



Modern Ideas about the Vaginal Microbiome and its Effect on Pregnancy Outcomes

Pakhomova Zh. E., Kayumova D. T., Karimova M. X.
TMA, Uzbekistan

Annotation: Changing the vaginal microbiome is one of the leading problems contributing to adverse pregnancy outcomes. Violation of the vaginal microbiome in combination with the failure of the cervical barrier leads to the migration of bacteria into the amniotic cavity and the launch of pathological mechanisms leading to termination of pregnancy or premature birth. The article presents modern data on the role of the infectious factor in the genesis of miscarriage. The question of the ability of *Lactobacillus iners* to predispose to the development of pathological vaginal microflora is considered. Attention is paid to the main approaches to the prevention and treatment of dysbiotic disorders.

Keywords: vaginal microbiome, premature birth, spontaneous miscarriage, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis.

Преждевременные роды — основная причина перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире и одна из важнейших проблем практического акушерства. Согласно данным ВОЗ (2015г) 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). В современном представлении генез преждевременных родов основывается на многообразии этиологических факторов, среди которых инфекционные заболевания являются одной из наиболее частых причин [1, 2]. Результаты исследований свидетельствуют о чрезвычайно важной роли вагинального микробиома в осуществлении сексуальной и репродуктивной функций женщины и о необходимости поддержания физиологической микробиоты на протяжении всей беременности [S. Witkin et al 2013].

Вагинальный микробиом насчитывает более 300 видов микроорганизмов и находится в тесной связи со структурными компонентами влагалища. Влагалище покрыто многослойным плоским неороговевающим эпителием, который подвержен циклическим изменениям в ответ на действие половых гормонов. Эстрогены способствуют насыщению эпителия гликогеном, который микроорганизмы, способные к его метаболизму, используют в качестве основного питательного субстрата [2, 3]. Основная роль в поддержании постоянства микробиома влагалища принадлежит лактобациллам. Они выполняют барьерную функцию, препятствуя размножению условно-патогенных и появлению чужеродных микроорганизмов за счет продукции перекиси водорода, молочной кислоты, бактериоцинов, эндобиотиков [4]. В частности, молочная кислота, в отличие от других одновременно присутствующих компонентов, обеспечивающих закисление среды, ингибирует рост бактерий, связанных с бактериальным вагинозом (БВ) [5]. Кроме того, молочная кислота стимулирует активацию Т-хелперов 17-го типа, относящихся к подклассу ТН-лимфоцитов, а также созревание

дендритных клеток и индуцирует синтез гамма-интерферона [6]. Установлено, что повышение pH секрета выше 4,5 сопровождается снижением концентрации физиологических бактерий и заметным увеличением уровня условно-патогенной микрофлоры, что вызывает риск развития патологических изменений в вагинальном микробиоценозе [3, 7]. Эстрогензависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища помогает им обеспечивать колонизационную резистентность вагинального биотопа. Лактобациллы покрывают стенки влагалища сплошным слоем, создавая биопленку и препятствуя адгезии других микроорганизмов. С использованием метагеномного анализа установлено наличие в вагинальном микробиоме около 20 видов лактобацилл [8]. При этом доминирующими являются четыре вида группы *Lactobacillus acidophilus*: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners* [9]. Зачастую у женщины преобладают штаммы одного вида лактобацилл. Однако одновременное присутствие во влагалище здоровой женщины нескольких видов лактобацилл способствует расширению спектра защитных свойств микробиоценоза.

Установлено, что наличие лактобацилл, продуцирующих высокий уровень перекиси водорода, ассоциировано с низкой частотой БВ, преждевременных родов и послеродовых инфекционных осложнений [10, 11]. Изучение генотипических и биохимических свойств вагинальных лактобацилл показало, что *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. vaginalis* представляют собой наиболее часто встречающиеся виды перекиси продуцирующих лактобацилл [12]. Особое место среди лактофлоры занимает *L. iners*. Существование данного вида лактобацилл впервые описал E. Falsen et al. в 1999 г [6]. Относительно позднее открытие этого вида было связано с особенностями культивирования *L. iners*, поскольку ее рост осуществляется только в кровяном агаре, а не в MRS (de Man, Rogosa and Sharpe) или Rogosa агаре, которые используются повседневно для культивирования других видов лактобацилл. Первые данные о выделении *L. iners* у женщин без признаков нарушения микрофлоры влагалища появились в 2002 г. [14]. Дальнейшие исследования показали, что данный вид часто встречается при БВ, обнаруживается у женщин с антенатальными потерями плода в анамнезе [15, 16]. Однако *L. iners* нередко встречается в качестве доминирующего вида и при нормоценозе [17], но, в отличие от других видов лактобацилл, *L. iners* не препятствует размножению условно-патогенной микрофлоры. S. Witkin et al. (2013) определили низкий уровень концентрации молочной кислоты во влагалище у женщин, в составе микробиоценоза которых доминирует *L. iners*, и затем подтвердили это в лабораторных исследованиях и результатами анализа генома данного вида [18]. Эта особенность данного вида является одним из факторов распространенности БВ у таких женщин. R. Rampersad et al. выделили и охарактеризовали токсин инеролизин, выделяемый *L. iners*, аналогичный интермедилизину *Streptococcus intermedius* и вагинолизину *G. vaginalis*, роль которых в патогенезе дисбиотических процессов доказана [19]. При этом происходит гибель других видов лактобацилл и повышение pH вагинальной среды. Это приводит к размножению анаэробов, ассоциированных с БВ. Таким образом, преобладание *L. iners* часто наблюдается в переходный этап между нормальным состоянием влагалищного микробиоценоза и нарушенным и может predispose к развитию патогенной влагалищной микрофлоры, что, в свою очередь, может быть потенциально связано с невынашиванием беременности и преждевременными родами. В состав нормальной микрофлоры влагалища в небольшом количестве могут входить представители условно-патогенной микрофлоры: *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, дрожжеподобные грибы рода *Candida* и представители бактериальных родов *Mobiluncus*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Finegoldia*. Также результаты исследований последних лет показывают, что около 25 % здоровых

