

Микроэкосистема влагалища у беременных при бактериальном вагинозе

И.Р. Абгарян, З.Х. Узденова, д.м.н., проф., А.В. Занилова, к.м.н., Д.А. Казарян

Адрес для переписки: Диана Арамовна Казарян, kazarin-diana@yandex.ru

Для цитирования: Абгарян И.Р., Узденова З.Х., Занилова А.В., Казарян Д.А. Микроэкосистема влагалища у беременных при бактериальном вагинозе. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (23): 52–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-23-52-56

Микрофлора – неотъемлемая составляющая человеческого организма, часть его экологической системы, играющая важную роль в поддержании колонизационной резистентности, выполняющей в первую очередь защитную функцию. Проблема нарушений биоценоза влагалища во время беременности актуальна в акушерской практике, поскольку изменения микрофлоры влагалища приводят к осложненному течению беременности, родов и послеродового периода, а также развитию инфекционно-воспалительных процессов у матери и плода.

Ключевые слова: биоценоз, бактериальный вагиноз, преждевременные роды

Вагинальный микробиом

Микрофлора – неотъемлемая составляющая человеческого организма, часть его экологической системы, играющая важную роль в поддержании колонизационной резистентности, выполняющей в первую очередь защитную функцию [1, 2].

Защитная функция микрофлоры влагалища, как правило, обусловлена преобладанием содержания лактобацилл, способных преобразовывать лактозу и другие углеводы в молочную кислоту, благодаря чему pH влагалища не превышает 4,5 и предотвращается рост анаэробных бактерий, а также наличием лизоцима в цервикальной слизи, разрушающего клеточные стенки бактерий гидролизом пептидогликана. В небольших количествах в микробиоценозе влагалища допустимо присутствие *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida* и *Mobiluncus* (грамположительных анаэробных палочковидных бактерий) [3–6].

Нормальным представителем биоценоза влагалища у 14–22% женщин детородного возраста является *Candida*, но при нарушении иммунного статуса имеется риск развития кандидозного вульвовагинита [7]. Это свидетельствует о патологическом влиянии условно-патогенных микроорганизмов

при дисбалансе микробиоты влагалища, которая не только претерпевает изменения в различные фазы менструального цикла, но и подвержена воздействию как экзогенных, так и эндогенных факторов.

Основу нормальной микрофлоры влагалища составляют лактобациллы, относящиеся к молочнокислым бактериям, при гомоферментативном метаболизме расщепляющие глюкозу и образующие молочную кислоту ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$), при гетероферментативном – этанол ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) и углекислый газ (CO_2). В индивидуальном микробиоме влагалища обычно доминирует один из четырех основных видов лактобацилл (*Lactobacillus crispatus* – палочковидный вид, представляющий собой перекись водорода (H_2O_2); *L. iners* – грамположительная, отрицательная к каталазе, факультативно-анаэробная палочковидная бактерия; *L. iners* – стабильная колонизация этим видом ассоциируется со снижением частоты преждевременных родов; *L. gasseri* производит лактоциллин, продуцирует гассерицин А, бактериоцин) [8–10]. Считается, что молочная кислота, продуцируемая *Lactobacillus*, снижает вирусную нагрузку влагалищного микробиома [11, 12].



Во время беременности нормальная микрофлора влагалища представлена значительным количеством лакто- и бифидобактерий. В послеродовом периоде вследствие гормональной перестройки (резкое снижение эстрогенов), травматизации родовых путей, возможной антибиотикотерапии вагинальный микробиом претерпевает резкие изменения – возникает дефицит лакто- и бифидобактерий, увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов [9, 13].

Бактериальный вагиноз

Бактериальный вагиноз – патологическое состояние вагинальной экосистемы, не относящееся к воспалительным процессам и характеризующееся дисбалансом состава микрофлоры влагалища – снижением количества лактобактерий и увеличением факультативно-анаэробной условно-патогенной флоры (*Prevotella* sp., *Mobiluncus* sp., *G. vaginalis*) и других микроорганизмов (*M. hominis*), как правило проявляющееся патологическими специфическими выделениями из половых путей, представляющими собой распад нормального муцинового геля с характерным запахом, обусловленным продуктами распада этих бактерий [14].

