



Современное представление о патогенезе урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста

О.И. Летяева, д.м.н., проф., О.Р. Зиганшин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Ивановна Летяева, Olga-letyaeva@yandex.ru

Для цитирования: Летяева О.И., Зиганшин О.Р. Современное представление о патогенезе урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 27. С. 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-27-34-38

Представлены данные об этиологии, патогенезе инфекций, передаваемых половым путем, и урогенитальных инфекций. Рассмотрена роль резидентной микрофлоры, факторов врожденного иммунитета в инициации и поддержании воспалительного процесса.

Ключевые слова: генитальный тракт, инфекции, передаваемые половым путем, урогенитальные инфекции, локальная противoinфекционная защита

В «Философском словаре» Вольтер писал: «Венерические болезни подобны изящным искусствам – бессмысленно задаваться вопросом, кто их создал». Итак, инфекции, передаваемые половым путем, и урогенитальные инфекции существуют с давних времен. Представление об их этиологии и патогенезе на протяжении веков менялось.

В исследованиях последних пяти – семи лет показано значение микрофлоры в развитии аутоиммунных, метаболических нарушений, аллергических заболеваний, болезни Альцгеймера, девиаций поведения [1–5]. Подчеркивается также возрастающая роль условно патогенных микроорганизмов в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивной системы, что сопровождается учащением случаев реверсии клинических признаков, сочетания мягкого клинического течения с пораже-

нием восходящих отделов мочеполового тракта, осложненного течения с формированием комплекса патологических симптомов и/или синдромов [6–10]. Выявлена значимая связь между облигатными и условными патогенами. Метагеномный анализ свидетельствует, что *Chlamydia trachomatis* ассоциируется с микробиотой, в которой преобладают анаэробные бактерии (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella amnii*, *Prevotella buccalis*, *Prevotella timonensis*, *Aerococcus christensenii* и *Variovorax guangxiensis*) и является потенциальным биомаркером инфекции *C. trachomatis* [1]. Хламидийная инфекция достоверно коррелирует с повышенной продукцией лактоферрина, интерлейкинов 1а и 6, интерферонов α и β и очень низким уровнем интерферона γ , что приводит к хроническому воспалительному процессу, характеризующемуся повышенной продукцией иммунных медиаторов, ответ-

ственных за повреждение тканей. При этом серопозитивность *C. trachomatis* связана с более высоким риском развития рака яичников в целом (относительный риск – 2,07) [11].

Trichomonas vaginalis и генитальные микоплазмы являются синергическими микроорганизмами урогенитального тракта у женщин. При анализе данных 1257 женщин установлено, что распространенность *Mycoplasma hominis* в данной популяции составила 57,4%, *Ureaplasma urealyticum* – 54,9%. Из 50 пациенток с трихомониазом 76% были ко-инфицированы *M. hominis*. Наличие *T. vaginalis* повышало риск микоплазменной инфекции [12]. Такой клинически значимый симбиоз может потребовать систематического скрининга микоплазм у пациентов с трихомониазом для оптимального лечения инфекций, передаваемых половым путем.

Установлена также связь между *M. genitalium* и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В урогенитальных образцах 4731 пациента относительная распространенность *M. genitalium* составила 8,9% у мужчин и 10,6% у женщин [7]. При этом ВИЧ-инфекция чаще встречалась у инфицированных *M. genitalium*, чем у неинфицированных данным патогеном, – 48,9 против 40,5% слу-



чаев. Разница в серопревалентности ВИЧ особенно наблюдалась среди женщин исследуемой когорты [7].

Доля вагинальных инфекций неспецифической этиологии составляет 43,2% всех инфекций женской репродуктивной системы. Наиболее частыми участниками сочетанного процесса являются микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом (73,9%), грибы рода *Candida* (32,5%), вирус папилломы человека (31,0%) [13]. При этом возрастает суммарное воздействие инфектов с увеличением их вирулентности и формированием резистентности к противомикробным препаратам, что существенным образом сказывается на результатах лечения и дальнейшей реабилитации [14–16]. В клинической практике достаточно часто приходится сталкиваться с аэробным вагинитом, когда снижается количество лактобацилл и воспаление развивается при участии аэробных условно патогенных микроорганизмов, в частности *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *St. agalactiae*, *S. aureus*. Нередки случаи цитолитического вагиноза, при котором на фоне значительного возрастания численности перекись водорода продуцирующих лактобацилл критически снижается окислительно-восстановительный потенциал вагинальных выделений и происходит разрушение влагиалищного эпителия, что сопровождается зудом, диспареунией, дизурией [8, 17–19]. Изменение численности того или иного вида микроорганизмов или появление несвойственных для данной части организма бактерий служит сигналом для адаптивных или необратимых изменений в биоценозе влагиалища [17–19].