женщин имеют «нелакто бациллярный» тип физиологического микробиоценоза, представленный спектром анаэробных бактерий [12]. Однако у всех женщин с данным вариантом микробиома в небольшом количестве присутствуют представители лактофлоры. Наибольшее внимания, учитывая проблему невынашивания беременности, заслуживает вопрос об изменениях микрофлоры влагалища, связанных с беременностью. Механизмы антимикробной защиты материнского организма во время беременности значительно отличаются от механизмов защиты, действующих у небеременных женщин. В целом микрофлора влагалища у здоровых женщин стабильна на протяжении всей беременности и отличается меньшим разнообразием. Изменение гормонального фона ведет к увеличению роста лактобацилл. Среди представителей лактофлоры в подавляющем большинстве присутствуют *L. crispatus* и *L. iners*. В то же время уменьшается количество аэробных грамположительных кокковидных и грамотрицательных палочковидных бактерий, бактероидов и других неспорообразующих строгих анаэробов. Эти изменения постепенно увеличиваются в течение беременности и достигают пика в третьем триместре. Нарушение микробиомовлагалища в сочетании с несостоятельностью цервикального барьера ведет к миграции бактерий в эндо метрий и амниотическую полость и запуску патологических механизмов, приводящих к прерыванию беременности. В целом, необходимо исследование микрофлоры влагалища в первом триместре беременности для своевременного выявления дисбиотических нарушений и санации очага инфекции для снижения рисков прерывания беременности. Микрофлора влагалища представляет собой важный фактор, обеспечивающий женское репродуктивное здоровье. Поскольку нарушение нормального микробиома может приводить к инфекционно-воспалительным заболеваниям генитального тракта и, следовательно, к осложнениям беременности и родов, инфицированию новорожденных, необходимо своевременное выявление инфекционного процесса и проведение патогенетического лечения. Неокончательно решен вопрос в отношении значимости *L. iners* в генезе невынашивания беременности, что требует проведения дополнительных исследований. С целью профилактики и лечения дисбиозов перспективным направлением в терапии представляется применение пробиотиков, а для преодоления последствий антибиотикорезистентности — исследование новых альтернативных подходов к лечению, в частности применение фаготерапии.

В последних исследованиях, посвященных влагалищному микробиому, особое внимание уделялось роли лактобактерий и D- и L-молочной кислот в предотвращении роста бактериальных патогенов, а также способности идентифицировать влагалищную микрофлору с преобладанием иных бактерий вместо защитных лактобацилл. Согласно полученным в них данным, для беременных женщин особо важными являются следующие моменты: 1) определить, преобладают ли лактобактерии в составе микрофлоры влагалища; 2) в случае если лактобактерии не преобладают — провести самостоятельное лечение с целью модификации состава микробиома влагалища и снижения вероятности ПР, обусловленных развитием восходящей бактериальной инфекции. Необходимо использование правильно спланированных протоколов исследований в условиях с низким уровнем дохода населения для подтверждения данной гипотезы.

Список использованной литературы

1. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С. Аэробные вагиниты и беременность // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 25–28.
2. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. — СПб.: МИА, 2012 С-23.

3. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. – М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2015. Доступно по: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/infektsii-peredavaemye-polovymputem.
4. Савичева А.М., Башмакова М.А., Красносельских Т.В., и др. Лабораторная диагностика бактериального вагиноза: методические рекомендации. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. – 28 с.
5. Falsen E, Pascual C, Sjoden B, et al. Phenotypic and phylogenetic characterization of a novel *Lactobacillus* species from human sources: description of *Lactobacillus* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1999;49:217-21. doi: 10.1099/00207713-49-1-217.
6. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116-33. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
7. Han C, Wu W, Fan A, et al. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(2):251-7. doi: 10.1007/s00404-014-3525-9.
8. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:58. doi: 10.3389/fcimb.2013.00058.
9. Stojanovi N, Plešić D, Plešić S. Normal vaginal flora, disorders and application of probiotics in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):325-32. doi:10.1007/s00404-012-2293-7.
10. Stout MJ, Zhou Y, Wylie KM, et al. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):356.e1-356.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.030.
11. Togni G, Battini V, Bulgheroni A, et al. In vitro activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):2490-2. doi:10.1128/AAC.01623-10.
12. Сведения об авторах:
 - Пахомова Жанна Евгеньевна – профессор кафедры Акушерства и гинекологии № 2 Ташкентской медицинской академии.
 - Каюмова Дилрабо Талмасовна – доцент кафедры Акушерства и гинекологии № 2 Ташкентской медицинской академии.
 - Каримова Мохира Хусанкизи – магистрант 1го года Ташкентской медицинской академии кафедры Акушерства и гинекологии № 2.