По данным зарубежных и российских авторов, среди различных групп женщин бактериальный вагиноз может встречаться в 13–82% случаев, среди беременных – в 40% [15–17].

В одном из исследований установлено, что по сравнению с европейскими популяциями женщин в афро- и латиноамериканских популяциях бактериальный вагиноз отмечается чаще, среди женщин народов Севера – реже – до 8% [18].

В настоящее время бактериальный вагиноз представляет одну из ключевых проблем репродукции, поскольку тесно связан с заболеваниями органов малого таза воспалительного характера, являющихся прежде всего первопричинами угроз прерывания беременности и преждевременных родов, послеродового эндометрита [19].

В отсутствие возможности нейтрализации организмом беременной (при иммуносупрессии) микробные ферменты во влагалище, такие как пролидаза, сиалидаза, гемолизин *G. vaginalis*, различные токсины, высок риск неблагоприятных исходов гестации. Это свидетельствует о высокой значимости состояния иммунной системы женского организма при патогенной колонизации влагалища [20].

При бактериальном вагинозе изменяется количественное содержание различных видов *Lactobacillus*: уровни *L. crispatus* и *L. jensenii* снижаются, уровень *L. iners* повышается. *L. iners* благодаря резистентности к антибиотикам первыми восстанавливают нарушенную микрофлору влагалища после проведенного лечения и восполняют ее другими видами лактобацилл.

Считается, что такие роды бактерий, как пептококки, пептострептококки, лактобактерии, мегасфера, вейлонелла, диалистер, гарднереллы, мобилункус,

атопобиум, эггертелла, ассоциированные с бактериальным вагинозом, не относятся к его возбудителям [21]. В 2004 г. в одном из исследований была описана роль *Atopobium vaginae* в бактериальном вагинозе: эта бактерия была представителем вагинальной микрофлоры у 21 женщины из 22 с диагностированным бактериальным вагинозом и у одной из 24 здоровых женщин [22].

Определенное место в изучении патогенеза бактериального вагиноза отводится *G. vaginalis*. Как известно, она способна существовать в дисперсной и биопленочной форме. Дисперсная форма *G. vaginalis* выявляется в микрофлоре здоровых женщин, биопленочная, устойчивая к антибиотикам и ответу иммунной системы макроорганизма, – у женщин с бактериальным вагинозом [23–25].

Роль бактериального вагиноза в развитии преждевременных родов

Основной причиной преждевременных родов считается преждевременный разрыв плодных оболочек – 28–39% случаев. Данные последних научных исследований указывают на тесную взаимосвязь частоты бактериального вагиноза и преждевременных родов, вызванных преждевременным разрывом плодных оболочек [26].

Бактериальный вагиноз отмечается у 58% беременных (до 12 недель частота встречаемости значительно выше – 37–58%, чем после – 10–20%), а его рецидивы – у 38–59% [27]. Установлено, что беременность у пациенток с невынашиванием в 21% случаев сопровождается бактериальным вагинозом [28, 29].

Цитокины, выполняя защитную функцию, способствуют перемещению лейкоцитов из кровотока к месту воспаления, вовлекают в процесс эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также иммунные молекулы, продуцируемые иммунными клетками (дендритными, макрофагами, НК-клетками, нейтрофилами). Благодаря вовлечению в процесс иммунных клеток и уничтожению патогенов путем ферментативного расщепления происходит синтез провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, интерлейкины (ИЛ) 1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8, обеспечивающих баланс иммунной, эндокринной и нервной систем макроорганизма [24, 30, 31].

Показано, что в венозной крови, взятой у беременных с бактериальным вагинозом, уровни ФНО-альфа и ИЛ-1 выше нормальных значений, а уровни ИЛ-4 и ИЛ-10, наоборот, ниже. Это говорит об активации воспалительного процесса [32, 33]. Совокупность бактериального вагиноза и частых иммунных ответов, опосредованных генетической предрасположенностью (полиморфизм гена ФНО-альфа), ассоциируется с высоким риском преждевременных родов.

