

# ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА НА ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ

Т.Н. Захаренкова, Ю.Д. Каплан

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

## Резюме

В статье представлены особенности биоценоза урогенитального тракта беременных женщин с синдромом «короткой» шейки матки в динамике беременности. Проведен поиск возможных дополнительных факторов риска спонтанных преждевременных родов у этого контингента беременных после коррекции «короткой» шейки матки, оценен риск реализации внутриутробной инфекции плода.

## Ключевые слова

Беременность, преждевременные роды, микробиота урогенитального тракта, внутриутробная инфекция.

Микробиоценоз влагалища является составной частью единой микробной экологической системы человека, сформировавшейся в процессе онто- и филогенеза, включающей макроорганизм и разнообразные по количественному составу и таксономической принадлежности ассоциации бактерий, вирусов, грибов, простейших (микробиоту), а также их метаболиты, сконцентрированные в относительно открытом влагалищном биотопе. Патологические изменения биоценоза урогенитального тракта беременной являются одним из важнейших факторов риска преждевременных родов [1]. Особую значимость состав биоценоза влагалища приобретает у беременных группы высокого

риска досрочного прерывания беременности с наличием синдрома «короткой» шейкой матки (КШМ), когда возрастает риск распространения инфекции из нижнего отдела генитального тракта в полость матки с развитием хориоамнионита [1-3]. Кроме того, активация продукции провоспалительных цитокинов на фоне бактериального вагинита или вагиноза запускает простагландиновый каскад и сокращения миометрия, что приводит к дальнейшему укорочению шейки матки, а впоследствии может привести к преждевременному разрыву плодных оболочек. В такой ситуации коррекция КШМ, будь то швом или акушерским пессарием, может оказаться низкоэффективной или даже усугубить риск невынашивания беременности,

© Т.Н. Захаренкова, Ю.Д. Каплан



так как любое инородное тело является дополнительным фактором повышенной колонизации влагалища условно-патогенными микроорганизмами [1, 4, 5]. Понимание влияния изменений биоценоза у беременных с КШМ на дальнейшее течение беременности и ее исходы — крайне важная задача современного акушерства, решение которой открывает перспективы совершенствования тактики ведения беременных с КШМ, и в частности после ее коррекции, для предупреждения досрочного прерывания беременности.

**Цель исследования** — оценить особенности состава биоценоза влагалища у женщин группы риска преждевременных родов по сравнению с физиологическим течением беременности и возможные факторы риска досрочного прерывания беременности.

### Материалы и методы

Проведено проспективное исследование, включающее 120 беременных женщин. Основную группу составили 90 беременных, у которых при проведении трансвагинальной ультразвуковой цевикометрии на сроках 19-25 недель выявлено укорочение шейки матки до 25 мм и менее, что в последующем было скорректировано путем наложения шва (2 случая) или введением акушерского pessaria (88 случаев). Группу контроля составили 30 женщин с физиологическим течением беременности. Для оценки влияния нарушений биоценоза влагалища на развитие СПР у женщин с «короткой» шейкой матки провели целевое деление основной группы. В 1А подгруппу (n=34) вошли женщины с «короткой» шейкой матки и досрочным прерыванием беременности на сроках 133-258 дней, 1Б подгруппу (n=56) составили женщины с «короткой» шейкой матки, родоразрешенные на сроке 259 дней и более. Всем женщинам выполнялось бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого влагалища в первой половине беременности до момента диагностики КШМ, на момент ее выявле-

ния и после коррекции, а также в соответствующие сроки в группе контроля.

Статистический анализ данных проведен с использованием программы STSTATISTICA 8.0. Различия между группами по качественным признакам оценивали с помощью метода  $\chi^2$  или одностороннего критерия Фишера (p). Статистически значимыми считались результаты при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Возраст женщин основной группы составил 27 (26; 32) лет и статистически значимо не различался с женщинами группы контроля — 28,5 (26; 31) лет ( $U=811$ ;  $p_{1-2}=0,98$ ). Также не выявлено значимых различий между 1А (27 (26; 31) лет) и 1Б (28,5 (26,5; 32,5) лет) подгруппами ( $U=801$ ;  $p_{1А-1Б}=0,21$ ).

