

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 пессария (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 χ^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 доношиванием 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.

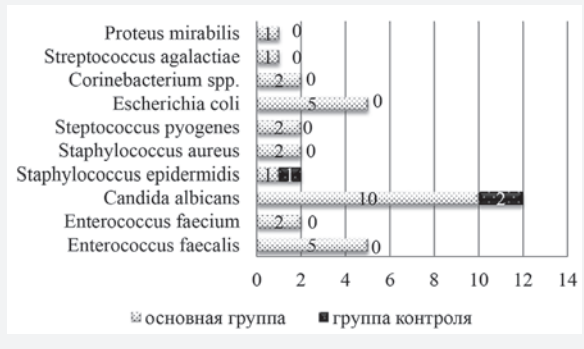
ло прогноз беременности у женщин с КШМ, так как проводилась своевременная санация влагалища и назначался курс антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью выделенных микроорганизмов.

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 корригированная 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 биотопе 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 предварительно 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 V.M. Maternal sepsis complicating arabin cervical pessary placement for the prevention of preterm birth: a case report / V.M. 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 биотопа 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.