В настоящее время биохимическим маркером угроз преждевременных родов также считается ИЛ-6, стимулирующий синтез простагландинов (P_g) в плодных оболочках, что влечет за собой

реорганизацию соединительной ткани и шейки матки [34].

Как уже отмечалось, структурное изменение шейки матки происходит на фоне активной продукции простагландинов в децидуальной оболочке, причиной которой могут быть продукты жизнедеятельности *Escherichia coli* (кишечная палочка, вид граммотрицательных палочковидных бактерий), *Bacteroides* (граммотрицательные облигатные анаэробные бактерии) и *Str. agalactiae* (бета-гемолитический, каталазонегативный и факультативный анаэроб) [35]. В качестве одного из механизмов развития преждевременных родов на фоне бактериального вагиноза рассматривается PLA2s – фосфолипаза A2), под влиянием которой из липидов поверхностных мембран патологических клеток высвобождается арахидоновая кислота (C₂₀H₃₂O₂), предшественник простагландина.

После лечения бактериального вагиноза, проведенного в период прегравидарной подготовки, у 22–58% женщин через три-четыре месяца отмечается риск рецидива. Профилактическую терапию бактериального вагиноза беременным с повышенным риском рецидивирования течения следует проводить в срок с 16 и 22 недель до 24 недель [31]. Беременным с латентным течением бактериального вагиноза, подтвержденного лабораторно, лечение проводится однократно на любом сроке гестации, что позволяет минимизировать риск осложнений в послеродовом периоде [31].

Опираясь на данные российских и зарубежных авторов, можно сделать вывод, что бактериальный вагиноз служит предиктором развития преждевременных родов посредством патогена, приводящего к ремоделированию структуры шейки матки (размягчению и укорочению) за счет нарушения целостности ее коллагеновых волокон, гиалуроновой кислоты, уровня содержания H₂O₂ и протеогликанов, а также к преждевременному разрыву плодных оболочек.

Методы диагностики нарушения вагинального биоценоза

Одним из востребованных методов диагностики бактериального вагиноза считается метод Амсея. Диагноз бактериального вагиноза устанавливают в отсутствие только одного из следующих критериев:

- ✓ «ключевые клетки» во влагалищном мазке, окрашенном по Граму;
- ✓ положительный аминный тест;
- ✓ pH влагалища более 4,5;
- ✓ жидкие и однородные специфические влагалищные выделения.

Недостатком такого метода диагностики является возможность получения ложноположительных результатов: попадание спермы, цервикальной слизи и крови в исследуемый материал, а также наличие в нем влагалищной трихомонады (*Trichomonas vaginalis*) могут приводить

к высокому показателю pH влагалища, как и при бактериальном вагинозе [36]. Диагностическим признаком бактериального вагиноза по показателям мазка вагинального содержимого является содержание в нем более 25% «ключевых клеток». К преимуществам данного метода относится оперативность установления диагноза, позволяющая врачу своевременно назначить соответствующую терапию.

Микроскопический метод Айсон-Хэй (Ison Hay) основан на распределении вагинальной микрофлоры по категориям:

- 0 – присутствуют эпителиальные клетки, отсутствуют бактерии;
- 1 – нормофлора;
- 2 – имеется чужеродная микрофлора, снижено количество лактобактерий;
- 3 – смешанная бактериальная флора, почти или полное отсутствие лактобацилл;
- 4 – обнаруживаются грамположительные кокки.

Исходя из критериев диагностики бактериального вагиноза методом Амсея, категория 3 свидетельствует о бактериальном вагинозе, 0, 1, 4 – его отсутствии, 2 – промежуточном типе мазка.

Еще одним лабораторным методом диагностики бактериального вагиноза является метод Нуджента. Он позволяет установить диагноз бактериального вагиноза, если в нативном препарате, исследуемом тремя полями зрения светового микроскопа при 400-кратном увеличении, определяется даже одна «ключевая клетка».

Газожидкостная хроматография помогает диагностировать бактериальный вагиноз по содержанию продуктов метаболизма лактобактерий (лактата) и *G. vaginalis* (сукцината) [4].

