобладание лактобацилл, лактобациллы в меньшинстве или отсутствуют). Результат выдаётся быстро 	<ul style="list-style-type: none"> Оцениваются морфотипы микроорганизмов, а не их видовой состав 	<ul style="list-style-type: none"> По сравнению с критериями Амселя чувствительность 98%, специфичность 96%

Диагностика	Критерии	Преимущества	Недостатки	Характеристики
Молекулярно-генетические методы				
FISH ³⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Метод флуоресцентной микроскопии, который использует панель различных флуоресцентно меченных 16S рРНК зондов 	<ul style="list-style-type: none"> • Визуализация биоплёнки <i>in situ</i>. • Визуализация дисбиоза <i>in situ</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая стоимость. • Дорогое оборудование. • Не автоматизируемый тест 	<ul style="list-style-type: none"> • По сравнению с критериями Ньюджента чувствительность 84,6%, специфичность 97,6%
Секвенирование ^{40–42}	<ul style="list-style-type: none"> • Секвенирование генов 16S рРНК 	<ul style="list-style-type: none"> • Количественное определение микробиома влагалища 	<ul style="list-style-type: none"> • Очень высокая стоимость. • Дорогое оборудование 	<ul style="list-style-type: none"> • По сравнению с диагностическим стандартом чувствительность 95%
Мультиплексная ПЦР ^{43,44}	<ul style="list-style-type: none"> • Количественный мультиплексный ПЦР-тест для диагностики БВ на основе оценки концентрации ДНК <i>Lactobacillus spp.</i> в соотношении с концентрацией ДНК <i>Gardnerella spp.</i> и <i>A. vaginae</i> и общей бактериальной массой (ОБМ) 	<ul style="list-style-type: none"> • Коммерчески доступные в РФ автоматизированные тесты, валидированные относительно критериев Амсея и баллов по Ньюдженту 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет прямого сравнения между обнаружением биоплёнки с помощью FISH и количественной ПЦР 	<ul style="list-style-type: none"> • По сравнению с диагностическим стандартом чувствительность 91–97%, специфичность 91–95%

[Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что бактериальный вагиноз включает в себя как минимум две различные нозологии: биоплёночный вагиноз и дисбиотические изменения микробиоты влагалища без образования биоплёнок, которые до сих пор подробно не охарактеризованы.]

составляющей вагинального биотопа. Достоверную информацию о таксономии выявляемых возбудителей, наличии биоплёнок или других подтипов дисбиоза эти методы не дают (табл. 2).

Диагностика БВ с помощью критериев Амсея далека от идеала. Микроскопические критерии Ньюджента, Хэя–Айсон, А.М. Савичевой не получили широкого распространения, поскольку пока ещё не так много врачей лабораторной службы владеют этими исследованиями на необходимом уровне. К доступным и часто используемым методам можно отнести **мультиплексную ПЦР**, но и она пока определяет степень дисбиоза без учёта видовой морфологии. Однако именно внедрение в практическую работу FISH, особенно в сочетании с микроскопическими и мо-

лекулярными методами, с введением понятия **биоплёночного вагиноза** смогло бы улучшить диагностику БВ, в том числе рецидивирующих форм, и повысить эффективность терапии этого заболевания.

К сожалению, методы FISH пока доступны только некоторым научным учреждениям, хотя и здесь многое меняется, и, надеемся, уже скоро определение биоплёночного вагиноза станет рутинным.

Между прошлым и будущим

В настоящее время **схемы терапии**, принятые в РФ и за рубежом, основаны на прежних представлениях о патогенезе БВ как о простом дисбиозе и на

доступных методах диагностики, поэтому практически **идентичны**^{34,45}. Они включают производные нитроимидазола и клиндамицин.

В отечественном протоколе «Бактериальный вагиноз», опубликованном в рубрикаторе Минздрава РФ в 2022 году, после антибактериальных средств с целью профилактики рецидивов рекомендованы антисептики и влагалищные пробиотические препараты.