На сегодняшний день доказано, что 99% микроорганизмов находятся в составе биопленок. С биологической точки зрения биопленка – особая экосистема, обеспечивающая жизнеспособ-

ность и сохранность составляющих ее микроорганизмов, увеличение их общей популяционной устойчивости [20–24]. Благодаря этому микроорганизмы, не изменяя своей индивидуальной чувствительности, лучше выживают при воздействии антибактериальных препаратов, осуществляют электрическую коммуникацию, которая и обеспечивает их метаболическую связь в биопленке [25–27]. Волна деполаризации, запущенная метаболическим стрессом центрально расположенных бактерий, ограничивает способность периферических клеток захватывать глутамат и удерживать ионы аммония, делая эти метаболиты более доступными для центральных клеток, а из-за высокой скорости диффузии ионов калия в водной среде синхронизация метаболической активности может происходить и на расстоянии, то есть клетки могут не примыкать друг к другу [28]. Формирование биопленок в очаге воспаления приводит к развитию хронического воспаления и неэффективности проводимой терапии [26, 27]. Однако исход любого воспалительного процесса – это результат взаимодействия макро- и микроорганизма.

Ряд патологических состояний, ведущих к дисфункции факторов врожденного иммунитета, способствуют активации условно патогенной флоры, провоцируя воспалительные процессы разной локализации и степени тяжести [24, 29]. Дисфункция структур врожденного иммунитета обычно проявляется в снижении функциональной активности фагоцитирующих клеток: угнетении биоцидных функций, подавлении их секреторной активности, приводящей к снижению выработки биологически активных мессенджеров, что в конечном итоге приводит к стойким нарушениям в системе противомикробной защиты. Особенностью воспалительных процессов, выз-

ванных условно патогенными микроорганизмами, считается длительное хроническое вялотекущее течение [4, 14, 16, 27, 29, 30]. С одной стороны, условно патогенные микроорганизмы в процессе эволюции выработали приспособительные механизмы, позволяющие уходить от влияния иммунной системы макроорганизма, с другой – дисфункция в системе противомикробной защиты способствует развитию хронического воспаления [17].

Полученные данные заставили принципиально изменить подход к терапии хронического воспалительного процесса. Важно не только воздействовать на этиологическую составляющую воспаления, устранить дисфункцию локального иммунологического статуса, но и препятствовать формированию и увеличению массы биопленки. В этом аспекте весьма существенным фактором является способ применения лекарственных препаратов [17, 30, 31].

При обследовании 1817 пациентов с воспалительными процессами разной этиологии установлено, что у 432 хронический воспалительный процесс стал результатом воздействия различных условно патогенных микроорганизмов, то есть речь идет о микст-инфекции – процессе, вызванном несколькими микроорганизмами [29]. Наиболее часто встречалось различное сочетание *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, грибов рода *Candida*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*. В состав микробной ассоциации входили такие микроорганизмы, как *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium xerosis*, *E. coli*, *E. faecalis* [29].

Достоверно чаще выявлялся *S. aureus*, и его присутствие в диагностически значимом титре во многом определяло характер течения воспалительного процесса. Эти пациентки чаще жаловались на тянущие боли внизу живота, болезненные менструации, клинически отмечались



слизисто-гнойные желтоватые выделения [29].

Хронический воспалительный процесс, вызванный *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, *Candida albicans*, сопровождается увеличением среднего титра грибов рода *Candida* (более 10^4 КОЕ/мл), среднего титра стафилококков и стрептококков, снижением среднего титра лактобактерий. При его ассоциации с *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, *G. vaginalis*, *A. vaginae* отмечается резкое угнетение лактобифидофлоры, увеличение частоты выявления и среднего титра таких микроорганизмов, как *Mobiluncus* spp., *Proteus* spp., дифтероиды. Хронический воспалительный процесс, связанный с *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, сопровождается значительной частотой выявления *E. coli*, при увеличении среднего титра до $\lg 6,8 \pm 2,1$ КОЕ/мл, а также других микроорганизмов кишечной группы [29].

