

ДИСБИОЗ ВЛАГАЛИЩА — ОСНОВНОЕ ЗВЕНО В ГЕНЕЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

DISBIOZ OF THE VAGINA — THE MAIN LINK IN GENESIS OF PREMATURE BIRTH

V. Chelpanov

Summary. this article describes the composition and dysbiotic disorders of vaginal microflora during pregnancy, as well as its impact on the development of spontaneous miscarriages and premature birth. Violation of the vaginal biotope leads to complications of pregnancy, so the study of the vaginal biocenosis from early pregnancy will help to timely identify pregnant women with a high risk of infectious and inflammatory complications leading to spontaneous miscarriages and premature birth.

Keywords: violation of a microbiota; premature birth; microflora; spontaneous abortion; bacterial vaginosis; vaginit.

Челпанов Владимир Константинович

Аспирант, ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова»
CheVI@inbox.ru

Аннотация. В данной статье рассмотрен состав и дисбиотические нарушения микрофлоры влагалища во время беременности, а также ее влияние на развитие самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов. Нарушение биотопа влагалища ведет к осложнениям беременности, поэтому исследование биоценоза влагалища с ранних сроков беременности поможет своевременно выявить беременных с высоким риском возникновения инфекционно-воспалительных осложнений приводящих к самопроизвольным выкидышам и преждевременным родам.

Ключевые слова: дисбиоз; преждевременные роды; микрофлора; самопроизвольный выкидыш; бактериальный вагиноз; вагинит.

Поздние репродуктивные потери и преждевременные роды в настоящее время — одна из важнейших проблем акушерско-гинекологической службы, которая приводит к перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения частота встречаемости данной патологии в разных странах остается стабильно высокой и составляет 10–25% от всех выявленных беременностей (20–25% — самопроизвольные выкидыши, 5–10% — преждевременные роды). При этом около 80% от всех случаев самопроизвольного прерывания беременности происходит в I–II триместрах. [2, с. 89–90]. На сегодня в отечественной и зарубежной литературе данных о патогенезе данной проблемы, нет, но известно, что развитию поздних репродуктивных потерь и преждевременных родов способствуют различные этиологические факторы, и важной причиной в этом сложном механизме является изменение влагалищной микрофлоры во время беременности, которое ведет к неблагоприятному течению и исходам беременности.

Микрофлора влагалища многообразна, представленной строгими и факультативными анаэробными микроорганизмами и значительно в меньшей степени — аэробными и микроаэрофильными, но основным компонентом нормальной микрофлоры влагалища у большинства женщин репродуктивного возраста остаются лактобациллы. [2, с. 44–45; 3, с.7]. Они играют большую роль в поддержании нормального биоценоза влагалища за счет высокой конкуренции и антагонизма по отношению к большинству патогенных и условно-па-

тогенных бактерий. [4, с. 119]. Выделяют более шести видов лактобацилл, объединенных общим названием палочки Додерлейна (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. fermentus*, *L. salivarius*, *L. brevis*, *L. cellobiosus* и др.). Доминирующим представителем лактобактерий данного биотопа). Основная функция лактобацилл заключается в защите слизистой влагалища от инфекции путем продукции молочной кислоты и ферментации гликогена, накапливаемого в эпителиальных клетках под влиянием эстрогенов. В результате молочная кислота, продуцируемая лактобациллами приводит к низким значениям pH среды влагалища и ограничивает размножение патогенных и потенциально патогенных микроорганизмов. Так же лактобациллами синтезируются другие антимикробные субстанции, такие как перекись водорода и бактриоцины, которые являются специфическими белками, подавляющие жизнедеятельность других бактерий путём повреждения их цитоплазматических мембран. [1, с.36]. На втором месте по распространенности после палочек Додерлейна в вагинальном секрете выделяют бифидобактерии, которые являются облигатными представителями данной экологической ниши. Их общее количество составляет 3–7 lg КОЕ/мл. Наиболее часто встречающиеся штаммы: *B. bifidum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. Longum*. [6, с.7]. Так же в состав микрофлоры влагалища входят аэробы и факультативные анаэробы, которых можно разделить на 4 группы: 1. грамположительные кокки — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* (группа B), *Streptococcus*

