

Status Praesens

Для библиографических ссылок

• Свидзинский А., Свидзинская С. Диагностика и лечение биоплёночного бактериального вагиноза и коинфекции мужчин // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2025. — №2 (119). — с. 17–24.

next
{ ПРО }
СВЕТ }

как сговорились!

Диагностика и лечение биоплёночного бактериального вагиноза и коинфекции мужчин



Авторы: Александр **Свидзинский**, главный врач гастроэнтерологической амбулатории, руководитель молекулярно-генетической лаборатории Берлинского университета им. Гумбольдта; Соня **Свидзинская**, канд. мед. наук, врач-микробиолог молекулярно-генетической лаборатории того же университета (Берлин, Германия)

Соавторы: Маргарита Витальевна **Семёнова** (Ижевск); Лариса Сергеевна **Фаткуллина** (Казань); Инна Анатольевна **Аполихина**, Михаил Александрович **Гомберг**, Эмма Петровна **Грибова**, Александр Евгеньевич **Гущин**, Теа Амирановна **Джиблагзе**, Юлия Эдуардовна **Доброхотова**, Владимир Михайлович **Зув**, Дмитрий Глебович **Ким**, Екатерина Анатольевна **Костина**, Светлана Андреевна **Никулина**, Надежда Владимировна **Свидзинская**, Лиана Александровна **Тарнаева**, Александр Леонидович **Тихомиров**, Наталья Сяитовна **Трифонова**, Надежда Ивановна **Чернова**, Наталья Владимировна **Шукова** (Москва); Алексей Алексеевич **Хрянин** (Новосибирск); Алевтина Михайловна **Савичева**, Ксения Васильевна **Сторожева**, Наталья Игоревна **Тапильская** (Санкт-Петербург)

Печатается в авторской редакции

Юриспруденция и медицина часто пересекаются, причём не только при использовании латыни. Как закон, так и медицина **защищает жизнь человека** и противостоит индивидуальным и организованным недругам. Если в преступлении, заранее договорившись, участвовало несколько лиц, то его признают совершённым группой **по предварительному сговору**. Следствию важно выявить конкретных организаторов, а не только исполнителей.

Как же оценить отдельные роли участников и отделить от лиц, случайно оказавшихся на месте преступления? Современная криминалистика использует записи видеонаблюдения и прослушивания, электронные базы передвижения людей, денег, сообщений. Установление конкретных взаимодействий, обусловивших преступление, проливает свет на детали, позволяя раскрыть самые запутанные случаи. Если в криминалистике преступник-одиночка давно отошёл на задний план, а основная масса серьёзных преступлений совершается совместно и расследуется комплексно, то в медицине пока нет такого понятия, как организованная преступность — **групповая, то есть полимикробная этиология**.

Зачастую инфекцию отождествляют с одним возбудителем, а все известные воспалительные заболевания связывают с **моноинфекцией**. Полимикробный патогенез современная медицина не рассматривает. Однако для клинициста многие состояния (колит, аппендицит, дивертикулит, отит, вагиноз, дисбиоз и многие другие «иты» и «озы») — *terga incognita*, о которой известно только, что **возбудителей много**, но определённого злоумышленника выявить не удаётся.

Современные методы клинической лабораторной диагностики — бактериологический посев, масс-спектрометрия, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и секвенирование — направлены на идентификацию микроорганизмов в исследуемом материале¹⁻⁴. С их помощью можно определить полный список всех присутствующих в материале агентов, но конкретные их взаимодействия друг с другом и организмом хозяина остаются

за рамками анализа. Неумение выявить взаимосвязи не позволяет **адекватно диагностировать, лечить и предотвращать** полимикробные процессы.

Особенно остро с проблемой сталкиваются акушеры-гинекологи. Хотя практически все влагалищные моноинфекции известны и против каждой есть эффективные препараты, надёжного излечения вагинозов и многих вагинитов не происходит. Если в основе заболевания лежат полимикробные сообщества, изолированное действие на отдельную бактерию различными антибактериальными средствами не принесёт должного эффекта — **высока вероятность рецидива**.

Виды, составляющие полимикробные сообщества, по отдельности могут быть безобидными. Однако, взаимодействуя и выступая единым фронтом, они противодействуют антибактериальным средствам и иммунитету. Содружество позволяет им процветать там, где

[Неумение выявлять взаимосвязи микроорганизмов не позволяет адекватно диагностировать, лечить и предотвращать полимикробные процессы.]

по отдельности каждому не выжить, поэтому и распространяются они преимущественно совместно, образуя **корпоративные структуры**, выступающие **истинным патогеном** организованного полимикробного патогенеза.

Неумение принимать во внимание полимикробные содружества до последнего времени не позволяло бороться с ними. Ситуация изменилась с внедрением метода РиГинаМ (рибосомальная гибридизация на месте, ribosomal 16-23S RNA fluorescence in situ hybridisation), позволяющего проследить конкретные **структурные взаимоотношения отдельных видов** в естественных смесях и меняющего представления об инфекциях⁵.

Родовые муки концепции бактериального вагиноза

В 1955 году Герман Гарднер (Herman L. Gardner) и Чарльз Дюкс (Charles D. Dukes) описали заболевание с патологическими выделениями из влагалища, неприятным рыбным запахом и другими симптомами⁶. Мазки этих выделений содержали эпителиальные клетки, густо покрытые короткими бактериальными палочками. Они бросались в глаза уже при нативной микроскопии, а ещё лучше — при окрашивании по Граму. Поскольку эпителиальные клетки с бактериальным покрытием отсутствовали у здоровых пациенток, авторы посчитали их диагностическим ключом и назвали «**ключевыми клетками**» (КК). Именно они стали наиболее важным микроскопическим признаком заболевания, названного бактериальным вагинозом (БВ)^{1,7,8}.

Перенос вагинальных выделений от больных женщин к здоровым приводил к развитию у последних тех же симптомов. Микроорганизмы, наиболее часто обнаруживаемые в высоких концентрациях во влагалищных выделениях у пациенток с БВ, получили название *Gardnerella vaginalis*. Казалось, всё указывало на классическую заразную инфекцию с конкретным возбудителем, но признать заболевание как инфекцию не вышло.