Существуют и коммерческие экспресс-тесты бактериального вагиноза, отличающиеся низкой чувствительностью и специфичностью (перчатки для измерения pH влагалища, тест FemExam, BVBlue и др.) [4].

Наиболее информативным методом диагностики бактериального вагиноза на сегодняшний день признана полимеразная цепная реакция, с помощью которой можно не только провести дифференцированное определение микроорганизмов, составляющих влагалищную микроэко систему, но и рассчитать их количество [37].

Профилактика и лечение бактериального вагиноза

Учеными была выдвинута теория о том, что повышенный риск рецидивирования бактериального вагиноза связан с резистентностью постоянной микрофлоры влагалища и недостаточной функцией барьерного иммунитета слизистой оболочки. Врожденный иммунитет – это возможность организма реагировать на чужеродные и потенциально опасные агенты. Бактериальный вагиноз является невоспалительным полимикробным патологическим процессом, происходящим в собственной микрофлоре, вследствие чего ма-



кроорганизм не способен на него эффективно отвечать [31].

В основе терапии бактериального вагиноза лежат такие лекарственные препараты, как метронидазол, клиндамицин и тинидазол. К.И. Плахова, М.Е. Атрошкина и Е.Н. Ильина (2007) определили эффективность лечения бактериального вагиноза клиндамицином; в 83,3% случаев наблюдалось клиническое излечение. В многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых сравнительных клинических исследованиях Л.В. Ткаченко и Я.В. Складановской (2010) доказана его эффективность у беременных с бактериальным вагинозом [31].

По данным В.Н. Прилепской, Э.Р. Довлетхановой и Г.Р. Байрамова (2010), второй этап лечения бактериального вагиноза – восстановление нор-

мальной микрофлоры влагалища про- и эубиотиками в виде интравагинальных суппозиторий. Лечение *L. acidophilum/L. casei rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-4 в дозе не менее 10^7 КОЕ/сут следует проводить не менее десяти дней [38]. По данным исследования, двухэтапная схема лечения эффективна в 87% случаев, а при одновременном назначении антибиотиков и пробиотиков – в 91%. Рецидив имеет место у 1,9% пациенток [38].

Заключение

Бактериальный вагиноз представляет собой многогранный сложный дисбиоз экосистемы влагалища и является достаточно распространенной в современной популяции патологией, требующей своевременной диагностики и эффективного лечения. ❧

Литература

1. Березовская Е.С., Макаров И.О., Гомберг М.А. и др. Биопленки при бактериальном вагинозе. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 2: 34–36.
2. Naruszewich M., Johansson M.L., Zapolska-Downar D., et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299 v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76 (6): 1249–1255.
3. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. М.: МИА, 2003.
4. Савичева А.М., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. и др. Лабораторная диагностика бактериального вагиноза. Методические рекомендации. СПб.: Н-Л, 2011.
5. Contini C., Rotondo J.C., Magagnoli F., et al. Investigation on silent bacterial infections in specimens from pregnant women affected by spontaneous miscarriage. *Cell Physiol.* 2018; 234 (1): 100–107.
6. Horner P., Donders G., Cusini M., et al. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? A position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (11): 1845–1851.
7. Oakeshott P., Kerry S., Hay S., Hay P. Bacterial vaginosis and preterm birth: a prospective community-based cohort study. *Br. J. Gen. Pract.* 2004; 54 (499): 119–122.
8. Уварова Е.В. Комплексная система коррекции дисбиоза влагалища у пациенток с первичным дефицитом эстрогенов на фоне развивающейся и поддерживающей гормональной терапии. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2011; 6: 77–86.
9. Onderdonk A.B., Delaney M.L., Fichorova R.N. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29 (2): 223–238.
10. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011; 118 (5): 533–549.
11. O'Hanlon D.E., Lanier B.R., Moench T.R., et al. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli. *BMC Infect. Dis.* 2010; 19 (10): 120.
12. Pendharkar S., Magopane T., Larsson P.G., et al. Identification and characterization of vaginal lactobacilli from South African women. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 43.
13. Freitas A.C., Chaban B., Bocking A., et al. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 9212.
14. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. и др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? Акушерство и гинекология. 2011; 1: 66–70.
15. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2 (4): 307–313.
16. Bautista C.T., Wurapa E., Sateren W.B. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhoea infections. *Mil. Med. Res.* 2016; 3: 4.
17. Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., Mihret A. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors among women complaining of genital tract infection. *Int. J. Microbiol.* 2017; 4919404.
18. Крысанова А.А. *Gardnerella vaginalis*: генотипическое и фенотипическое разнообразие, факторы вирулентности и роль в патогенезе бактериального вагиноза. Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68 (1): 59–68.