В связи с тем, что одной из причин недостаточной эффективности лечения БВ выступают биоплёнки, огромный интерес представляют средства, которые могут препятствовать их формированию, а также разрушать эти образования. Многообещающие результаты показали исследования **искусственно синтезированных эндолизиннов**⁴⁶. Эти ферменты

За двумя зайцами

Лечение БВ — непростая задача для клиницистов, особенно если **заболевание рецидивирует**. Важно не только повлиять на причину патологического состояния, но и предотвратить его повторные эпизоды. С этой целью применяют **двухэтапную схему** лечения: назначение антибактериальных препаратов с последующим применением пробиотиков.

Серьёзным препятствием для антибиотиков служит **оболочка биоплёнки** — она замедляет или препятствует проникновению веществ, оптимизированных для борьбы с планктонными формами микроорганизмов, в толщу многоклеточного макрообразования. На фоне **растущей антибиотикорезистентности** особую роль в лечении дисбиотических процессов влагалища отводят применению альтернативных групп лекарственных средств, в частности антисептиков, активных в **отношении широкого спектра возбудителей** (аэробных и анаэробных микроорганизмов, грибов).

Один из них — деквалиния хлорид (в РФ зарегистрирован под торговым наименованием «Флуомизин») — обладает высокой антимикробной активностью практически против всех вагинальных патогенов⁴⁸. Он ингибирует рост *G. vaginalis*, активен в отношении *A. vaginae* и *Candida albicans*, **эффективен в разрушении биоплёнок**. Деквалиния хлорид связывается с цитоплазматической мембраной и проникает путём диффузии внутрь патогенов, вызывая их гибель и, как следствие, отсоединение от структуры биоплёнки. Сканирующая электронная микроскопия подтвердила разрушение «архитектуры» последней⁴⁹. Благодаря разнообразию механизмов антибактериального действия (нарушение проницаемости клеточной стенки и инактивация ферментов) деквалиния хлорид не вызывает появления устойчивых штаммов бактерий⁴⁹.

По результатам недавнего испанского исследования реальной клинической практики, включающего 573 пациентки с БВ, деквалиния хлорид устранил симптомы вагинального дискомфорта у **84,8% женщин**. Этот результат особенно значим, поскольку приблизительно у 20% участниц клинические проявления были обусловлены не только БВ, но и сопутствующим кандидозным вульвовагинитом. При этом антисептический препарат отличался **хорошей переносимостью**⁵⁰.

Использование пробиотиков при БВ связано со значимым увеличением количества выздоровлений, а также с уменьшением частоты рецидивов. Так, в клинических исследованиях по применению препарата «Гинофлор Э» на втором этапе терапии БВ доказано, что он повышает эффективность лечения вагинальных инфекций в 1,5–2 раза^{51,52}. *L. acidophilus* способны противодействовать адгезии вагинального эпителия условно-патогенными бактериями и даже вытеснять их со слизистой оболочки. При этом ацидофильные лактобациллы обладают ингибирующей активностью в отношении роста *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Входящий в состав местного препарата «Гинофлор Э» штамм *L. acidophilus* KS400⁵³ способствует выработке **достаточного количества молочной кислоты** и перекиси водорода. Ещё одна особенность штамма KS400 — выделение бактериоцина (специфического вещества белковой природы), который подавляет рост *G. vaginalis*, *Streptococcus agalactiae* и *Pseudomonas aeruginosa*⁵⁴.

Второй компонент средства — эстриол в ультранизкой дозе 30 мкг — стимулирует пролиферацию и созревание клеток вагинального эпителия, что способствует колонизации влагалища собственными лактобациллами⁵³. У пациенток с отягощённым гинекологическим анамнезом (в частности, с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями) пролонгированная схема приёма препарата, содержащего комбинацию лактобактерий с эстриолом, обеспечивает **долгосрочный результат** поддержания нормальной микробиоты.

были созданы на основе существующих пептидогликангидролаз, которые вырабатывают бактерии, инфицированные фагами.