pyogenes (группа A), *Streptococcus haemolyticus* (группа A); 2. грамположительные палочки — *Corynebacterium* spp., Дифтероиды, *Listeria monocytogenes*; 3. грамотрицательные кокки — *Neisseria gonorrhoeae*; 4. грамотрицательные палочки — *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Gardnerella vaginalis*. Микоплазмы — *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*; внутриклеточные бактерии — *Chlamydia trachomatis*; анаэробы: а) грамположительные кокки — *Peptostreptococcus* spp.; б) грамположительные палочки — *Actinomyces* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Propionibacterium* spp., *Clostridium perfringens*; в) грамотрицательные кокки — *Veillonellae* spp.; г) грамотрицательные палочки — *Bacterioides* spp, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Prevotella melaninogenica*, *Mobiluncus* spp. Грибы: *Candida albicans*. Простейшие: *Trichomonas vaginalis*. Содержание во влагалище аэробных бактерий не превышает 7,4 lg КОЕ/мл, а анаэробных микроорганизмов во влагалищном отделяемом составляет 108–109 КОЕ/мл, причем количество анаэробов относится к количеству аэробов как 10:1. В составе микробиоценоза влагалищной слизи, выделяют так называемую транзиторную микрофлору, которая подразумевает случайно занесенные из окружающей среды непатогенные, условно-патогенные и патогенные бактерии. Они, как правило, не способны к длительному пребыванию в урогенитальном тракте и не вызывают развития патологического синдрома до тех пор, пока иммунные и/или не иммунные защитные механизмы организма хозяина, включающие в себя и его нормальную вагинальную микрофлору, способны обеспечивать свою барьерную функцию. Данные механизмы препятствуют избыточному размножению экзогенных микроорганизмов и внедрению их в слизистую оболочку стенки влагалища с последующей транслокацией в цервикальный канал, в мочевыводящие пути и другие органы и ткани. Представителями транзиторной нормальной микрофлоры генитального тракта женщины также являются пептострептококки (3–4 lg КОЕ/мл), пропионобактерии (4 lg КОЕ/мл), бактероиды (3–4 lg КОЕ/мл), превотеллы (4 lg КОЕ/мл), вейлонеллы (не более 3 lg КОЕ/мл), гарденеллы (6 lg КОЕ/мл), коринебактерии (4–5 lg КОЕ/мл) и др., число которых, как правило, увеличивается при бактериальных вагинозах во много раз. [1, с. 36]. У большинства беременных женщин биоценоз влагалища стабилен на протяжении всей беременности. Факторами, способствующими стабильности микрофлоры влагалища во время гестации могут быть отсутствие циклических гормональных изменений, менструальных кровотечений, а также снижение сексуальной активности, но однако есть факторы, которые во время беременности могут способствовать изменению состава биотопа влагалища, такие как: психоэмоциональное перенапряжение, условия труда, эндокринная патология (сахарный диабет, ожирение),

хронические воспалительные заболевания (хронический тонзиллит, пародонтоз), иммунная. Воспалительные заболевания мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит, эндометрит, вагиниты, цервициты), самопроизвольное прерывание беременности, преждевременные роды и медицинские аборт. [6, с. 12].

По данным литературы микрофлора влагалища влияет на течение гестационного периода. По сведениям российских авторов, патогенная и условно-патогенная флора к концу беременности составляют до 51,4%, а частота нарушений микробиоценоза родовых путей у женщин группы риска акушерской патологии во время беременности составляет в среднем 40–65% [4, с. 122].