Достаточно давно высказана гипотеза о том, что биопленки имеют решающее значение для развития вульвовагинального кандидоза. *C. albicans* образует количественно большую и качественно более сложную биопленку по сравнению с другими видами грибов рода *Candida*. *C. albicans* обладает наиболее выраженными адгезивными свойствами и в биопленках значительно устойчивее к флуконазолу, чем в планктонной форме, при этом частота образования биопленок из *C. albicans* в восемь раз меньше, чем частота формирования биопленок других видов *Candida* [25].

В работе А. Swidsinski и соавт. *Candida* были подтверждены в 26 из 35 биопсий, полученных от женщин с вульвовагинальным кандидозом, но кандиды, содержащиеся биопленку, не обнаружены ни в одном из случаев. Гистопатологические поражения были исключительно инвазивные и сопровождалась ко-вторжением гарднерелл и лактобактерий. Сделан вывод, что гистопатологические пора-

жения при вульвовагинальном кандидозе несут преимущественно инвазивный и полимикробный характер и не напоминают биопленки, клиническое значение инвазии ткани кандиды неизвестно [32]. Однако ультраструктура эпителиоцитов влагалища после инфекции повреждена, местный иммунный ответ нарушен. Противогрибковые препараты могут значительно восстановить поврежденную структуру эпителия влагалища и усилить его защитную иммунную функцию [32].

Особое значение в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта отводится анаэробной микрофлоре. *G. vaginalis*, обладая уникальными адгезивными способностями, успешно заселяет не только влагалище, но и верхние отделы генитального тракта [14, 33, 34]. Еще пять – семь назад считалось, что этот микроорганизм не передается половым путем. Однако не так давно было доказано, что предполагаемый профиль передаваемого половым путем бактериального вагиноза, выведенного из эпидемиологических исследований, может совпадать с его биопленочной природой, распространением рассеянных клеток или клеточных агрегатов между хозяевами.

Формирование биопленки *de novo* в ответ на длительное давление вагинальной экосистемы следует рассматривать как патогенетическую модель. Это позволит изменить терапевтический подход, который до сих пор ограничивался ингибированием образования биопленки. Возможно, инновационное клиническое исследование с включением комбинированной терапии – метронидазол плюс поверхностно-активное вещество, предназначенное для воздействия на биопленку, – позволит существенно продвинуться в решении вопросов эффективного лечения рецидивирующего бактериального вагиноза [35].

На сегодняшний день известны новые патогены, которые вызывают оппортунистические инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно у больных СПИДом. Инфекции мочевыводящих путей, вызванные микроспоридиями, редко обращают на себя внимание из-за субклинического течения или диагностических трудностей. Поскольку микроспоридиоз может вызвать тяжелые осложнения или смерть у иммуносупрессивных пациентов, микроспоридиальная инфекция должна быть включена в рутинное обследование ВИЧ-позитивных пациентов [8].

Обсуждая проблемы патогенеза урогенитальных инфекций, нельзя не коснуться основных представителей облигатной микрофлоры – лактобактерий.

Лактобактерии выполняют защитную функцию, которая связана с колонизирующей способностью и антимикробной активностью.

Именно колонизирующая способность позволяет лактобациллам включаться в микрофлору стенки и становиться основной частью экологического барьера, блокирующего рецепторы клеток слизистой оболочки влагалища, необходимые для адгезии болезнетворных микроорганизмов.

Антимикробная активность сопряжена с молочной кислотой, антибиотическими веществами, лактоцинами, лизоцимом, перекисью водорода [33]. Однако исследования последних лет свидетельствуют, что лактобациллы также обладают патогенным потенциалом. *Lactobacillus* spp. маловирулентны и редко становятся возбудителями инфекционных процессов. Тем не менее описаны единичные случаи, когда эти бактерии вызывали развитие сальпингита, хронического цервицита и даже перитонита [36].