По данным микроскопического исследования отделяемого влагалища на сроках до 19 недель у беременных основной группы в 25,6% случаев были выявлены нарушения биоценоза влагалища, что было значимо чаще, чем в группе контроля, где только в 6,7% случаев течение беременности осложнилось неспецифическим вагинитом на этих сроках ( $p(F)=0,036$ ). При этом в 1А подгруппе по сравнению с 1Б подгруппой нарушения биоценоза влагалища статистически значимо чаще предшествовали развитию синдрома КШМ (у 38,2% против 17,9% беременных,  $\chi^2=4,62$ ;  $p_{1А-1Б}=0,045$ ). Как в 1А, так и в 1Б подгруппах частота вагинита неспецифической этиологии была в 2 раза чаще, чем частота бактериального вагиноза.

При проведении бактериологического исследования отделяемого влагалища у 12 (13,3%) беременных основной группы и 3 (10,0%) беременных группы контроля получен рост аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры в концентрации более  $10^4$  КОЕ/мл. В группе контроля в 2 случаях идентифицирована *Candida albicans*, в 1 — *Staphylococcus epidermidis*. В основной группе независимо от исхода беременности был несколько более разнообразный спектр

выделенных микроорганизмов: *Candida albicans* — в 3 случаях, *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* — по 2 случая и по 1 случаю — *Corinebacterium spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*.

На сроках 19-25 недель, когда в основной группе была диагностирована КШМ, нарушения биоценоза влагалища были выявлены у 24 (26,7%) женщин основной группы против 4 (13,3%) случаев в группе контроля, что значимо не различалось. В то же время следует отметить значимые различия подгрупп 1А и 1Б, где нарушения биоценоза выявлены у 41,2 и 17,9% беременных соответственно в момент диагностики КШМ ( $\chi^2=5,9$ ;  $p_{1А-1Б}=0,03$ ). Причем именно неспецифический вагинит был значимо чаще диагностирован в подгруппе с недоношиванием беременности, чем в подгруппе, доносившей беременность до срока родов (29,4% против 10,7%,  $\chi^2=5,06$ ;  $p_{1А-1Б}=0,04$ ), и не было выявлено различий по частоте бактериального вагиноза (11,8% и 7,1% соответственно;  $p=0,47$ ).

Следует отметить, что в контрольной группе в I и II триместрах не было ни одного случая бактериального вагиноза.

При проведении бактериологического исследования отделяемого влагалища на сроках 19-25 недель рост аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры в концентрации более  $10^4$  КОЕ/мл был получен у 16 (17,8%) беременных основной группы и 4 (13,3%) беременных группы контроля, что не имело значимого различия. У женщин группы контроля были выделены *Candida albicans* — в 2 случаях, по 1 случаю — *Escherichia coli* и *Streptococcus pyogenes*. Большим разнообразием был представлен спектр микроорганизмов, выделенных от женщин основной группы: *Candida albicans* — 4 случая, *Escherichia coli* — 3 случая, *Enterococcus faecalis* — 2 случая и по 1 случаю — *Corinebacterium spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*,

*Enterococcus faecium*, а также не встречавшиеся в посевах ранее *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus agalactiae*, имеющие доказанную роль в развитии тяжелой инфекционно-воспалительной патологии новорожденных, особенно недоношенных.

После проведения коррекции КШМ отмечено значительное увеличение частоты нарушений биоценоза влагалища в основной группе — 39 (43,3%) случаев, что было значимо чаще, чем у женщин с физиологическим течением беременности, — 3 (10%) случая (табл. 1).

У женщин с «короткой» шейкой матки после проведенной коррекции в 6,9 раза чаще, чем у женщин контрольной группы, в течение беременности отмечались нарушения биоценоза влагалища ( $p(F)=0,0008$ ;  $OR=6,9$ ; 95% CI 1,9-24,3). При этом значимые различия между основной и контрольной группами были именно по частоте встречаемости бактериального вагиноза ( $p(F)=0,014$ ). В подгруппе 1А неспецифический вагинит встречался в 2 раза чаще, значимых различий с подгруппой 1Б выявлено не было ( $\chi^2=3,5$ ;  $p_{1А-1Б}=0,08$ ).

Таким образом, на фоне проведенной коррекции отмечалось статистически значимое увеличение частоты нарушения биоценоза влагалища, что, в свою очередь, не ухудша-

**Таблица 1**

Частота встречаемости нарушений биоценоза влагалища у беременных после коррекции КШМ и в группе контроля

Нарушения биоценоза влагалища	Основная группа (n=90)		Группа контроля (n=30)	Уровень статистической значимости, p
	1А подгруппа (n=34)	1Б подгруппа (n=56)		
Нарушения микрофлоры, в том числе:	19 (55,9%)	20 (35,7%)	3 (10%)*	$p(F)_{ок} = 0,0008$ $\chi^2=3,5$ ; $p_{1А-1Б}=0,08$
Вагинит неспецифической этиологии	10 (29,4%)	8 (14,3%)	2 (6,7%)	$p(F)_{ок} = 0,15$ $\chi^2=3,1$ ; $p_{1А-1Б}=0,11$
Бактериальный вагиноз	9 (26,4%)	12 (21,4%)	1 (3,3%)*	$p(F)_{ок} = 0,014$ $\chi^2=0,3$ ; $p_{1А-1Б}=0,61$

Примечание: \* — различия статистически значимы по сравнению с основной группой.