Гарднереллы обнаруживали не только у большинства пациенток с признаками БВ, но и у 20–50% здоровых женщин⁸, хоть и в значительно меньшей концентрации, в то время как уровни других групп бактерий были выше. Кроме того, выделенные в чистой культуре штаммы *G. vaginalis* не вызвали колонизацию при перенесении у 12 из 13 здоровых добровольцев. В единственном произошедшем случае заражения закралось подозрение, что использованная культура не была достаточно чистой. Попытки **выявить иных возбудителей** были ещё менее убедительными — их частота при БВ была намного ниже гарднерелл, а обнаружение в последовательных мазках от тех же заболевших женщин не отличалось постоянством.

Против бактериальной инфекции свидетельствовало **отсутствии признаков воспаления**, несмотря на многократное увеличение бактерий и их разнообразия⁹, а также низкая эффективность противомикробных средств^{10,11}. В большинстве исследований препараты оказывали лишь временный результат, и патологическое состояние зачастую рецидивировало вскоре после лечения¹².

Если не инфекция, то что?

Распространённым альтернативным объяснением послужил дисбиоз, а апофеозом его признания стало переименование заболевания из первоначально вагинита в вагиноз с неординарным окончанием «оз», подчёркивающим **невоспалительный характер процесса**.

Однако и здесь были нестыковки. Вроде бы микроскопия вагинальных мазков здоровых женщин выявляет присутствие **крупных грамположительных и легко узнаваемых лактобацилл**. У пациенток с БВ таких палочек не видно. Их видимое исчезновение объявили причиной массивного роста иных апатогенных и не вызывающих воспаления бактерий². Ясность такого объяснения эфемерна, поскольку описывает впечатление от микроскопии, но не измеряет состав, частоту, концентрацию разных видов бактерий, которые могут принимать различную форму в зависимости от условий их роста, и вовсе не объясняет, почему и как исчезают и не возвращаются повсюду присутствующие во внешней среде лактобациллы.

Попытки **активно использовать лактобактерии не увенчались успехом**. Результаты лечения добавками *Lactobacillus spp.* для местного применения и другими пробиотическими средствами в гинекологической практике были противоречивыми, а эффект намного менее выраженным по сравнению с противомикробными препаратами^{13–15}. Представление о том, что увеличение количества и разнообразия бактерий при БВ безразлично для организма и не сопряжено с воспалением, также оказалось ошибочным. Исследование экспрессии интерлейкинов показало, что воспаление при БВ не отсутствует (как бы потворствуя росту бактерий), а активно подавлено наводняющими влагалище бактериями, а это совершенно разные вещи.

Все эпидемиологические исследования демонстрируют, что с виду не смертельные жалобы при БВ сопряжены с высокой частотой инфекций, передаваемых половым путём (ИППП), выкидышами, преждевременными родами, воспалительными заболеваниями органов малого таза, куда бактерии имеют анатомический доступ, и другими **тяжёлыми осложнениями**.

Диагностика тут и там

Как поставить диагноз заболевания, если неизвестно, чем оно вызвано, а диагностика вместо внятных критериев опирается на расплывчатые описания, различающиеся в разных регионах и странах? В западных рекомендациях для диагностики БВ используют критерии Амсея, бальную систему Ньюджента и её варианты, мультиплексную ПЦР и разнообразные протоколы секвенирования следующего поколения¹⁶.

В клинической практике **критерии Амсея** по-прежнему называют «золотым стандартом». Согласно им, на БВ указывает присутствие как минимум трёх из следующих признаков¹⁷.

- Обильные серовато-белые выделения из влагалища.
- Значение рН 4,5 и более.
- Неприятный рыбный запах (сам по себе или после добавления 10% гидроксида калия).
- Обнаружение КК с помощью микроскопа.

Однако критерии Амсея требуют микроскопии, наличия минимального оборудования с химическими реактивами и **соответствующих навыков специалиста**. Врачей, пользующихся микроскопом, на Западе становится всё меньше, в России же акушеры-гинекологи вообще не применяли микроскопию на рабочем месте вне научных изысканий. По сути, современному клиницисту от критериев Амсея остаются обильные выделения и рыбный запах. Если учесть, что критериев, стандартизованно оценивающих выраженность выделений, нет, выявить БВ становится непросто.

Неудивительно, что фокус диагностики БВ всё более смещается от практикующего врача в сторону крупных специализированных лабораторных центров. Однако надёжность анализов это не повышает. Основу диагностики БВ составляет оценка клинических симптомов, она же в лабораторные анализы не включена. Концентрация бактерий и распад эпителиальных клеток в образцах влагалищных выделений непредсказуемо возрастают во время транспортировки, а при подготовке мазка для микроскопии материал на предметных стеклах распределяют неравномерно. **Ошибки в интерпретации неизбежны**, даже при обнаружении КК.

Несмотря на их широкое признание в качестве наиболее важного диагностического критерия, **точных параметров** того, что считать КК, нет. Каждый исследователь классифицирует полученные данные по-своему. Морфологический вид полимикробных смесей при использовании световой микроскопии часто вводит в заблуждение вне зависимости от метода исследования и применяемой окраски мазка. Например, ни одним из доступных красителей невозможно отличить *L. iners* и *Gardnerella spp.*¹⁸, а то,

А что насчёт секса?

Предположение, что причина БВ — дисбиоз, ведёт к другим нестыковкам. Если дело в потере лактобацилл, то частые половые контакты с разными партнёрами должны помочь обрести полезные лактобактерии, утраченные при БВ. Эпидемиологические данные явно противоречат этому предположению. БВ — одно из наиболее распространённых заболеваний именно у женщин сексуально активного возраста²¹, а его частота растёт с частотой половых контактов²². При обследовании партнёров пациенток с БВ обнаруживаются обилие бактерий в дистальном отделе мочеиспускательного канала, ассоциированных с БВ и служащих резервуаром для инфекции и реинфекции²³.

Отсутствие внятного объяснения патогенеза породило ряд предположений. Одна из гипотез гласит, что БВ — результат деградации сперматозоидов, изменяющей среду во влагалище, способствуя чрезмерному росту *Gardnerella spp.* Однако это не может объяснить ни многолетнее течение заболевания и его частые рецидивы даже при отсутствии половой активности, ни высокие показатели распространённости БВ у женщин, практикующих однополый секс²⁴. При этом у пациенток сексуально активного возраста связь между БВ и первым половым актом, сменой партнёров (особенно частой) и контактом с БВ-положительным партнёром однозначно есть^{25,26}.