Заболевания влагалища, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, такие как бактериальный вагиноз и аэробный вагинит, вносят существенный вклад в развитие поздних репродуктивных потерь и преждевременных родов. Бактериальный вагиноз характеризуется замещением лактобациллярной микрофлоры влагалища спектром других микроорганизмов, главным образом анаэробных: *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp., *Sneathia* spp. и др. Существует убедительная доказательная база, что бактериальный вагиноз ассоциирован с ранним и поздним самопроизвольным выкидышем, преждевременными родами, преждевременным разрывом плодных оболочек, хориоамнионитом, послеродовым эндометритом. Патологические механизмы, определяющие неблагоприятное влияние бактериального вагиноза на течение и исход беременности, до сих пор полностью не ясны. В нескольких исследованиях было показано присутствие ассоциированных с бактериальным вагинозом бактерий в образцах эндометрия при плазмноклеточном эндометрите. Такое воспаление может нарушать физиологический иммуно-гормональный фон в ходе имплантации и раннего развития эмбриона и приводить к выкидышу или преждевременным родам. Кроме того, микроорганизмы, населяющие нижние отделы генитального тракта при бактериальном вагинозе, могут восходящим путем проникать в полость матки и достигать децидуальной оболочки. Это может запускать целый ряд процессов, вовлеченных в индукцию преждевременных родов, включая увеличение продукции лейкоцитов, продукцию цитокинов, синтез простагландинов в амнионе, хорионе и миометрии, сокращения матки, укорочение и расширение шейки матки, что, в свою очередь, способствует дальнейшему проникновению микроорганизмов в полость матки. Далее, ассоциированные с бактериальным вагинозом бактерии могут вырабатывать литические ферменты, которые могут ослаблять защитную цервикальную слизь и способствовать бактериальной инвазии верхних отделов генитального тракта. Было показано,

что генетическая предрасположенность к чрезмерным иммунным реакциям (детерминируемая полиморфизмами в гене TNF- α) в сочетании с бактериальным вагинозом ассоциирована с гораздо более высоким риском преждевременных родов, чем присутствие данного генотипа или наличие данного синдрома по отдельности. Полагают, что в будущем идентификация и количественная оценка факторов иммунного ответа, возможно, будут применяться для выявления тех женщин с бактериальным вагинозом, у которых риск неблагоприятных исходов беременности повышен. Результаты мета-анализа в исследовании показали, что бактериальный вагиноз вовремя гестации в два раза увеличивает риск преждевременных родов, а в сроках до 16 недель ассоциируется с семикратным увеличением указанного риска (ОШ 7,55; 95% ДИ 1,80–31,65), а до 20-й недели с четырехкратным (ОШ 4,20; 95% ДИ 2,11–8,39). При бессимптомном течении синдрома риск преждевременных родов также повышен в два раза (ОШ 2,16; 95% ДИ 1,56–3,00). Патогенетическим объяснением указанных взаимосвязей считают способность БВ-ассоциированных микроорганизмов к продукции фосфолипаз, структурно схожих с тканевыми. Последние являются биохимическими катализаторами родовой деятельности, вызывают дезинтеграцию соединительной ткани околоплодных оболочек, что приводит к их разрыву и началу родов. БВ-ассоциированные бактерии посредством выработки ферментов (муциназы, сиалидазы) участвуют в размягчении коллагена шейки матки, что является этапом подготовки организма к активной родовой деятельности. [6, с. 9; 7, с. 71].

Аэробный, или неспецифический, вагинит — относительно недавно описанная нозологическая форма. Аэробный вагинит характеризуется как инфекционно-воспалительное заболевание влагалища, вызываемое условно-патогенными аэробными бактериями в основном кишечной группы — кишечной палочкой, а также стрептококками, стафилококками, энтерококками. Сходство аэробного вагинита с бактериальным вагинозом заключается в том, что при обоих состояниях наблюдается уменьшение количества лактобацилл, приводящее к снижению концентрации молочной кислоты и, соответственно, повышению pH среды влагалища, и их замещение условно-патогенными микроорганизмами. Различия между этими заболеваниями существенны. Если для бактериального вагиноза характерны отсутствие воспаления и присутствие большого количества анаэробной микрофлоры, то аэробный вагинит в его типичном проявлении характеризуется повышенным воспалительным ответом и/или выраженными признаками атрофии эпителия влагалища и наличием умеренного количества комменсальной кишечной микрофлоры. Чаще всего при аэробном вагините выявляются *Streptococcus* spp. (до 59% случаев), *Staphylococcus aureus* (до 42%), коагу-

лазаотрицательные стафилококки (до 37%), *Escherichia coli* (до 23%).