Учёным удалось создать соединения, которые чувствительны к *Gardnerella spp.*, нарушают целостность именно их мембран и не оказывают влияния на другие микроорганизмы, в том числе **не разрушают эндогенные лактобактерии**. Теоретически эндолизины с высокой литической активностью могут быть разработаны в отношении любого микроорганизма, участвующего в синдроме бактериального вагиноза, а не только в биоплёнках.

Оценить **клиническую эффективность** генно-инженерных пептидогликангидролаз — задача будущих исследований. По некоторым, но пока недостаточным данным, противобиоплёночными свойствами обладают борная кислота и её комбинация с этилендиаминтетрауксусной кислотой (TOL-436), астеридер натрия, некоторые антисептики и даже эфирное масло тимьяна головчатого⁴⁷. Однако какие именно средства войдут в новые схемы лечения и клинические протоколы, учитывающие **современные представления о патогенезе БВ**, покажет время.



Несмотря на значительный прогресс в изучении **синдрома БВ**, в частности биоплёночного вагиноза, до сих пор не разработано единой стратегии, гарантирующей **долгосрочный успех** терапии. Увеличение продолжительности приёма лекарственных препаратов, комбинированная пероральная и вагинальная антибактериальная терапия, дополнительное использование пробиотиков, восстановление кишечной микробиоты способствуют временному устранению симптоматики, но не решают главной клинической задачи — **избавить пациентку от риска рецидива**. Возможно, одним из шагов к успеху станет новое понимание сути болезни и её важных особенностей — **мультикомпонентности** и прочных межвидовых ассоциаций микроорганизмов. **SP**

Библиографию см. на с. 80–86.

SMART-ПАМЯТКИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОК УПРОЩАЮТ ЖИЗНЬ ВСЕМ!

1

МЕНЯ
ПОСТОЯННО
ТОШНИТ, ЭТО
НОРМАЛЬНО?

А ПРАВДА,
ЧТО НЕЛЬЗЯ
СТРИЧЬСЯ?

ОЙ, ЭТО ТАК
ГЛУПО...

**ДОКТОР, Я БЕРЕМЕННА,
И У МЕНЯ МИЛЛИОН
ВОПРОСОВ!**

2

ГЛУПЫХ
ВОПРОСОВ
НЕ БЫВАЕТ!

**SMART-ПАМЯТКИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОК –
ЭКСПЕРТНЫЙ ИСТОЧНИК
ИНФОРМАЦИИ, КОТОРЫЙ
ВСЕГДА С ВАМИ!**

- ★ ДОСТУП 24/7 ПО QR-КОДУ
- ★ НЕ ТРЕБУЕТСЯ УСТАНОВКИ
ПРИЛОЖЕНИЯ
- ★ ТОЛЬКО ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
МЕДИЦИНА

3

SMART-ПАМЯТКИ – ОБЩЕРОССИЙСКИЙ
ПРОСВЕТИТЕЛЬСКИЙ ПРОЕКТ MARC,
НАЦЕЛЕННЫЙ НА ИНФОРМИРОВАНИЕ
ПАЦИЕНТОК И ЭКОНОМИЮ
ВРЕМЕНИ ВРАЧА НА ПРИЁМЕ.
14 ТЕМ УЖЕ ДОСТУПНЫ В ПРИЛОЖЕНИИ
SPNAVIGATOR (РАЗДЕЛ «БАЗА ЗНАНИЙ»).



ИЩИТЕ В APPSTORE, GOOGLEPLAY
И APPGALLERY.

4



**ТОКСИКОЗ
БЕРЕМЕННЫХ**



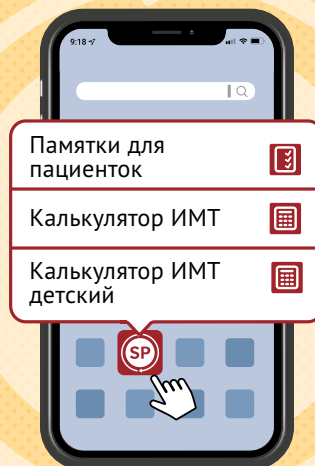
**ПИТАНИЕ
БЕРЕМЕННЫХ**

КАК ЭТО РАБОТАЕТ?