Учитывая анатомическую близость ануса и влагалища, возникновение БВ порою приписывают плохой гигиене интимной области, в которую заносят фекальные бактерии, однако прямых доказательств этого нет. Кишечная и вагинальная микробиоты хотя и частично пересекаются, но совершенно различны по составу, а все гигиенические меры не смогли излечить БВ или хотя бы предотвратить его рецидивы.

[РигинаМ позволяет изучить состав и структуру полимикробных сообществ, их связь с конкретными проявлениями болезни, механизмы распространения, а также их реакции на антибактериальные препараты.]

что долго принимали за *Mobiluncus*, оказалось вовсе не им.

У ПЦР и секвенирования возможности точной идентификации патогенов огромны, и в отдельных вагинальных мазках они безошибочно обнаруживают более 500 видов. Однако каждый из обнаруженных микроорганизмов встречается как у больных, так и у здоровых, а их состав в мазках, взятых даже у одной и той же женщины, чрезвычайно вариабелен.

Поставить однозначный диагноз на основании присутствия, отсутствия или состава отдельных бактерий невозможно¹⁹. Причина неопределённости современной диагностики БВ заключается в его **полимикробной природе**. Методы, заточенные на обнаружение микроорганизмов, мало помогают в понимании болезни, если в основе её патогенеза лежит

слаженное участие нескольких участников. РигинаМ устраняет этот пробел⁵.

На своём месте!

В каждой бактерии 10³–10⁵ рибосом. Структурная РНК, составляющая остов рибосом, неизменна и видоспецифична. Гибридизируя рибосомы с олигонуклеотидами, помеченными флуоресцентным красителем, можно окрасить их в соответствии с генетическим кодом в разные цвета. Поскольку бактерии буквально набиты рибосомами, РигинаМ **окрашивает бактерии целиком**, разрешая сфотографировать под микроскопом и проследить их межвидовые связи²⁰. Этот простой, быстрый и надёжный метод позволяет изучить наличие, состав и структуру

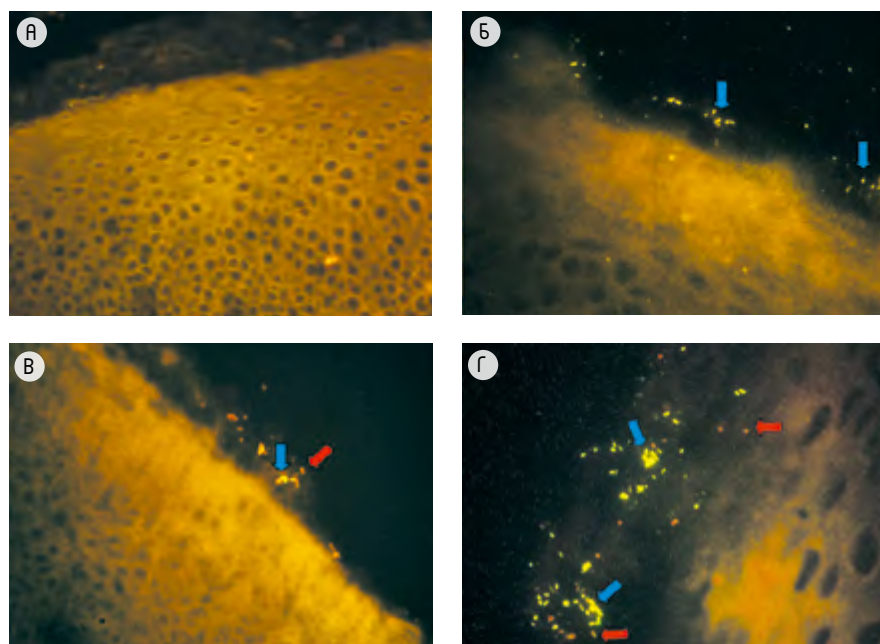


Рис. 1. Примеры многоцветовой РиГинаМ влагалищных биопсий здоровых женщин. Лактобациллы (LAV (у3, жёлтая флуоресценция) гибридизированы одновременно с гарднереллами (Gard бб4 (у5, красная флуоресценция). Б–Г — бактерии располагаются в слизи над биопсией и не примыкают к поверхности. Г — у некоторых пациенток обнаруживают дисперсную гарднереллу, уживающуюся с лактобациллами в одной и той же слизи.

полимикробных сообществ, их связь с конкретными проявлениями болезни, динамику в течении заболевания, механизмы распространения, а также их реакции на антибактериальные препараты.

В 1895 году Додерлейн (Albert Döderlein) описал во влагалищных мазках здоровых женщин преобладание больших палочек (предположительно лактобактерий), отграничив их от патологических выделений с патогенными кокками. Был сделан вывод, что здоровый влагалищный эпителий покрыт адгезивными лактобактериями, предотвращающими его колонизацию иными микроорганизмами, обильно присутствующими во внешней среде. При прямом исследовании вагинальных биопсий методом РиГинаМ это историческое **заключение не подтвердилось**²⁷. Здоровый эпителий влагалища был полностью свободен от бактерий.

Микроорганизмы в концентрациях не выше 10^7 располагались преимущественно в слизи над поверхностью эпителия, не примыкая к нему (рис. 1). Подвешенные в выделениях лактобациллы (жёлтая флуоресценция, синие стрелки) были в численном перевесе, но располагались не обособленно, а свободно перемещаясь с другими менее многочисленными

видами, включавшими у некоторых женщин и разрозненные гарднереллы (красная флуоресценция, красные стрелки). При этом видимого антагонизма между теми и другими не наблюдали. У здоровых пациенток самые разнообразные виды бактерий были случайно перемешаны друг с другом во влагалищной слизи и не структурированы (рис. 1, В–Г).

Картина при БВ была совершенно иной: у большинства пациенток микроорганизмы располагались в **плотно упакованной бактериями биоплёнке**. Их концентрация здесь достигала 10^{10-11} /мл, а биоплёнка плотно примыкала к эпителию влагалища (рис. 2, А–В). Отдельные бактерии выпадали из остова биоплёнки и её побегов, дрейфуя в омывающую их слизь, но при этом концентрация бактерий за пределами биоплёнки (рис. 2, А, зелёные стрелки) резко падала до менее чем 10^7 /мл даже в слизи, омывающей КК (рис. 2, В, красные стрелки), и, таким образом, существенно не отличалась от концентраций бактерий в слизи здоровых женщин.