Необходимо отметить роль дрожжеподобных грибов рода *Candida*, также относящихся к условно-патогенным микроорганизмам, в развитии внутриамниотической инфекции. Показано, что у женщин, становившихся беременными на фоне применения внутриматочных контрацептивов, повышен риск внутриамниотической инфекции, обусловленной *C. albicans*. Хотя связь между кандидозной инфекцией и использованием внутриматочных контрацептивов была впервые описана уже очень давно, только совсем недавно было показано, что кандиды формируют биопленки на внутриматочных контрацептивах, делая их своего рода резервуаром кандидозной инфекции в генитальном тракте. [6, с. 11].

Таким образом, анализируя данные литературы, можно сделать вывод, что нарушение микрофлоры влагалища имеет огромное значение в генезе преждевременных родов. Во время гестации нарушение биотопа влагалища ведет к осложнениям беременности, таким как: размягчению, укорочению и раскрытию шейки матки, затем внутриутробное инфицирование околоплодных оболочек и вод, вследствие восходящей инфекции урогенитального тракта, в результате чего происходит самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды. А также стоит отметить, что дисбиотические нарушения во влагалище беременной женщины возникают у пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, у которых были ранее самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, медицинские аборт и т.д. Большинство гестационных потерь (71,4–74,5%) приходится именно на I–II триместры беременности — сроки от 5 до 20 недель, при этом известно, что бактериальный вагиноз встречается у 59% женщин. Поэтому исследование биоценоза влагалища с ранних сроков беременности поможет своевременно выявить беременных с высоким риском возникновения инфекционно-воспалительных осложнений приводящим к истмико-цервикальной недостаточности, и в последствии снизить частоту самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов. Пациенткам, которые находятся в группе риска по преждевременным родам, должны направляться к смежным специалистам для диагностики заболеваний эндокринной, иммунной систем, дисбиотическим нарушениям кишечника, заболеваний ротовой полости, также проводить ультразвуковой мониторинг за состоянием шейки матки, а при патологии той, или иной системы проводить своевременную их коррекцию. Нужно не забывать и о проведении пациенткам санитарно-просветительной работы о вреде курения, аборт, также беременным женщинам, которые работают на предприятиях, где их деятельность связана с вредными условиями труда давать рекомендации о переводе на легкий труд.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Шипицына Е. В., Савичева А. М. Микробиота женщины и исходы беременности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — Т. LXV. — № 65. — С. 6–14.
2. Бондаренко К.Р., Доброхотова Ю. Э., Новик М. Ю. Возможности профилактики поздних акушерских осложнений путем коррекции эндогенной микробиоты // Журнал Медицинский алфавит. — 2017. — Т.3. — № 23. — С. 6–14.
3. Казакова И.Н., Спиридонова О. А. // Международный студенческий научный вестник. — 2017. — № 6. — С. 34.
4. Меджидова М.К., Зайдиева З. С., Вересоваз А. А. Микробиоценоз влагалища и факторы, влияющие на его состояние // Журнал акушерство и гинекология. — 2015. — № 3. — С. 118–125.
5. Мусаева З. М. Микробиоценоз влагалища и его коррекция // Журнал проблемы женского здоровья. — 2017. — Т. 3. — № 3. — С. 43–51.
6. Синякова А. А. Современные представления о микробиоценозе влагалища и его влиянии на исходы беременности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66. — № 6. — С. 89–100.
7. Donders G. Aerobic vaginitis in pregnancy / G. Donders, G. Bellen, D. Rezeberga // BJOG. — 2011. — Vol. 118, № 10. — P. 1163–70

© Челпанов Владимир Константинович (CheVI@inbox.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова