

МИКРОФЛОРА ВЛАГАЛИЩА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш., Михеенко Г.А.

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России» (634050, Томск, Московский тракт, 2), e-mail: anutik_medik@mail.ru

Нарушение микробиотенноза влагалища с развитием бактериального вагиноза у беременных женщин часто ассоциировано с осложнениями гестационного периода, родов и послеродового периода. Целью данной работы явилось изучение качественного и количественного состава влагалищной микрофлоры у беременных женщин с бактериальным вагинозом при симптомном и бессимптомном течении заболевания. В исследовании принимали участие 120 беременных женщин в сроке гестации от 16 до 20 недель, которые были разделены на 3 группы. Первую группу (n=40) составили женщины с клинически выраженным бактериальным вагинозом. Беременные с бессимптомным течением заболевания (n=40) и здоровые беременные женщины (n=40) вошли во вторую и третью группы соответственно. У всех пациенток изучался качественный и количественный состав бактериальной флоры влагалища с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. В результате исследования было выявлено, что у беременных пациенток с выраженными клиническими проявлениями бактериального вагиноза наблюдается преобладание во влагалище *G. vaginalis* и *A. vaginae*, концентрации которых положительно коррелировали со степенью выраженности дисбиоза. В то же время, у беременных женщин с бессимптомным течением бактериального вагиноза, наблюдалось доминирование во влагалище *Mobiluncus spp.*, при отсутствии связи между степенью выраженности дисбиоза и концентрацией анаэробных микроорганизмов.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, беременность, дисбиоз влагалища.

VAGINAL MICROFLORA IN PREGNANT WOMEN WITH A BACTERIAL VAGINOSIS

Podgognaya A.V., Makhmutkhodzhaev A.S., Mikheenko G.A.

Siberian State Medical University (634050, Tomsk, Moskovsky tract, 2), e-mail: anutik_medik@mail.ru

Abnormality of vaginal microbiocenosis with development of a bacterial vaginosis in pregnant women is usually associated with complications of the pregnancy, childbirth and the postpartum period. The purpose of this work was studying of qualitative and quantitative characteristics of vaginal microflora in pregnant women with a bacterial vaginosis at a symptomatic and asymptomatic course of a disease. We evaluated 120 pregnant women in their gestation age from 16 to 20 weeks who were divided into 3 groups. The first group (n=40) includes women with high clinically intensity of bacterial vaginosis. The pregnant women without complaints who had the asymptomatic course of the disease (n=40) and healthy pregnant women (n=40) were included respectively into groups the second and the third groups. The qualitative and quantitative characteristics of vaginal bacterial flora was tested with the qPCR in real time. It was revealed that *G. vaginalis* and *A. vaginae* were prevalent in a vagina of pregnant patients with the high intensity clinical implication of a bacterial vaginosis. Furthermore, concentration of this bacteria correlated positively with degree of disbiosis. At the same time, *Mobiluncus spp.* dominates in the vagina in pregnant women with asymptomatic implication of a bacterial vaginosis. But in this case there were not correlations between intensity of the disbiosis and concentrations of anaerobic bacteria.

Keywords: bacterial vaginosis, pregnancy, vaginal disbiosis.

Вопросы воспалительных заболеваний женских половых органов относятся к наиболее актуальным в акушерстве и гинекологии [1]. Одним из наиболее частых воспалительных заболеваний влагалища является бактериальный вагиноз (БВ), осложняющий 15–37% всех беременностей [1, 3, 10]. При этом почти у половины пациенток нарушение микроценоза влагалища протекает без существенных клинических проявлений и жалоб [2].

Хорошо известна связь дисбиоза влагалища с развитием акушерских осложнений, среди которых внутриутробная инфекция, преждевременное излитие околоплодных вод, послеродовые гнойно-воспалительные заболевания [7, 8, 9]. В то же время, многие вопросы, касающиеся диагностики и ведения беременных с бактериальным вагинозом, особенно при бессимптомном течении заболевания, остаются нерешенными [4, 5, 6]. Неясными остаются причины, обуславливающие отсутствие симптомов, и роль таких форм заболевания в гестационном процессе. Возможно, что характер течения и степень выраженности БВ зависят от преобладания определенных видов микроорганизмов, а также особенностей местного иммунитета влагалища.

Целью настоящего исследования явилось изучение состава влагалищной микрофлоры при бактериальном вагинозе у беременных женщин в зависимости от характера течения заболевания.

Материал и методы исследования

В исследование были включены беременные женщины в возрасте от 20 до 35 лет (26 ± 4 лет), в сроке гестации от 16 до 20 нед (17 ± 1 нед). В качестве критериев включения выступали наличие у беременных женщин бактериального вагиноза и информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз бактериального вагиноза устанавливали на основании критериев Амсея по общепринятой методике [1, 6].

По результатам обследования на этапе включения пациенток в исследование были сформированы три группы наблюдения. Первую группу составили 40 беременных с яркими проявлениями заболевания, предъявлявшие жалобы, характерные для БВ. Сорок беременных, не предъявлявших жалобы, но по результатам обследования у которых был диагностирован дисбиоз влагалища, вошли во 2 группу (бессимптомное течение БВ). У пациенток данной группы при опросе отсутствовали жалобы и при клиническом осмотре не было отмечено наличие обильных выделений из половых путей с неприятным запахом, но по результатам аминного теста, рН-метрии и микроскопии влагалищного мазка выявлялись явные признаки дисбиоза влагалища, на основании чего устанавливали диагноз БВ. В третью, контрольную группу, были включены 40 беременных женщин, у которых отсутствовали жалобы и лабораторные признаки БВ.

Количественную и качественную оценку микрофлоры влагалища осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Результат получали в виде абсолютного количества ДНК микроорганизмов (геном-эквивалент (ГЭ)/образец и $\lg[\text{ГЭ}/\text{образец}]$) и относительного количества генетически родственных групп микроорганизмов в общей бактериальной массе. Далее определяли относительное число отдельных видов бактерий, выраженное как разница десятичных логарифмов количества

соответствующего микроорганизма и общей бактериальной массы, а также в процентах по отношению к общей бактериальной массе (ОБМ). Заключение о выраженном дисбиозе влагалища делали при доле лактобактерий в ОБМ менее 20%. Относительное содержание лактобактерий от 20 до 80% считали соответствующим умеренному дисбиозу, более 80% – нормоценозу.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Statistica for Windows (версия 8,0). Для сравнения групп по количественным переменным применяли параметрический дисперсионный анализ (ANOVA), по качественным переменным – критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Все женщины, включенные в настоящее исследование, отвечали критериям диагноза бактериального вагиноза, но как было указано выше, отсутствие жалоб и относительно скудная клиническая симптоматика у части пациенток позволили сформировать группу с бессимптомным течением. Интересным представляется сравнение пациенток с различным течением БВ по характеристикам, позволяющим судить о степени выраженности дисбиоза, в частности, изменению кислотности влагалища и угнетению лактобациллярной флоры.

Одной из основных характеристик биоценоза влагалища является его кислотность (рН), поддержание которого в пределах величин 3,4-4,4 ассоциировано с преобладанием лактобактерий над условно-патогенными микроорганизмами. По результатам рН-метрии влагалища в обеих группах пациенток с бактериальным вагинозом уровни рН в 96% ($n=77$) случаев находились в диапазоне 5-7. Несмотря на сравнительную скудность симптомов, у пациенток 2 группы наблюдалось достаточно выраженное нарушение кислотности влагалища. В 80% случаев уровень рН влагалища у пациенток этой группы был выше 5,1 (против 52,5% в 1 группе, $p < 0,05$). В связи с этим можно предположить, что даже при отсутствии жалоб на выделения у беременных женщин очень важно проводить рН-метрию содержимого влагалища для выявления нарушения соотношения между лактобациллярной и условно-патогенной микрофлоры. В случае значений рН превышающих 4,5, проводить дополнительное обследование для исключения или подтверждения бактериального вагиноза.