Чтобы предоставить пациентке
возможность самостоятельно
изучить материал по нужному
вопросу, необходимо следующее.

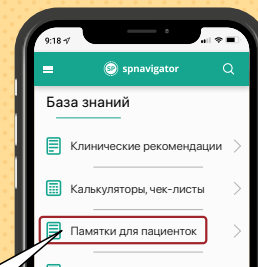
ПЕРЕХОД В ОДНО КАСАНИЕ!

- ★ **Откройте или установите** приложение SPNavigator.
- ★ **Удерживая иконку** приложения, через меню быстрого доступа войдите в раздел «Памятки для пациенток».



ПЕРЕХОД ИЗ ПРИЛОЖЕНИЯ

- ★ **Используя меню** внизу экрана, перейдите в раздел «База знаний».
- ★ **Выберите пункт** «Памятки для пациенток».



ПОКАЖИТЕ ПАЦИЕНТКЕ QR-КОД НУЖНОЙ ПАМЯТКИ

Чтобы считать QR-код и получить информацию, ей не нужно
устанавливать приложение: памятка откроется автоматически.



spnavigator
Мобильное приложение

Литература и источники

«Ключ к разгадке» Свидзинская С., Свидзинский А.В., Савичева А.М., Гушин А.Е.

1. Peebles K., Velloza J., Balkus J.E. et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis // *Sex. Transm. Dis.* 2019. Vol. 46. №5. P. 304–311. [PMID: 30624309]
2. Swidsinski S., Moll W.M., Swidsinski A. Bacterial vaginosis — vaginal polymicrobial biofilms and dysbiosis // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2023. Vol. 120. №20. P. 347–354. [PMID: 37097068]
3. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Clue cells and pseudo clue cells in different morphotypes of bacterial vaginosis // *Front. Cel. Infect. Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 905739. [PMID: 35719334]
4. Rosca A.S., Castro J., Sousa L.G.V. et al. *Gardnerella* and vaginal health: the truth is out there // *FEMS Microbiol. Rev.* 2020. Vol. 44. №1. P. 73–105. [PMID: 31697363]
5. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. №5. P. 1013–1020. [PMID: 16260520]
6. Vanechoutte M., Guschin A., Van Simaey L. et al. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piovii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella* // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2019. Vol. 69. №3. P. 679–687. [PMID: 30648938]
7. Hill J.E., Albert A.Y.K. Resolution and cooccurrence patterns of *Gardnerella leopoldii*, *G. swidsinskii*, *G. piovii*, and *G. vaginalis* within the vaginal microbiome / VOGUE research group // *Infect. Immun.* 2019. Vol. 87. №12. [PMID: 31527125]
8. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Mendling W. et al. Infection through structured polymicrobial *Gardnerella* biofilms (StPM-GB) // *Histol. Histopathol.* 2014. Vol. 29. №5. P. 567–587. [PMID: 24327088]
9. Gardner H.L., Dukes C.D. Haemophilus vaginalis vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1955. Vol. 69. №5. P. 962–976. [PMID: 14361525]
10. Csángó P.A. First international conference on vaginosis: nonspecific vaginitis Kristiansand, Norway, April 16–17, 1982 // *Scand. J. Infect. Dis.* 1982. Vol. 14. №40. P. 1–126.
11. Luo A., Wang F., Sun D. et al. Formation, development, and cross-species interactions in biofilms // *Front. Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 757327. [PMID: 35058893]
12. Cerca N., Vanechoutte M., Guschin A. Polymicrobial infections and biofilms in women's health: Gahro expert group meeting report // *Res. Microbiol.* 2017. Vol. 168. №9–10. P. 902–904. [PMID: 28716397]
13. Lamont R.F., van den Munckhof E.H., Luef B.M. et al. Recent advances in cultivation-independent molecular-based techniques for the characterization of vaginal eubiosis and dysbiosis // *Fac. Rev.* 2020. Vol. 9. P. 21. [PMID: 33659953]
14. Turpin R., Tuddenham S., He X. et al. Bacterial vaginosis and behavioral factors associated with incident pelvic inflammatory disease in the longitudinal study of vaginal flora // *J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 224. P. 137–144. [PMID: 34396403]
15. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 1809–1815. [PMID: 23543384]
16. Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007. Vol. 21. P. 375–390. [PMID: 17241817]
17. Brotman R.M., Klebanoff M.A., Nansel T.R. et al. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection // *J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 202. P. 1907–1915. [PMID: 21067371]
18. Lokken E.M., Balkus J.E., Kiarie J. et al. Association of recent bacterial vaginosis with acquisition of mycoplasma genitalium // *Am. J. Epidemiol.* 2017. Vol. 186. P. 194–201. [PMID: 28472255]
19. Atashili J., Poole C., Ndumbe P.M. et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: A meta-analysis of published studies // *AIDS.* 2008. Vol. 22. P. 1493–1501. [PMID: 18614873]
20. Unemo M., Bradshaw C.S., Hocking J.S. et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead // *Lancet Infect. Dis.* 2017. Vol. 17. №8. P. e235–e279. [PMID: 28701272]
21. Bilardi J.E., Walker S., Temple-Smith M. et al. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. P. e74378. [PMID: 24040236]
22. Brusselmans J., De Sutter A., Devleeschauwer B. et al. Scoping review of the association between bacterial vaginosis and emotional, sexual and social health // *BMC Womens Health.* 2023. Vol. 23. №1. P. 168. [PMID: 37029382]
23. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. №1. P. e53997. [PMID: 23320114]
24. Uruén C., Chopó-Escuin G., Tommasen J. et al. Biofilms as promoters of bacterial antibiotic resistance and tolerance // *Antibiotics (Basel).* 2020. Vol. 10. №1. P. 3. [PMID: 33374551]
25. Ciofu O., Moser C., Jensen P.O., Høiby N. Tolerance and resistance of microbial biofilms // *Nat. Rev. Microbiol.* 2022. Vol. 20. №10. P. 621–635. [PMID: 35115704]
26. Muzny C.A., Schwabke J.R. Biofilms: An underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections // *Clin. Infect. Dis.* 2015. Vol. 61. №4. P. 601–606. [PMID: 25935553]
27. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 198. №1. P. 97. [PMID: 18005928]
28. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V. et al. Response of *Gardnerella vaginalis* biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2011. Vol. 61. P. 41–46. [PMID: 20955467]
29. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: A preliminary report // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 291. №3. P. 605–609. [PMID: 25245669]
30. Swidsinski A., Doerffel Y., Loening-Baucke V. et al. *Gardnerella* biofilm involves females and males and is transmitted sexually // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010. Vol. 70. P. 256–263. [PMID: 21051845]
31. Zozaya M., Ferris M.J., Siren J.D. et al. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis // *Microbiome.* 2016. Vol. 4. P. 16. [PMID: 27090518]
32. Schwabke J.R., Desmond R. Risk factors for bacterial vaginosis in women at high risk for sexually transmitted diseases // *Sex. Transm. Dis.* 2005. Vol. 32. №11. P. 654–658. [PMID: 16254538]
33. Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S. et al. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 47. №11. P. 1426–1435. [PMID: 18947329]
34. Бактериальный вагиноз: Клинические рекомендации / Минздрав РФ. М., 2022. 26 с. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/206_2.
35. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // *Am. J. Med.* 1983. Vol. 74. P. 14–22. [PMID: 6600371]
36. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation // *J. Clin. Microbiol.* 1991. Vol. 29. №2. P. 297–301. [PMID: 1706728]
37. Ison C.A., Hay P.E. Validation of a simplified grading of gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics // *Sex. Transm. Infect.* 2002. Vol. 78. №6. P. 413–415. [PMID: 12473800]