Очевидно, что источники бактериального роста у здоровых женщин и больных с БВ принципиально различны. В то время как у здоровых женщин влагалищный эпителий эффективно

защищён от адгезии всех видов микроорганизмов, а бактерии растут в прилегающей слизи, то при БВ нативный **иммунитет влагалищного эпителия подавлен**, основной рост бактерий сосредоточен в адгезивной биоплёнке, и уже отсюда бактерии вторично попадают в вагинальные выделения.

«Кто есть кто»

в смесях бактерий?

В соответствии с впечатлениями, полученными при световой микроскопии, считали, что «флора Додерлейна» **преимущественно представлена лактобациллами**. Присутствуют ли другие виды между палочками Додерлейна, в каком разнообразии и количестве — на основании одной морфологии сказать нельзя. Секвенирование показало, что и у здоровых женщин межвидовое разнообразие огромно, причём состав микробиоты чрезвычайно изменчив как в отношении численно преобладающих лактобацилл, так и в отношении других видов. Сходные результаты были получены методом РиГинаМ²⁸.

В отличие от здоровых женщин остов адгезивной биоплёнки при биоплёночном БВ всегда составляют *Gardnerella spp.* (рис. 2, Б, В, красная флуоресценция только гарднерелл), прочно прилипшие друг к другу и обеспечивающие защищённую жизненную среду для большого разнообразия других видов, часто включающих *Fannyhessea vaginiae* (рис. 2, А, наложенные друг на друга по-разному окрашенные отдельные виды: жёлтая флуоресценция бактерий, расположенных между красными гарднереллами) и более сотни других, индивидуальных для каждого заболевания.

Биоплёнка массивно приумножает количество видов, присутствующих во влагалище, и затрудняет ответ на вопрос, какие виды наряду с гарднереллами постоянные участники образования, а какие только пользующиеся okazjiей сменщики. Очевидно, что биоплёнки различаются по составу как необходимых субтипов гарднерелл, так и сопряжённых с ними сопряжённых видов типа *Fannyhessea*.

Готовность, с которой бактерии селятся рядом друг с другом внутри корпо-

ративной биоплёнки, вместо того чтобы жить самостоятельно, указывает на **преимущество кооперации для участников**²⁹. Несмотря на уменьшение питательных субстратов и территории, доступной для каждого отдельного микроорганизма внутри столпотворения, число бактерий в составе вагинальных биоплёнок намного выше, чем где-либо ещё в областях человеческого тела. Высокие концентрации и теснота в биоплёнках приводят к тому, что внутри этих структур **размеры и внешний вид бактерий существенно отличаются** от свободно живущих представителей.

Все микроорганизмы внутри полимикробной биоплёнки, включая *L. crispatus*, внешне напоминают палочки-коротышки независимо от их видовой принадлежности и неразличимы по морфологии при световой микроскопии (рис. 2, А, Б, б), несмотря на их колоссальное межвидовое разнообразие. Все они **прекрасно уживаются друг с другом**. Не противоречат этому и данные других молекулярно-генетических методов. Как ПЦР, так и секвенирование при количественном анализе показывает, что частота и абсолютные числа лактобацилл при БВ были не ниже, чем у здоровых, но их относительные величины по сравнению со всеми остальными бактериями находятся в абсолютном меньшинстве.

РиГинаМ демонстрирует, что все виды типичных легко узнаваемых лактобацилл в тесноте корпоративных биоплёнок никогда **не достигают больших размеров, что объясняет их кажущееся исчезновение**. За исключением этих изменений внешнего вида и ареалов распространения, ни биоплёнка не подавляет лактобациллы, ни лактобациллы не препятствуют росту полимикробной биоплёнки. Наоборот, лактобациллы (рис. 2, б, жёлтая флуоресценция), находящиеся внутри биоплёнки гарднерелл в том же самом отрезке (рис. 2, Б, красная флуоресценция), получают доступ к влажной среде эпителию, располагаясь уже не в слизи, а непосредственно на эпителии, как это делают и другие наводняющие биоплёнку виды, например *Fannyhessea* (рис. 2, А, жёлтая флуоресценция со смешанной окраской).

Очевидно, что биоплёнка облегчает доступ к слизистой оболочке **любому** оказавшемуся внутри неё патогену. Это обстоятельство хорошо согласуется с эпидемиологическими данными, показывающими повышенный более чем в 2 раза риск ИППП у пациенток с БВ³⁰.

Преимущество межвидовой кооперации, позволяющее бактериям достичь в биоплёнке концентраций, недостижимых вне её, значительно **расширяет возможности её участников**, но одновременно сковывает их распространение. Сотрудничающие в составе содружества микроорганизмы оказываются **бессильными по отдельности**. Именно поэтому и распространяться они могут только в виде устоявшихся конгломератов. При рыхлости их образования это невозможно. Будучи оторванными от объединения, все его участники оказываются лёгкой целью для защитных реакций организма и погибают или прозябают по отдельности на безопасном удалении от слизистой оболочки, как это видно на рис. 1, Г: окрашенная красным цветом изолированная гарднерелла оказывается в меньшинстве по сравнению с более стойкими лактобациллами, окрашенными в жёлтый цвет. И те, и другие стараются не ввязываться в прямое противодействие с макроорганизмом.

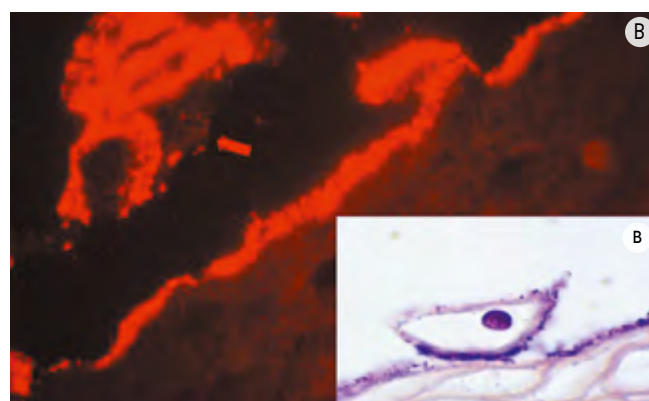
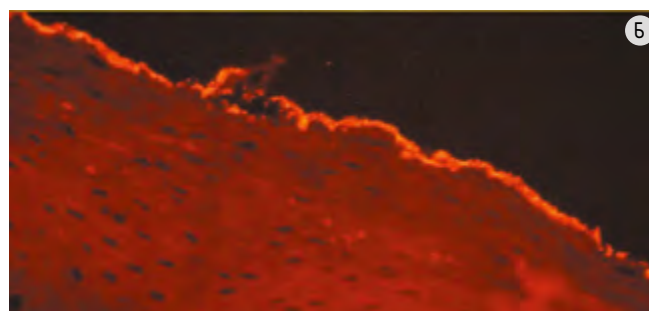