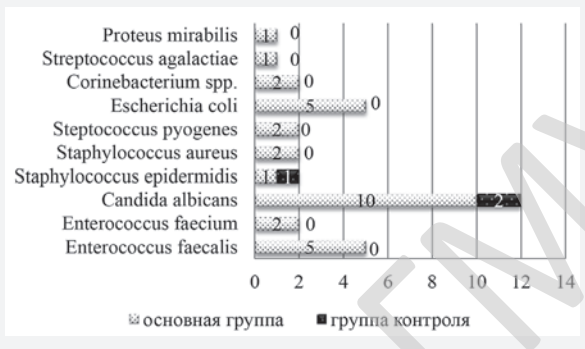
ло прогноз беременности у женщин с КШМ, так как проводилась своевременная санация влагалища и назначался курс антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью выделенных микроорганизмов.

При бактериологическом исследовании отделяемого влагалища у беременных основной группы после коррекции КШМ было получено в 2 раза больше положительных посевов, чем до ее проведения (рис.). Рост аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры в концентрации более  $10^4$  КОЕ/мл был получен у 31 (34,4%) беременной основной группы и лишь у 3 (10,0%) беременных группы контроля ( $\chi^2=5,47$ ;  $p(F)=0,019$ ). У женщин группы контроля были выделены *Candida albicans* — в 2 случаях и в 1 случае — *Staphylococcus epidermidis*. В основной группе беременных после коррекции КШМ независимо от исхода беременности наиболее часто выделялась по-прежнему *Candida albicans* — 10 случаев, наблюдалось по 5 случаев идентификации *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*, по 2 случая выделения *Corinebacterium spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и по 1 случаю — *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* и *Proteus mirabilis*.

Нами изучено состояние здоровья 118 новорожденных. У двух женщин 1А подгруппы в результате преждевременного излития околоплодных вод беременность завершилась самопроизвольным поздним выкидышем на сроках 148 дней и 153 дня. Антропометрические показатели новорожденных в контрольной группе и 1Б подгруппе были сопоставимы. Так, вес новорожденных 1Б подгруппы составил 3350 (3180; 3705) г, рост 52 (51;55) см, а у женщин с физиологическим течением беременности — 3420 (3240; 3720) г и 54 (52; 56) см ( $U_{1Б-К}=792$ ;  $p=0,66$ ). У женщин с преждевременными родами (1А подгруппа) вес новорожденных составил 2320 (1890; 3010) г, рост 48 (45; 50) см. В табл. 2 представлены данные о реализации внутриутробной инфекции.

### Рисунок

Частота встречаемости и спектр микроорганизмов, выделенных из влагалища беременных после коррекции КШМ и беременных группы контроля



Частота реализации ВУИ у новорожденных из 1А подгруппы составила 17 (53,1%), что было в 3 раза чаще ( $p_{1А-1Б}=0,035$ ), чем у новорожденных 1Б подгруппы, где частота реализации ВУИ составила 16 (28,6%) ( $OR_{1А-1Б}=3,0$ ; 95% CI 1,2-7,6;  $p=0,017$ ). «Короткая» шейки матки, выявленная и скорректированная на сроках 19-25 недель, вне зависимости от исходов беременности, в 36 раз повышает риск реализации ВУИ новорожденного по сравнению с детьми из группы контроля ( $OR_{1-2}=36$ ; 95% CI 2,17-620,2;  $p=0,0124$ ). Домой выписано 29 (96,7%) новорожденных группы контроля (1 ребенок с аномалиями развития

Таблица 2

Структура внутриутробной инфекции у новорожденных (n=118)