Изучение количественного и качественного состава бактериальной флоры показало, что общая бактериальная масса во влагалище во всех группах женщин колебалась от 10^6 до 10^8 ГЕ/образец. Отмечено увеличение ОБМ в группах пациенток с бактериальным вагинозом по сравнению с контрольной группой (средний логарифм $7,2 \pm 0,4$ и $7,17 \pm 0,5$ для 1 и 2 групп соответственно, при $6,9 \pm 0,2$ в 3 группе, $p = 0,006$). При этом обнаружено значительное снижение уровня *Lactobacillus spp.* в обеих группах женщин с бактериальным вагинозом по

сравнению с контрольной группой, в которой у всех пациенток количество *Lactobacillus* spp. превышало 10^6 ГЕ/образец и составляло величину более 80% ОБМ (табл. 2).

Анализ степени нарушения биоценоза влагалища показал преобладание относительного числа женщин с выраженным дисбиозом среди пациенток с бессимптомным течением заболевания (группа 2) при сравнении с беременными женщинами 1 группы (табл. 1). Пациентки 2 группы характеризовались одновременным отсутствием яркой клинической симптоматики бактериального вагиноза и достаточно выраженным дисбиозом, по данным рН-метрии и содержанию лактобактерий во влагалище (табл. 1).

Таблица 1

Степень выраженности дисбиоза у беременных женщин с симптомным и бессимптомным течением бактериального вагиноза.

| Дисбиоз | Группа 1 (n=40) | Группа 2 (n=40) | p |
|------------|-----------------|-----------------|--------|
| Выраженный | 20 (50%) | 31 (77,5%) | <0,001 |
| Умеренный | 20 (50%) | 9 (22,5%) | <0,001 |

Развитие бактериального вагиноза чаще всего ассоциировано с несколькими основными видами анаэробов, среди которых *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp. и *Atopobium vaginae* [1, 3, 10]. Количество указанных трех микроорганизмов во влагалище у беременных женщин в 1 и 2 группах колебалось от 10^3 до 10^8 ГЕ/образец, и было выше, чем в группе пациенток с нормоценозом, где количество условно-патогенных микроорганизмов не превышало 10^4 ГЕ/образец.

Количество лактобацилл и основных видов условно-патогенных бактерий у пациенток исследуемых групп представлены в табл. 2. Концентрация анаэробных микроорганизмов, превышающая среднее значение логарифма равное 6, может свидетельствовать об их основной роли в развитии бактериального вагиноза.

Таблица 2

Содержание лактобациллярной и условно-патогенной флоры во влагалище у беременных женщин исследуемых групп (lg).

| Виды бактерий | Группа 1 (n=40) | Группа 2 (n=40) | Группа 3 (n=40) | p# |
|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| <i>Lactobacillus</i> spp. | 5,48±1,19 | 5,11±1,08 | 6,87±0,18 | <0,001 |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 6,73±0,6 | 4,64±0,74 * | 3,42±0,72 | <0,001 |
| <i>Atopobium vaginae</i> | 6,3±0,43 | 5,14±0,67 * | 5,35±0,86 | <0,001 |
| <i>Mobiluncus</i> spp. | 5,07±0,19 | 6,97±0,48 * | 3,74±1,0 | <0,001 |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с группой 1; # - значимость различий при сравнении между тремя группами (ANOVA).

Как видно из представленных в табл. 2 данных, у беременных женщин с явными симптомами заболевания наиболее частой причиной развития бактериального вагиноза является *Gardnerella vaginalis*. Значительная роль в развитии бактериального вагиноза принадлежит так же *Atopobium vaginae*. В группе женщин с дисбиозом, но невыраженной симптоматикой и отсутствием характерных для бактериального вагиноза жалоб (группа 2), в микрофлоре влагалища преобладал *Mobiluncus spp* (табл. 2). Указанные различия в составе микрофлоры могут, возможно, объяснять различный характер течения заболевания.