Рис. 2. РиГинаМ биопсий от женщин с биоплёночным БВ. А — многоцветовая гибридикация. Красная флуоресценция гарднерелл (Gard b64 (y5) наложена на жёлтую Fannyhessea (Атопобиум АТО (e3), ×1000). Б–б — многоцветовая гибридикация, то же самое микроскопическое поле представлено отдельно для гарднереллы (Б, Gard b64 (y5) и всех лактобацилл (б, Lab (y3), ×400). Видно, что лактобациллы в больших количествах располагаются внутри полимикробной биоплёнки и за счёт этого плотно пристают к поверхности биопсии. В — одноканальная РиГинаМ на гарднереллу (В, Gard b64 (y5) и биопсия, окрашенная по Граму, в — от той же женщины, показывают образование КК, ×1000.

Все своё ношу с собой

Аморфные, никак не связанные между собой скопления смесей бактерий, наблюдаемые у здоровых людей, не могут сохранять постоянство состава. Для поддержания межвидовой кооперации нужна **структурная организация**, связывающая всех участников воедино. В природе для связи служат или плотно спаянные между собой хлопья когезивных конгломератов, типичные для свободно плавающих в водной среде содружеств, или прикреплённые к твёрдой поверхности биоплёнки. Чем жёстче внешнее давление, тем стабильнее эти образования уже потому, что для отдельных участников этих содружеств вне сообщества жизни нет.

При высокой степени консолидации изолированное распространение микроорганизмов, составляющих остов биоплёнок, становится невозможным. Вероятность того, что на новом месте все участники выживут и найдут друг друга, мала, поскольку их жизнедеятельность критически зависит от найденных ранее соратников.

Как распространяется биоплёнка при БВ, если её существование вне вагинального эпителия, на котором она держится воедино, невозможно? На рис. 2, В показана поверхность биопсии влагляища женщины с БВ. Бактерии визуализированы РиГинаМ (*Gardnerella spp.*, тёмно-красная флуоресценция) и по Граму (фиолетово-синее окрашивание). На обоих снимках видно, что КК возникают не *de novo*, из наложения на десквамируемые эпителиальные клетки случайных компонентов, а изначально. Слушывающиеся эпителиальные клетки забирают предсуществующую на вагинальной поверхности биоплёнку и **переносят её целиком** далее. То есть описанные Гарднером КК — не просто симптом, а вектор, позволяющий биоплёнке распространяться вне влагляища²⁷.

Однако у мужчин не может быть БВ, поскольку у них другая анатомия,

но есть крайняя плоть (аналог влагляища) и дистальная уретра. Эти области покрыты переходным эпителием, служащим средой обитания биоплёнок.

Цепочка инфекционного процесса

Если причина инфекции при БВ — вагинальная биоплёнка, а не её отдельные составляющие, то покрытые биоплёнкой эпителиальные клетки (КК) должны обнаруживаться не только в вагинальных мазках, но и у полового партнёра, образуя **непрерывную цепочку заражения**. РиГинаМ позволяет проследить распространение биоплёнок. Для этого вполне достаточно анализа проб мочи. При мочеиспускании эпителиальные клетки влагляища, крайней плоти и дистальной уретры смываются. Если обмываемые области несут КК, покрытые биоплёнкой, то их можно обнаружить **в осадке мочи**.

РиГинаМ осадков мочи (n=300) подтвердило присутствие КК не только у женщин (у 14 из 100), но и у мужчин (у семи из 100). У детей обоих полов младше 10 лет КК не обнаружили³¹. Исследование подтвердило, что наличие *Gardnerella spp.* само по себе не приводит к развитию биоплёнки и что БВ встречаются **только у сексуально активных людей**.

Попарное обследование 70 партнёров, ожидавших ребёнка и профилактически посещавших поликлинику, не выявило КК ни у одного из мужчин, чьи жёны были негативными по КК. В отличие от этого у 13 мужей от 18 БВ-положительных женщин в осадке мочи также обнаружили КК. Эти данные указывают на **исключительно половой механизм** распространения биоплёночного БВ³¹.

Для переноса полимикробной биоплёнки необходим **непосредственный**

контакт поверхностей или обмен выделениями, несущими КК. Исследование 20 образцов донорской спермы из криобанка выявило в четырёх из них присутствие КК³², доказав, что семенная жидкость способна переносить биоплёнку вместе с десквамированными урогенитальными эпителиальными клетками. Очевидно, что при подборе доноров спермы их скрининг наряду с исключением ИППП должен включать также и отсутствие покрытых биоплёнкой КК.

Таким образом, биоплёнки *Gardnerella* — не прерогатива женщин и поражают представителей обоих полов. Правильным было бы название не биоплёночный БВ, а **биоплёночный гарднереллёз с коинфекцией мужчин (КИМ)**³³. Заболевание редко имеет выраженную симптоматику и по большей мере олигосимптоматично. Тем не менее даже при полном отсутствии признаков обнаружение «биоплёночного гарднереллёза», подтверждённое наличием КК в моче или мазке методом РиГинаМ при БВ, делает лечение партнёра заболевшей пациентки необходимым, иначе даже при успехе терапии рецидив БВ будет неизбежен.

Важно уточнить, что само наличие гарднерелл в мазках, в каком бы количестве они там ни находились, — не признак «биоплёночного гарднереллёза», поэтому использования ранее существовавшего понятия «гарднереллёз» **следует избегать**. Гарднереллёз и биоплёночный гарднереллёз — два совершенно сопоставимых состояния. Пока гарднерелла остаётся неструктурированной, её присутствие в любых концентрациях не более опасно, чем наличие *L. crispatus*.

Обширных объективных данных о длительности биоплёночного гарднереллёза и вероятности его самоизлечения нет. У многих заболевших пациенток симптомы БВ **сохраняются годами**. При длительных исследованиях методом РиГинаМ КК с биоплёнкой *Gardnerella* неизменно сохранялись при повторных еженедельных обследованиях как у женщин, так и у мужчин с биоплёночной гарднереллой на протяжении 4 мес. В то же время дисперсная *Gardnerella* приходила и уходила у здоровых индивидуумов и никогда не образовывала биоплёнку. В одном наблюдении за тремя семейными парами с разошедшимися и сошедшимися партнёрами факт заражения и персистенции конкретной

[Биоплёнка облегчает доступ к слизистой оболочке любому патогену. Это обстоятельство хорошо согласуется с данными, показывающими повышенный более чем в 2 раза риск ИППП у пациенток с БВ.]