Очевидно, что активация условно патогенной микрофлоры может произойти только при снижении иммунореактивности макроорганизма, вызванной



внешними либо внутренними причинами. В основе патогенетических механизмов лежит дисбаланс в системе врожденного иммунитета на локальном уровне. Эффекторные функции нейтрофилов цервикального секрета, как правило, значительно ниже таковых у здоровых женщин [23, 29, 37].

Существенными являются нарушения в системе гуморального звена иммунитета, в частности концентрации иммуноглобулина А, секреторного иммуноглобулина А, бактерицидного протеина, увеличивающего проницаемость мембран, дефенсинов, лизоцима, лактоферрина, что приводит к ослаблению антимикробной защиты слизистой

оболочки генитального тракта и колонизации патогенными и условно патогенными микроорганизмами как влагалища, так и цервикального канала. Особенно значимое уменьшение уровня этих иммуноглобулинов наблюдается при инфекциях, ассоциированных с анаэробной микрофлорой (*G. vaginalis*, *A. vaginae* и т.д.) [29].

В патогенетическом аспекте объяснительным патогенетическим компонентом хронического воспалительного процесса является снижение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, уровня дефенсинов, бактерицидного протеина, увеличивающего проницаемость мембран. Особенностью хронического

воспалительного процесса с участием *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, *G. vaginalis*, *A. vaginae* признано резкое снижение уровня секреторного иммуноглобулина А, лизоцима, лактоферрина, воспалительного процесса с участием *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, *C. albicans* – выраженное снижение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов [29].

Подводя итог сказанному, можно утверждать, что в основе патогенеза урогенитальных инфекций лежит взаимодействие макро- и микроорганизма, что и определяет исход воспаления. Понимание этих механизмов открывает путь к успешной терапии. ●

Литература

1. Pérez-Brocal V., García-López R., Nos P. et al. Metagenomic analysis of Crohn's disease patients identifies changes in the virome and microbiome related to disease status and therapy, and detects potential interactions and biomarkers // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2015. Vol. 21. № 11. P. 2515–2132.
2. Broussard J.L., Devkota S. The changing microbial landscape of western society: diet, dwellings and discordance // *Mol. Metab.* 2016. Vol. 5. № 9. P. 737–742.
3. Reijnders D., Goossens G.H., Hermes G.D.A. et al. Effects of gut microbiota manipulation by antibiotics on host metabolism in obese humans: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *Cell. Metab.* 2016. Vol. 24. № 1. P. 63–74.
4. Itzhaki R.F., Lathe R., Balin B.J. et al. Microbes and Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2016. Vol. 51. № 4. P. 979–984.
5. Pisa D., Alonso R., Rábano A. et al. Different brain regions are infected with fungi in Alzheimer's disease // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. ID 15015.
6. Moi H., Blee K., Horner P.J. Management of non-gonococcal urethritis // *BMC Infect. Dis.* 2015. Vol. 15. ID 294.
7. Mahlangu M.P., Müller E.E., Venter J.M.E. The prevalence of *Mycoplasma genitalium* and association with human immunodeficiency virus infection in symptomatic patients, Johannesburg, South Africa, 2007–2014 // *Sex. Transm. Dis.* 2019. Vol. 46. № 6. P. 395–399.
8. Wesolowska M., Szetela B., Kicia M. et al. Dual infection of urinary tract with *Enterocytozoon bienersi* and *Encephalitozoon cuniculi* in HIV/AIDS patients // *Ann. Parasitol.* 2019. Vol. 65. № 1. P. 77–81.
9. Guevara A., Santiago V., Domínguez A. Vaginosis citolítica: una entidad clínica poco conocida // *Rev. Obstet. Ginecol. Venez.* 2011. Vol. 71. № 1. P. 45–48.
10. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2010. № 4. С. 4–10.
11. Fortner R.T., Terry K.L., Bender N. Sexually transmitted infections and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Nurses' Health Studies // *Br. J. Cancer.* 2019. Vol. 120. № 8. P. 855–860.
12. Tine R.C., Dia L., Sylla K. et al. *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma* infections among women with vaginal discharge at Fann teaching hospital in Senegal // *Trop. Parasitol.* 2019. Vol. 9. № 1. P. 45–53.
13. Олина А.А. Неспецифические инфекционные заболевания влагалища (медико-социальные, этиологические, клинико-диагностические особенности): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2009.
14. Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика // *Акушерство и гинекология.* 2018. № 4. С. 150–156.
15. Летяева О.И., Долгушин И.И. Клинико-микробиологическое обоснование комплексной терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта негонококковой этиологии у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 6. С. 60–64.
16. Chen X., Li T., Wang F.J. et al. Changes of local vaginal immune regulation in rats infected with vulvovaginal candidiasis // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2019. Vol. 54. № 5. P. 330–337.



17. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis – more than coinfection and with therapeutic implications // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013. Vol. 15. № 2. P. 104–108.
18. Cerikcioglu N., Beksac M.S. Cytolytic vaginosis; misdiagnosed as candidal vaginitis // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 12. № 1. P. 13–16.
19. Suresh A., Rajesh A., Bhat R.M., Rai Y. Cytolytic vaginosis: a review // *Indian J. Sex. Transm. Dis.* 2009. Vol. 30. № 1. P. 48–50.
20. Мясникова А.В., Потатуркина-Нестерова Н.И., Немова И.С. и др. Морфологический состав биопленки биотопа влагалища при воспалительных заболеваниях репродуктивного тракта // *Вестник новых медицинских технологий.* 2011. Т. 18. № 4. С. 21–24.
21. Летяева О.И., Гизингер О.А. Терапия урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста: современное состояние проблемы // *Гинекология.* 2014. Т. 16. № 6. С. 16–20.
22. Beceiro A., Tomás M., Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? // *Clin. Microbiol. Rev.* 2013. Vol. 26. № 2. P. 185–230.
23. Cho I., Blaser M.J. The human microbiome: at the interface of health and disease // *Nat. Rev. Genet.* 2012. Vol. 13. № 4. P. 260–270.
24. Donders G.G., Zozzika J., Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15. № 5. P. 645–657.
25. Popat R., Crusz S.A., Messina M. et al. Quorum sensing and cheating in bacterial biofilms // *Proc. Biol. Sci.* 2012. Vol. 279. № 1748. P. 4765–4771.
26. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные пленки и инфекции // *Журнал инфектологии.* 2010. Т. 2. № 3. С. 4–15.
27. Katzianer D.S., Wang H., Carey R.M., Zhu J. “Quorum Non-Sensing”: social cheating and deception in *Vibrio Cholera* // *Appl. Environ. Microbiol.* 2015. Vol. 81. № 11. P. 3856–3862.
28. Prindle A., Liu J., Asally M. et al. Ion channels enable electrical communication in bacterial communities // *Nature.* 2015. Vol. 527. № 7576. P. 59–63.
29. Летяева О.И. Клинико-иммунологические, микробиологические особенности течения и терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014.
30. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
31. Гизингер О.А., Летяева О.И. Ультразвуковая кавитация в терапии женщин с кандидозно-микоплазменной инфекцией генитального тракта // *Врач.* 2014. № 1. С. 83–88.
32. Swidsinski A., Guschin A., Tang Q. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 220. № 1. P. 91.e1–91.e8.
33. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // *Акушерство и гинекология.* 2012. № 7. С. 10–13.
34. Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E. et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis // *BJOG.* 2002. Vol. 109. № 1. P. 34–43.
35. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019. Vol. 32. № 1. P. 38–42.
36. Щербатова Н.В., Сидорова Л.А., Фарленкова Е.Ю. Значение и роль лактобактерий в микроценозе урогенитального тракта женщин // <http://www.dermatology.ru/collections/znachenie-i-rol-laktobakterii-v-mikrotsenoze-urogenitalnogo-trakta-zhenshchin>.
37. Рахматулина М.Р., Плахова К.И., Игонина О.Н. Генетические варианты *U. parvum* и их роль в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014. № 3. С. 79–84.

Current Understanding of the Urogenital Infections' Pathogenesis in Women of Reproductive Age

O.I. Letyaeva, MD, PhD, Prof., O.R. Ziganshin, MD, PhD, Prof.

South Ural State Medical University

Contact person: Olga I. Letyaeva, Olga-letyaeva@yandex.ru

Provided data on the etiology and pathogenesis of sexually transmitted and urogenital infections. Analyzed the role of resident microflora and factors of innate immunity in the initiation and maintenance of the inflammatory process.

Key words: genital tract, sexually transmitted infections, urogenital infections, local anti-infective protection