Далее была выполнена оценка зависимости степени выраженности дисбиоза влагалища у пациенток с БВ от качественного и количественного состава условно-патогенной микрофлоры влагалища. Как уже указывалось выше, у беременных женщин с клинически невыраженными проявлениями БВ (группа 2) степень дисбиоза оставалась высокой и даже опережала таковую в группе пациенток с явными проявлениями заболевания. При этом, однако, не было выявлено связи между количеством условно-патогенных микроорганизмов или преобладанием отдельных видов и степенью выраженности дисбиоза влагалища у пациенток данной группы. Напротив, в группе пациенток с яркими проявлениями БВ наблюдалась прямая зависимость степени нарушения биоценоза влагалища от концентрации *G. vaginalis* и *A. vaginae* (табл. 3). Механизмы, лежащие в основе этой зависимости, возможно, связаны с особенностями местного иммунитета и требуют дальнейшего изучения.

Таблица 3

Содержание лактобациллярной и условно-патогенной флоры в содержимом влагалища у беременных женщин исследуемых групп с разной выраженностью дисбиоза (lg).

| Виды бактерий | Группа 1 (n=40) | | Группа 2 (n=40) | |
|------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| | Умеренный дисбиоз (n=20) | Выраженный дисбиоз (n=20) | Умеренный дисбиоз (n=9) | Выраженный дисбиоз (n=31) |
| <i>Lactobacillus spp.</i> | 6,6±0,4 | 4,4±0,4 | 6,8±0,6 | 4,6±0,6 |
| | p<0,001 | | p=<0,001 | |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 6,3±0,2 | 7,2±0,5 | 4,5±0,6 | 4,7±0,8 |
| | p<0,001 | | p=0,488 | |
| <i>Atopobium vaginae</i> | 6,1±0,3 | 6,6±0,4 | 5,2±0,7 | 5,1±0,7 |
| | p=0,001 | | p=0,943 | |
| <i>Mobiluncus spp.</i> | 5,0±0,2 | 5,2±0,2 | 7,1±0,7 | 7,0±0,4 |
| | p=0,053 | | p=0,464 | |

Выводы

Таким образом, выраженность симптомов и степень дисбиоза при бактериальном вагинозе у беременных женщин определяется характером доминирующей условно-

патогенной флоры. У пациенток с яркой клинической симптоматикой и выраженными клиническими проявлениями заболевания наблюдается преобладание *G. vaginalis* и *A. vaginae*, концентрации которых положительно коррелируют со степенью выраженности дисбиоза. В то же время, у беременных женщин с бессимптомным течением бактериального вагиноза, наблюдается доминирование во влагалище *Mobiluncus spp.* При этом не наблюдается связи между степенью выраженности дисбиоза и клинической симптоматикой, и нередко имеет место более значимое угнетение лактобациллярной флоры. Полученные в настоящем исследовании данные указывают на возможную важную роль характера условно-патогенной флоры в отношении течения бактериального вагиноза и диктуют необходимость поиска механизмов, определяющих особенности нарушения биоценоза влагалища и их значение для гестационного процесса.

Список литературы

1. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщины // Федеральные клинические рекомендации.- М. - 2013.
2. Доброхотова Ю.Э. Современные подходы к терапии вагинальных дисбиозов у беременных групп риска / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. – Том 8, № 1.– С. 62-65
3. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленка? // Практическая медицина. – 2011. -Том5 №53. – С. 7-10.
4. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S.J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // Cochrane Database of Systematic Reviews.- 2013. - Issue 1.
5. Doerflinger S.Y., Throop A.L., Herbst-Kralovetz M.M. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner/ Doerflinger S.Y., Throop A.L., Herbst-Kralovetz M.M. // J. Infect. Dis. – 2014. Vol. 209, № 12. — P. 1989-99.
6. Kimberly A. Workowski, Gail Bolan Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. - 2014.
7. Leitich H. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis / Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — № 189. — P. 139-147.
8. Raluca Datcu Characterization of the vaginal microflora in health and disease / Raluca Datcu // Dan. Med. J. – 2014. Vol. 61, № 4. — P. B4830.

9. Reid G. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor / Reid G., Bocking A. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — № 189. — P. 1202-1208.
10. Swidsinski A. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole / Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. // Am J Obstet Gyn. – 2008. - Vol. 198, № 1. – P. 97-103.

Рецензенты:

Куценко И.Г., д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Томск;

Юрьев С.Ю., д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Томск.