полимикробной биоплёнки удалось доказать на протяжении 17 лет²⁸.

Что делать?

Понимание, что заболевание **длительно и редко самоизлечимо**, напрямую ведёт к вопросам — чем и как лечить биоплёночный БВ? При изучении эффекта антибактериальных препаратов на биоплёнку методом РиГинаМ *in vivo* (на материале биопсий и влагалищных мазков) было показано, что при лечении метронидазолом, моксифлоксацином, клиндамицином или антисептиком октенидином биоплёнка у 2/3 женщин не исчезала, а просто **снижала обмен веществ, как будто замирая**, и полностью восстанавливалась примерно у 1/3 пациенток через 4–8 нед (рис. 3)^{34,35}.

Схожие результаты были получены для всех перечисленных выше препаратов, за исключением провального метронидазола. Очевидно, то, что при клинической оценке результатов выглядит как успех с последующим рецидивом, — на самом деле **итог малоэффективного лечения** резистентной к антибактериальным средствам полимикробной биоплёнки³⁶.

Как определить наиболее подходящий вариант для терапии? Традиционно центральным инструментом исследования эффективности препаратов считают определение **ингибирования ими роста чистых культур**. Однако изолированно культивируемые микроорганизмы реагируют на antimicrobные средства иначе, чем растущие в форме полимикробного сообщества. Многие бактерии, составляющие сообщество, вообще не могут расти вне его.

Микробные ассоциации, их состав, структура и межвидовая кооперация отточены на конкретную среду их обитания. Перенос смеси бактерий в искусственную среду делает предшествующую кооперацию бессмысленной. В новых условиях, при отсутствии иммунного противодействия, совершенно не связанные с биоплёнкой виды получают преимущества и перерастают предшествующие им сообщества. То же происходит при добавке антибактериальных средств. В смеси разнообразных бактерий всегда найдётся один или несколько видов, резистентных к тестируемому препарату. Их **преимущественный рост прикроет биоплёнку**, не да-

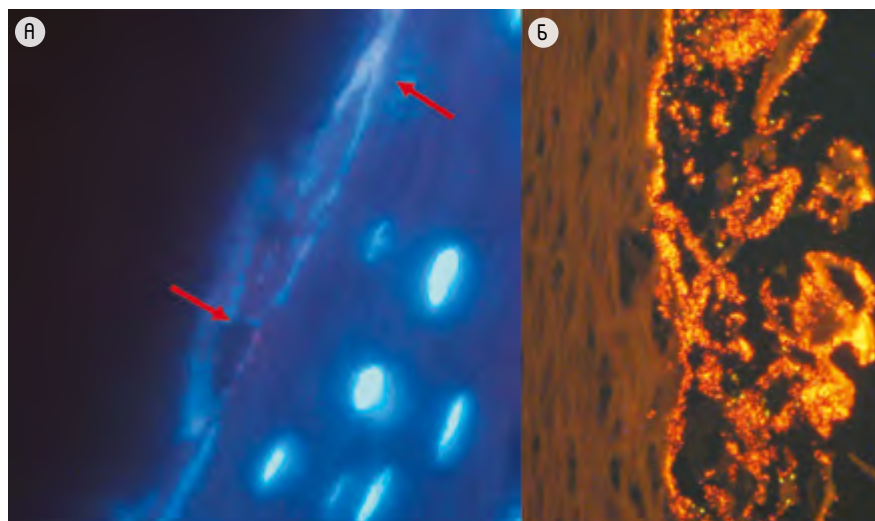


Рис. 3. Многоцветная РиГинаМ биопсий женщины с биоплёночным БВ. А — неспецифическая синяя окраска красителем всех ДНК DAPI показывает довольно толстую биоплёнку на поверхности во время лечения моксифлоксацином. Наложенная на синюю DAPI красная флуоресценция гарднерелл (Gard 664 Cy5) еле уловима. Большинство гарднерелл снизили обмен веществ и число рибосом, а поэтому не светятся в РиГинаМ, хотя и всё ещё присутствуют, как видно при окраске DAPI. Б — биопсия той же пациентки через 12 нед после окончания терапии. Многоцветная РиГинаМ с красной гарднереллой (Gard 664 Cy5) и жёлтой *Fannyhessea* (ATO Cy-3). Биоплёнка восстановилась и расцвела.

вая возможности проследить процессы, происходящие внутри неё.

РиГинаМ позволяет протестировать резистентность полимикробных сообществ индивидуально для каждого микроорганизма, не разрывая его связей с сообществами, в которых он рос. Тестирование происходит хоть и *in vitro*, но в полном соответствии с индивидуальными процессами *in vivo*¹⁰. Вагинальные мазки, полученные с поверхности влагалища и разбавленные нейтральным физиологическим раствором, содержат обильную слизь, слущенные эпителиальные клетки и живущую в них микробиоту. Состав вагинальных выделений соответствует таковому во влагалище, откуда их забрали, поэтому создавать дополнительную среду не нужно. Достаточно полученный материал разделить на порции, добавить тестируемые вещества и инкубировать их при 37 °С. По прошествии 24 ч методом РиГинаМ можно определить результаты воздействия антибактериальных средств на отдельные виды бактерий и на их структурную организацию и подобрать **наиболее подходящие**.

Посвящённых этому исследований пока мало. Результаты этих тестирований показывают, что ранее рекомендованный метронидазол практически не влияет на

биоплёночный БВ. *L. crispatus* также не показал эффективности при его изолированном применении как пробиотик. Неожиданно выраженным у ряда больных с биоплёночным БВ оказалось действие циклопирокса и фаголизина, а также антисептика октенидина (рис. 4)¹⁰.

Очевидно, что надежда на одно «чудо-средство» так и останется невыполнимой. Полимикробные биоплёнки противостоят воздействиям на них в соответствии с их индивидуальным составом. **Ни один из противомикробных препаратов** не уничтожал биоплёнку полностью более чем у 1/3 тестируемых женщин. Во всех исследованиях отдельный медикамент действовал индивидуально и отлично от других, что позволяет сделать вывод о принципиальной необходимости назначения комбинированных средств.

Пока тестирование по описанному выше протоколу выполняли только в нескольких случаях и только в отношении компонентов комбинированного препарата «Элжина». Полное уничтожение полимикробной биоплёнки в течение 24 ч наблюдали только при применении всех четырёх компонентов (рис. 4, Н). Однако это локально действующее средство используют в виде интравагинальных

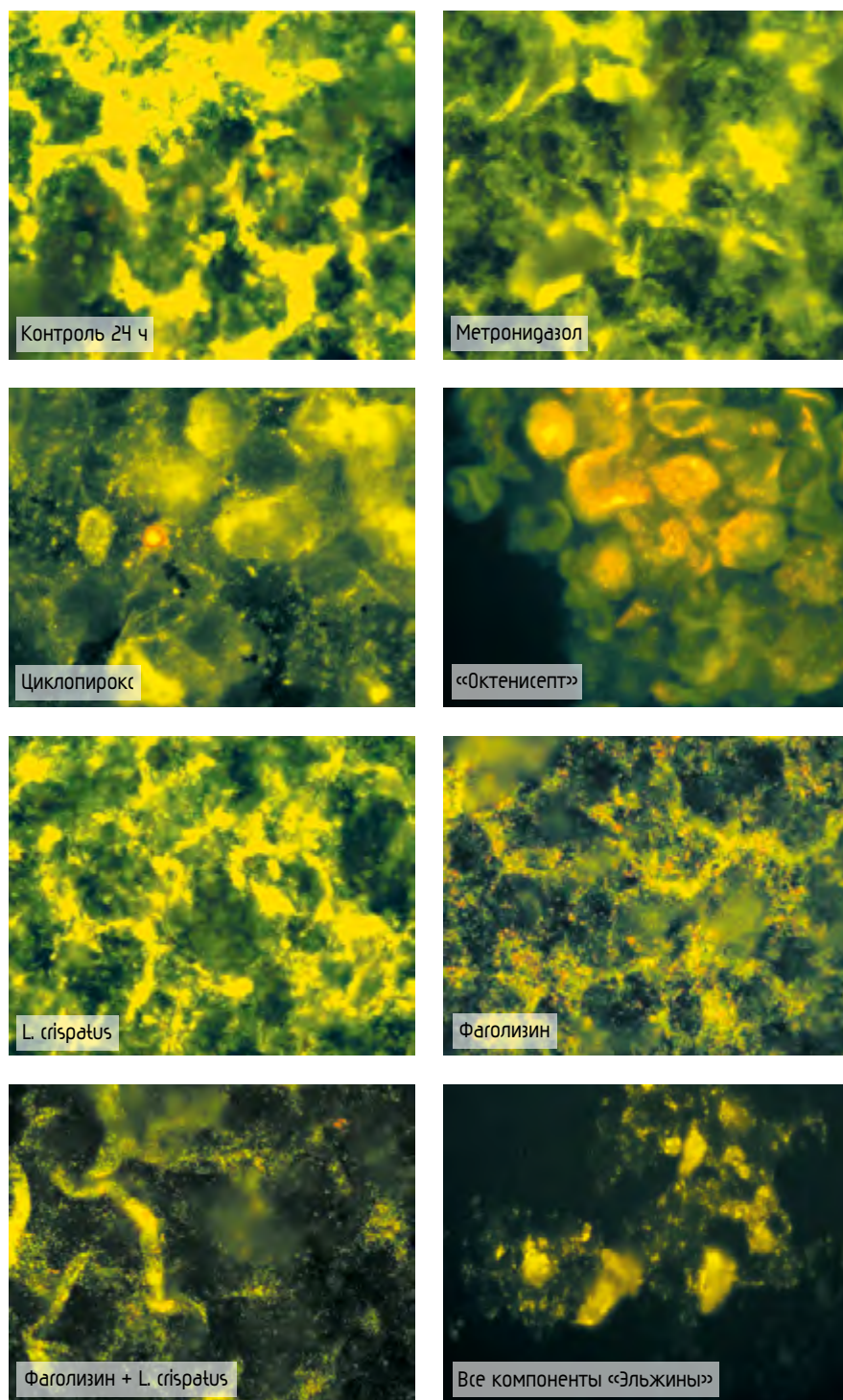


Рис. 4. Многоцветовая РиГинаМ мазков от женщин с биоплёночным БВ. Представлены пробы от больных с наиболее выраженным эффектом, чтобы показать, как медикаменты могут действовать там, где биоплёнка чувствительна. Гарднереллы окрашены жёлтым цветом (Gard 664 (y3)), а бактерии с низким G+C (low G+C LGC (y5)) красным. Там, где гарднерелл очень много, low G+C бактерии практически не видны, но становятся видимыми после воздействия на биоплёнку специфическим для лизиса гарднерелл фаголизином и его комбинации с *L. crispatus*. Там, где антимикробные средства действуют и на гарднереллы, и на low G+C бактерии, и те, и другие исчезают. Там, где препараты не действуют, снимки неотличимы от тех порций, к которым не добавляли ничего (самый верхний снимок с метронидазолом и изолированно добавленным *L. crispatus*).

таблеток, и лечение полового партнёра такой лекарственной формой затруднено. Правда, при внутриматочном распространении биоплёнки до и после менструации можно пользоваться эффектом самоочищения матки и предотвратить её повторное заражение, а растворение таблетки в воде и её локальное применение для мужской гигиены может оказаться достаточным. В любом случае необходима разработка новых форм (геля или крема) и новых медикаментов.



Биоплёнки сильны межвидовой кооперацией, но и она несёт определённые риски. Выбывание и потеря биоплёнкой отдельных критических компонентов делает всё сотрудничество в целом провальным. Благодаря **межвидовому разнообразию** индивидуального состава биоплёнок невозможно заранее предсказать потенциальные компоненты, против которых должна быть направлена терапия в каждом случае. Однако пока тестирование индивидуальной резистентности **недоступно повсеместно**, биоплёночный БВ следует отнести к тем немногим ситуациям, при которых полипрагмазия с использованием комбинированных препаратов оправдана, но только **после тщательной оценки** всех «за» и «против». При коинфекции мужчин целесообразно также лечить заболевшего партнёра при наличии у него соответствующих жалоб или прямом подтверждении наличия КК в осадке мочи или мазках крайней плоти.