Признак	Основная группа (n=88)		Группа контроля (n=30)	Уровень статистической значимости, p
	1А подгруппа (n=32)	1Б подгруппа (n=56)		
ВУИ (все случаи)	17* (53,1%)	16 (28,6%)	0** (0%)	$p(F)_{1-2}=0,038$ $p(F)_{1А-1Б}=0,0001$
Врожденная пневмония	9 (28,1%)	10 (17,8%)	0** (0%)	$p(F)_{1-2}=0,0032$ $p(F)_{1А-1Б}=0,28$
Инфекции, специфические для новорожденных (ринит, конъюнктивит, везикулит)	7 (21,8%)	5 (8,9%)	0** (0%)	$p(F)_{1-2}=0,0113$ $p(F)_{1А-1Б}=0,11$
Генерализованная ВУИ	1 (3,1%)	1 (1,8%)	0 (0%)	$p(F)_{1-2}=0,84$ $p(F)_{1А-1Б}=0,76$

Примечания: \* — различия статистически значимы по сравнению с 1Б подгруппой; \*\* — различия статистически значимы по сравнению с основной группой.

почек переведен для оперативного лечения) и 36 (40,9%) новорожденных основной группы. В отделение выхаживания переведен 21 (23,8%) недоношенный ребенок, в отделение патологии новорожденных — 25 (28,4%), в отделение патологии ЦНС — 7 (7,9%) новорожденных.

## Выводы

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Более частое выявление нарушений биоценоза влагалища у беременных, предшествующее развитию «короткой» шейки матки, чем у беременных с физиологическим течением беременности ( $p=0,036$ ), и особенно в группе «короткой» шейки матки и недонашивания беременности по сравнению со срочными родами ( $p=0,045$ ), доказывает необходимость контроля и коррекции биоценоза влагалища во время беременности для предупреждения спонтанных преждевременных родов.
2. Важным фактором риска преждевременных родов явился неспецифический аэробный вагинит ( $p=0,04$ ) и расширение спектра условно-патогенных микроорганизмов во влагалищном биоценозе на момент диагностики «короткой» шейки матки, что диктует необходимость проведения своевременной (сразу после диагностики нарушений) коррекции биоценоза (санация и восстановление нормальной микрофлоры) для снижения риска досрочного прерывания беременности в группе «короткой» шейки матки,

а возможно, даже для предупреждения укорочения шейки матки.

3. Проводимая коррекция «короткой» шейки матки приводила к значимому увеличению частоты нарушений биоценоза влагалища ( $p=0,0008$ ) с преобладанием бактериального дисбиоза ( $p=0,08$ ), что, возможно, обусловлено предварительной проведенной антибактериальной терапией без восстановления лактофлоры, и в нашем исследовании не ухудшала прогноз беременности у женщин с «короткой» шейкой матки, так как пробиотики сразу включались в назначения.
4. Низкая частота роста аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры из отделяемого влагалища по сравнению с данными бактериоскопического исследования, относительно низкая частота дисбиозов, диагностированных при бактериоскопии, и отсутствие возможности получить рост анаэробов при стандартных условиях проведения бактериологического исследования диктуют необходимость исследования облигатной анаэробной микрофлоры в нарушении биоценоза влагалища с применением молекулярно-генетических методов диагностики.
5. Вне зависимости от исходов беременности наличие «короткой» шейки матки, выявленной и скорректированной на сроках 19-25 недель гестации, в 36 раз повышает риск реализации ВУИ новорожденного по сравнению с детьми, рожденными от матерей с физиологическим течением беременности.

*Надійшла до редакції 20.03.2019 р.*

## Список использованной литературы

1. Tejada В.М. Maternal sepsis complicating arabin cervical pessary placement for the prevention of preterm birth: a case report / В.М. Tejada // BMC Pregnancy Childbirth. — 2017. — Vol. 17. — P. 34. Published online 2017 Jan. 17. Doi: 10.1186/s12884-016-1209-0.
2. Воронцова М.С. Способ ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью / М.С. Воронцова, Е.Н. Кравченко, О.Ю. Цыганкова // Мать и дитя в Кузбассе. — 2018. — № 1. — С. 18-23.
3. Особенности влагалищного биоценоза беременных с несостоятельностью обтурационной функции шейки матки и возможности их коррекции / И.А. Жабченко [и др.] // Здоровье женщины. — 2016. — № 9. — С. 59-63.
4. Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: a randomized clinical trial / G. Jama Saccone [et al.]. — 2017. — T. 318, № 23. — С. 2317-2324.
5. Тапильская Н.И. Применение препарата лактожиналь для коррекции нарушения микробиоценоза влагалища у беременной с наложенным швом на шейку матки: клинический случай и обзор литературы / Н.И. Тапильская, А.М. Савичева, Е.В. Шипицына // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — Т. 65, № 6. — С. 36-44.