

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 (Москва)

Микробиом влагалища — сложная экосистема, на которую влияет множество факторов внутренней и внешней среды (возраст, особенности сексуального поведения, соматические заболевания, вредные привычки и даже фаза менструального цикла), и даже генетические особенности, в частности этно-расовая принадлежность женщины¹. Механизмы функционирования микрофлоры, входящей в состав микробиома (влагалища, кишечника и др.) в норме и при дисбиотических изменениях последнего 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**.

Если пациентка предъявляет только лишь жалобы на **дискомфорт в области вульвы и влагалища**, либо не предъявляет их вообще — диагностический поиск может быть существенно затруднён. Идеальные ситуации с чёткими, патогномичными симптомами (белями, в первую очередь) и типичными результатами лабораторных исследований, позволяющими точно верифицировать конкретное заболевание, в реальной клинической практике **редки**. 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 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 наличие в мазках полиморфноядерных нейтрофилов. *Trichomonas vaginalis* и *Candida spp.* — самые распространённые возбудители воспалительного процесса 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 трихомониаза и КВВ хорошо известны, то БВ — «экологическое расстройство» микробиоты влагалища⁶. Этот полимикробный биоплёночный **невоспалительный синдром**⁷ ассоциирован со **снижением** количества **лактобацилл** и резким **повышением** концентрации факультативных и строгих **анаэробов**, в первую очередь видов *Gardnerella* и *Prevotella*, во влагалищной жидкости⁹.

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) информативно при обследовании пациенток с синдромом патологических выделений. Согласно клиническим рекомендациям, обязательным методом должна стать **pH-метрия**². Большим подспорьем в работе медиков стало внедрение технологий **ПЦР в реальном времени**,

обеспечивающих количественную оценку БВ-ассоциированных микроорганизмов (например, тесты «Фемофлор 16», «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 и с АВ: по итогам тайваньского исследования 2016 года «смешанный» АВ был обусловлен ассоциацией с БВ у 42,9% пациенток².

Бранденбургская микробиота

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

приняли активное 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 заболевание¹⁰.

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^{11–14}.

С начала 2019 года ряды гарднерелл официально пополнили **новые виды** — *G. leopoldii*, *G. piovii* и *G. swidsinskii*¹⁵. Уточнение систематики гарднерелл продолжается, и сейчас исследователи планируют разработать **клинически значимое погрязделение** этих коккобацилл на вирулентные (БВ-ассоциированные) и непатогенные¹⁶.

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 путей¹, 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» (В.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); устаревший синоним последнего — «кольпит». Примечательно, что в зарубежной медицинской литературе БВ иногда рассматривают как так называемый «невоспалительный вагинит».

лением и нарушением созревания вагинального эпителия¹⁸.

Верификация АВ основана на сочетании клинических проявлений и результатов лабораторных исследований, в первую очередь на микроскопии. Микроскопические **критерии Донгерса** включают балльную оценку четырёх параметров — количество лейкоцитов и их соотношение с числом эпителиоцитов, содержание токсических лейкоцитов, характер «фоновой» микрофлоры и процентное содержание парабазальных клеток^{18,53}.

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 16», «Флороценоз»)¹⁹. Ожидают, что в будущем основанные на высокопроизводительном секвенировании диагностические подходы могут потеснить или даже заменить микроскопический и микробиологический методы²⁰.

Ничто не препятствует **существованию** АВ и других распространённых вагинальных инфекций, то есть БВ, КВВ и трихомониаза. При смешанной этиологии симптомы и признаки АВ часто могут быть нетипичными^{21,22}. 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 осложнениям²³.

Основа терапии смешанных инфекций влагалища — **комбинированные препараты** для местного применения с антибактериальным и антимикотическим эффектом. Хорошим примером эффективных средств служат «Клиндамицин 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 минимуму⁵⁶.

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 как в отношении 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 empirical 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 антисептика и молочной кислоты⁵⁵. Такая комбинация обеспечила отличный или удовлетворительный 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^{30–33}. Сейчас большинство исследователей расценивает ДВВ как **самостоятельную нозологическую единицу**; его патогенез, вероятно, обусловлен аутоиммунными процессами³⁴. 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 эктоцервиксе³⁵.

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

[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.]

вульвы и влагалища, жжение, а также диспареунию, поэтому даже опытный клиницист может ошибиться в диагнозе. ДВВ страдают женщины как до, так и после менопаузы^{36,37}.

ДВВ — **диагноз исключения**. Он правомочен, если перечисленные выше клинические проявления отмечают при нормальных уровнях эстрогенов и в отсутствие бактериальных, грибковых, вирусных инфекций, а также трихомоноза³⁸.

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

Лечить этот **стерильный вагинит** не просто: обычно успех приносят местное применение клиндамицина и глюкокортикоидов, но частота рецидивов достаточно высока, и нередко пациенткам нужна поддерживающая терапия³⁹. 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 советской) как интересные клинические случаи^{40,41}. 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/цервикокольпит» и др.)⁴², хотя название ЭВ было впервые введе-

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

но немецким врачом Паулем Цвайфелем (Paul Zweifel) ещё в 1877 году⁴³.

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 **выжидательной тактике** или используют терапию метронидазолом⁴⁴.

Зеркальное отражение?

Характеризуя БВ как **дисбиоз влагалища** с подавлением роста лактобацилл и увеличением содержания анаэробов, следует помнить о существовании **варианта нормальной вагинальной микрофлоры**, в котором преобладают не молочнокислые палочки, а **полимикробная смесь** облигатных и факультативных анаэробов⁴⁶. 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^{47,48}.

Огромное количество лактобацилл в поле зрения при микроскопии влагалищного отделяемого наряду с присутствием «голых» ядер и фрагментов эпителиальных клеток, малым количеством лейкоцитов и отсутствием кандид или бактериальных инфектов — характеристики **цитолитического вагиноза (ЦВ)**^{48,49}; в научной литературе также встречается определение «цитолитический вагинит»⁵⁴. Это состояние было впервые описано американскими врачами, отцом и сыном Сибли (Sibley), ещё в 1991 году⁵⁰, но ЦВ пока не снискал «классификационного успеха».

Повреждение эпителия, влагалищный дискомфорт и диспареуния при ЦВ обусловлены **гиперпродукцией молочной кислоты** (для этого состояния характерны очень низкие значения рН вагинальной жидкости). В настоящее время некоторые учёные предлагают рассматривать ЦВ как недооценённую причину рецидивирующих выделений; его можно принимать во внимание при дифференциальной диагностике, прежде всего с КВВ и БВ^{48,51,52}.



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, или 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. 144–150.