РиГинаМ — пока единственный метод, позволяющий **достоверно определить полимикробные консорциумы**, а его корреляция ПЦР позволит упростить и удешевить анализы в недалёком будущем. **Лечить**, опираясь на общие признаки заболевания, используя безопасные и перспективные комбинации препаратов, зная, что успех не всегда гарантирован. Важно **действовать аккуратно**, учитывать клиническую картину, историю болезни (привычное невынашивание или наличие выкидышей в анамнезе) и **возможные побочные эффекты**. Иногда лучше подождать, пока не появятся более совершенные методы, которые помогут полностью избавиться от этой проблемы. **SP**

Библиографию см. на с. 76–82.

«Как сговорились!»

Свидзинский А., Свидзинская С.

1. Farr A., Swidsinski S., Surbek D. et al. Bacterial vaginosis: Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-level, AWMF registry №015/028, June 2023) // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2023. Vol. 83. №11. P. 1331–1349. [PMID: 37928409]
2. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2023 update to 2018 European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int. J. STD AIDS.* 2023. Vol. 34. №10. P. 745. [PMID: 37279873]
3. Redelinguys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M. Bacterial vaginosis: current diagnostic avenues and future opportunities // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. Vol. 10. P. 354. [PMID: 32850469]
4. Muzny C.A., Cerca N., Elnaggar J.H. et al. State of the art for diagnosis of bacterial vaginosis // *J. Clin. Microbiol.* 2023. Vol. 61. №8. P. e0083722. [PMID: 37199636]
5. Swidsinski A., Amann R., Guschin A. et al. Polymicrobial consortia in the pathogenesis of biofilm vaginosis visualized by FISH: Historic review outlining the basic principles of the polymicrobial infection theory // *Microbes Infect.* 2024. Vol. 26. №8. P. 105403. [PMID: 39127090]
6. 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]
7. Workowski K.A., Bachmann L.H. Centers for disease control and prevention's sexually transmitted diseases infection guidelines // *Clin. Infect. Dis.* 2022. Vol. 74. №74. Suppl. 2. P. S89–S94. [PMID: 35416966]
8. Spiegel C.A. Bacterial vaginosis // *Clin. Microbiol. Rev.* 1991. Vol. 4. №4. P. 485–502. [PMID: 1747864]
9. 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]
10. Swidsinski A., Guschin A., Corsini L. et al. Antimicrobial susceptibility of microbiota in bacterial vaginosis using fluorescence in situ hybridization // *Pathogens.* 2022. Vol. 11. №4. P. 456. [PMID: 35456131]
11. Plummer E.L., Sfameni A.M., Vodstrcil L.A. et al. Prevotella and Gardnerella are associated with treatment failure following first-line antibiotics for bacterial vaginosis // *J. Infect. Dis.* 2023. Vol. 228. №5. P. 646–656. [PMID: 37427495]
12. Ross J.D.C., Brittain C., Anstey Watkins J. et al. Intravaginal lactic acid gel versus oral metronidazole for treating women with recurrent bacterial vaginosis: the VITA randomised controlled trial // *BMC Womens Health.* 2023. Vol. 23. №1. P. 241. [PMID: 37161454]
13. Plummer E.L., Bradshaw C.S., Doyle M. et al. Lactic acid-containing products for bacterial vaginosis and their impact on the vaginal microbiota: A systematic review // *PLoS One.* 2021. Vol. 16. №2. P. e0246953. [PMID: 33571286]
14. Sousa L.G.V., Pereira S.A., Cerca N. Fighting polymicrobial biofilms in bacterial vaginosis // *Microb. Biotechnol.* 2023. Vol. 16. №7. P. 1423–1437. [PMID: 37042412]
15. Vieira-Baptista P., Stockdale C.K., Sobel J. International society for the study of vulvovaginal disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023. — 195 p.
16. 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]
17. 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. №1. P. 14–22. [PMID: 6600371]
18. Vanechoutte M. Lactobacillus iners, the unusual suspect // *Res. Microbiol.* 2017. Vol. 168. №9–10. P. 826–836. [PMID: 28951208]
19. Shipitsyna E., Roos A., Datur 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. e060670. [PMID: 23585843]
20. Swidsinski A., Loening-Baucke V. Evaluation of polymicrobial involvement using fluorescence in situ hybridization (FISH) / Fluorescence in situ hybridization (FISH): Application guide / Ed. T. Liehr. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2nd ed. 2017. P. 531–543.
21. 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]
22. Jespers V., van de Wijgert J., Cools P. et al. The significance of Lactobacillus crispatus and L. vaginalis for vaginal health and the negative effect of recent sex: A cross-sectional descriptive study across groups of African women // *BMC Infect. Dis.* 2015. Vol. 15. P. 115. [PMID: 25879811]
23. 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]
24. Vodstrcil L.A., Walker S.M., Hocking J.S. et al. Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV // *Clin. Infect. Dis.* 2015. Vol. 60. №7. P. 1042–1053. [PMID: 25516188]
25. Schwelke 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]
26. 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]
27. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. №5. Pt. 1. P. 1013–1023. [PMID: 16260520]
28. 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]
29. Juszczuk-Kubiak E. Molecular aspects of the functioning of pathogenic bacteria biofilm based on Quorum sensing (QS) signal-response system and innovative non-antibiotic strategies for their elimination // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25. №5. P. 2655. [PMID: 38473900]
30. 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]
31. 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. №4. P. 256–263. [PMID: 21051845]
32. Swidsinski A., Doerffel Y., Loening-Baucke V. et al. Desquamated epithelial cells covered with a polymicrobial biofilm typical for bacterial vaginosis are present in randomly selected cryopreserved donor semen // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2010. Vol. 59. №3. P. 399–404. [PMID: 20497224]
33. Гомберг М.А., Ким Д.Г., Гушин А.Е. Клинические особенности негонококкового уретрита у мужчин, ассоциированного с наличием бактериально-го вагиноза у их половых партнеров. Клиническая дерматология и венерология. 2020. Т. 19. №6:836–845.
34. 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.e1–97.e6. [PMID: 18005928]
35. Swidsinski A., Doerffel Y., Loening-Baucke V. et al. Response of Gardnerella vaginalis biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2011. Vol. 61. №1. P. 41–46. [PMID: 20955467]
36. Schwabs T., Kieninger A.K., Podpera Tisakova L. et al. Evaluation of metronidazole resistance of vaginal swab isolates from South African women treated for bacterial vaginosis // *Antibiotics (Basel).* 2024. Vol. 13. №12. P. 1217. [PMID: 39766607]