19. Haggerty C.L., Totten P.A., Tang G., et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex. Transm. Infect.* 2016; 92 (6): 441–446.
20. Valenti P., Rosa L., Capobianco D., et al. Role of Lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense. *Front. Immunol.* 2018; 9: 376.
21. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма. *Акушерство и гинекология.* 2016; 4: 133–139.
22. Mendling W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S., Prasauskas V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 300 (1): 1–6.
23. Зильберберг Н.В., Грекова Ю.Н., Левчик Н.К. и др. Принципы терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, у женщин репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2018; 17 (6): 19–25.
24. Манухин И.Б., Балан В.Е., Доброхотова Ю.Э. и др. Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика. *Акушерство и гинекология.* 2020; 6: 105–114.
25. Ahmed A., Earl J., Retchless A., et al. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of *Gardnerella vaginalis* provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. *J. Bacteriol.* 2012; 194 (15): 3922–3937.
26. Kacerovsky M., Vrbacky F., Kutova R., et al. Cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0126884.
27. Xiao B., Wu C., Song W. Association analysis on recurrence of bacterial vaginosis revealed microbes and clinical variables important for treatment outcome. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019; 9: 189.
28. Нормальная беременность. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. М., 2020.
29. Bhakta V., Aslam S., Aljaghwan A. Bacterial vaginosis in pregnancy: prevalence and outcomes in a tertiary care hospital. *Afr. J. Reprod. Health.* 2021; 25 (1): 49–55.
30. Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С. и др. Видовой состав лактобактерий при неспецифических вагинитах и бактериальном вагинозе и его влияние на локальный иммунитет. *Акушерство и гинекология.* 2014; 1: 41–45.
31. Радзинский В.Е., Аганезова Н.В., Артымук Н.В. и др. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: StatusPraesens, 2020.
32. Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов. *Лечащий врач.* 2013; 6: 60.
33. Liu L., Oza S., Hogan D., et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016; 388 (10063): 3027–3035.
34. Vagnall P., Rizzolo D. Bacterial vaginosis: a practical review. *JAAPA.* 2017; 30 (12): 15–21.
35. Майсурадзе Л.В., Магаева Ф.Ю., Алборов Д.К. Влияние бактериального вагиноза на течение беременности, состояние плода и новорожденного. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2014; 6: 58–62.
36. Hoffman M.K., Bellad M.B., Charantimath U.S., et al. A comparison of colorimetric assessment of vaginal pH with nugent score for the detection of bacterial vaginosis. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2017; 1040984.
37. Redelinghuys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M. Bacterial vaginosis: current diagnostic avenues and future opportunities. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020; 10: 354.
38. Чилова Р.А., Проклова Г.Ф., Гончаренко Н.В. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020; 3 (1): 39–43.

Vaginal Microecosystem in Pregnant Women with Bacterial Vaginosis

I.R. Abgaryan, Z.Kh. Uzdenova, PhD, Prof., A.V. Zamilova, PhD, D.A. Kazaryan

Kabardino-Balkar State University named after H.M. Berbekov

Contact person: Diana A. Kazaryan, kazarin-diana@yandex.ru

Microflora is an integral component of the human body, expressed by its ecological system and plays an important role in maintaining colonization resistance, which primarily performs a protective function. The problem of violations of the biocenosis of the vagina during pregnancy is relevant in obstetric practice, since changes in the vaginal microflora lead to a complicated course of pregnancy, childbirth and the postpartum period, as well as the development of infectious and inflammatory processes in the mother and fetus.

Key words: *biocenosis, bacterial vaginosis, premature birth*