38. Савичева А.М. Современные представления о лабораторной диагностике репродуктивно значимых инфекций у женщин репродуктивного возраста: Мнение эксперта // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022. №3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-laboratornoy-diagnostike-reproduktivno-znachimyh-infektsiy-u-zhenschin-reproduktivnogo-vozrasta-mnenie>.
39. Machado A., Castro J., Cereija T. et al. Diagnosis of bacterial vaginosis by a new multiplex peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization method // *PeerJ.* 2015. Vol. 3. P. e780. [PMID: 25737820]
40. Sha B.E., Chen H.Y., Wang Q.J. et al. Utility of Amsel criteria, Nugent score, and quantitative PCR for *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, and *Lactobacillus spp.* for diagnosis of bacterial vaginosis in human immunodeficiency virus-infected women // *J. Clin. Microbiol.* 2005. Vol. 43. №9. P. 4607–4612. [PMID: 16145114]
41. Shipitsyna E., Roos A., Dăţcu R. et al. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age — sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. №4. P. e60670. [PMID: 23585843]
42. McKinnon L.R., Achilles S.L., Bradshaw C.S. et al. The evolving facets of bacterial vaginosis: implications for HIV transmission // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2019. Vol. 35. №3. P. 219–228. [PMID: 30638028]
43. Rumyantseva T., Shipitsyna E., Guschin A. et al. Evaluation and subsequent optimizations of the quantitative AmpliSens Florocenosis/Bacterial vaginosis-FRT multiplex real-time PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis // *APMIS.* 2016. Vol. 124. №12. P. 1099–1108. [PMID: 27714844]
44. Van den Munckhof E.H.A., van Sitter R.L., Boers K.E. et al. Comparison of Amsel criteria, Nugent score, culture and two CE-IVD marked quantitative real-time PCR with microbiota analysis for the diagnosis of bacterial vaginosis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019. Vol. 38. №5. P. 959–966. [PMID: 30903536]
45. Sexually transmitted infections treatment guidelines // Centers for disease control and prevention. 2021. 193 p. — URL: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf>.
46. Landlinger C., Tisakova L., Oberbauer V. et al. Engineered phase endolysin eliminates *Gardnerella* biofilm without damaging beneficial bacteria in bacterial vaginosis ex vivo // *Pathogens.* 2021. Vol. 10. №1. P. 54. [PMID: 33435575]
47. Mitchell C.M., Abbe C.R. Bacterial vaginosis: A review of approaches to treatment and prevention // *Front. Reprod. Health.* 2023. Vol. 5. P. 1100029. [PMID: 37325243]
48. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Флуомизин». ГРЛС, 2022. — URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=19f727a0-cda0-4f76-8df1-f4496319a94.
49. Gaspar C., Rolo J., Cerca N. et al. Dequalinium chloride effectively disrupts bacterial vaginosis (BV) *Gardnerella spp.* Biofilms // *Pathogens.* 2021. Vol. 10. №3. P. 261. [PMID: 33668706]
50. Antoni Vives J., Cancelo M.J., Losada M.Á., Doménech A. Dequalinium chloride use in adult Spanish women with bacterial vaginosis: An observational study // *J. Obstet. Gynaecol.* 2022. Vol. 42. №1. P. 103–109. [PMID: 33629634]
51. Савичева А.М., Шалено К.В., Назарова В.В., Менухова Ю.Н. Сравнительное контролируемое рандомизированное исследование оценки эффективности двухэтапного лечения бактериального вагиноза // Гинекология. 2013. Т. 15. №5. С. 12–15.
52. Малова И.О., Афанасьева И.Г. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? // Медицинский совет. 2019. №7. С. 93–103.
53. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Гинофлор Э». ГРЛС, 2021. — URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0b063917-7f3e-479c-997e-757785d75e38.
54. Gaspar C., Donders G.G., Palmeira-de-Oliveira R. et al. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400 // *Amb. Express.* 2018. Vol. 8. №1. P. 1–8. [PMID: 30264211]