

**№3/1999 ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ О КЛИНИЧЕСКОЙ  
МИКРОБИОЛОГИИ**

**Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии  
А.С. Анкирская**

**Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва**

Учение о нормальной микрофлоре организма человека в настоящее время находится в центре внимания клинических микробиологов. Это связано с тем, что на фоне урбанизации человеческого общества и нарастающих экологических проблем, в эру антибиотиков и в условиях действия других факторов, влияющих на иммунный статус макроорганизма, происходят значительные изменения в эволюционно сложившихся микробиоценозах человеческого организма. Как следствие этого процесса можно рассматривать возрастающую роль условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) при инфекционных заболеваниях, в том числе и при акушерской патологии. Достижения научно-технического прогресса, в частности возросший методический уровень исследований в клинической микробиологии, позволили по-новому оценить значение нормальной микрофлоры для организма человека. Было показано, что нормальная микрофлора влагалища обеспечивает так называемую колонизационную резистентность (КР) генитального тракта. КР подразумевает совокупность механизмов, обеспечивающих постоянство количественного и видового состава нормальной микрофлоры, что предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение УПМ, входящих в состав нормального микроценоза, и распространение их за пределы своих экологических ниш.

**Вагинальная микрофлора (микроценоз)**

Постоянная микрофлора  
(индигенная, автохтонная)  
95-98 %  
*Lactobacillus* spp.

Транзиторная микрофлора  
(случайная, аллохтонная)  
2-5 %  
*Staphylococcus* spp.  
*Corynebacterium* spp.  
*Bacteroides-Prevotella* spp.  
*Micrococcus* spp. и др.

Как и другие микроценозы, вагинальный микроценоз у женщин репродуктивного возраста в норме состоит из постоянно обитающих микроорганизмов (индигенная, автохтонная микрофлора) и транзитных (аллохтонная, случайная микрофлора). Индигенная микрофлора доминирует по численности популяции, хотя количество видов, представляющих ее, невелико в отличие от видового разнообразия транзитных микроорганизмов, общая численность которых в норме не превышает 3-5 % от всего пула, составляющего микроценоз. Состояние КР влагалища связывают именно с резидентной микрофлорой, которая у женщин репродуктивного возраста представлена обширной группой лактобацилл. Благодаря специфической адгезии на эпителиальных клетках образуется биопленка, состоящая из микроколоний лактобацилл, окруженных продуктами их метаболизма, - гликокаликсом.

Старые представления о микрофлоре влагалища, бытующие со времен Дедерлейна, как однородной и постоянной, в настоящее время кардинально пересматриваются, что

связано с современными методическими возможностями культивирования микроорганизмов. Результаты современных исследований позволяют характеризовать вагинальную микроэкосистему как весьма динамичную и многокомпонентную по видовому составу. Строгая эстрогензависимость является ее отличительной особенностью и объясняет динамическую изменчивость в разные периоды жизни женщины (детский возраст, половое созревание, репродуктивный период, постменопауза) и на протяжении менструального цикла в репродуктивном возрасте.

Расшифровка, понимание механизмов, обеспечивающих физиологическую роль индигенной микрофлоры влагалища, открывают пути к профилактике различных патологических состояний.

Приходится учитывать, что исследователи при изучении состава микрофлоры влагалища использовали различные (не стандартные) методы взятия проб, включали в исследования различные по набору и качеству питательные среды и методы культивирования микроорганизмов, которые позволяли выделять из вагинального отделяемого определенный, часто далеко не полный, спектр микроорганизмов. Поэтому сравнительный анализ работ в значительной мере затруднителен. Если к этому добавить еще необходимость учета таких факторов, как возраст, дни менструального цикла, использование контрацептивов, интенсивность половой жизни, исключение беременности и соматической патологии, которая влияет на уровень половых гормонов, то становится очевидным, сколь трудно определить средние показатели параметров вагинальной микроэкосистемы.

Тем не менее проведенные исследования свидетельствуют, что у здоровых женщин репродуктивного возраста общее количество микроорганизмов в вагинальном отделяемом составляет 6 - 8,5 lg КОЕ/мл (или на 1 г) и состоит из разнообразных видов, число которых может достигать 40 и более. Доминирующими бактериями влагалищной среды являются *Lactobacillus* spp. (95-98 %) - большая группа бактерий, в основном микроаэрофилов. Значительно меньшую долю составляют облигатно-анаэробные виды лактобацилл. Несмотря на разнообразие видового состава лактобацилл, выделяемых из влагалища здоровых женщин (более 10 видов), не удастся определить ни одного вида, который присутствовал бы у всех женщин. Чаще всего выделяются следующие виды лактобацилл: *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. casei*, *L. leishmanii*, *L. plantarum*. По данным В.В. Муравьевой [1], при обследовании 40 здоровых женщин обнаружены лактобациллы 7 видов. Среди выделенных штаммов *L. acidophilus* составили 42,8%, *L. paracasei* - 18,6%, *L. fermentans* - 14,3%, *L. plantarum* - 11,4%. Остальные виды встречались в единичных случаях. Е. Magliano и соавт. [2], изучавшие частоту выделения различных микроорганизмов из влагалища здоровых женщин, установили наличие лактобацилл у 94% обследованных. При идентификации 135 штаммов лактобацилл 88,9% отнесены к виду *L. acidophilus*, другие виды встречались значительно реже: *L. casei* - 8%, *L. fermentans* - 4%, *L. leishmanii* - 2%, *L. cillabiosus* - 1%.

Эстрогензависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища, продукция перекиси водорода и антибиотикоподобных веществ, способность при ферментативном расщеплении гликогена образовывать молочную кислоту, снижающую уровень рН до 4,0 - 4,5, обеспечивают наиболее благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл и препятствуют размножению ацидофобных бактерий. При этом отмечают низкий редокс-потенциал тканей, высокая концентрация короткоцепочечных жирных кислот, низкая концентрация кислорода, что создает условия для относительного анаэробноза и ограничивает рост сопутствующих лактобациллам

многочисленных видов УПМ, количество которых обычно на 2-5 порядков ниже, чем доминирующая группа лактобацилл.

Среди транзиторных микроорганизмов влагалища чаще других удается выделить коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), в первую очередь *Staphylococcus epidermidis*. Кроме того, *Corynebacterium* spp., *Bacteroides - Prevotella* spp., *Mycoplasma hominis*, которые обычно присутствуют в умеренном количестве (до 4 lg КОЕ/мл). Столь же часто, но в меньшем количестве встречаются *Micrococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp., *Eubacterium* spp.

Сравнительно редко (менее чем у 10% обследованных) обнаруживают *Clostridium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria* spp., *E. coli* и другие колиформные бактерии, *Mycoplasma fermentans*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp.

Как видно из приведенного перечня, видовое разнообразие вагинальной микрофлоры велико, а возможные сочетания микроорганизмов столь многочисленны, что можно говорить лишь о некоторых общих тенденциях. Так, большинство исследователей считают, что у здоровых женщин кроме лактобацилл чаще всего во влагалище обнаруживают непатогенные коринебактерии и КОС - у 60-80 % обследованных. Среди облигатно-анаэробных бактерий обращают внимание в первую очередь на группу *Bacteroides - Prevotella*, что связано с их высокой значимостью как этиологических агентов при воспалительных заболеваниях гениталий. Эти бактерии встречаются в низких титрах у 55% здоровых женщин.

У здоровых женщин наиболее часто во влагалище обнаруживают лактобациллы, непатогенные коринебактерии и коагулазонегативные стафилококки. Среди облигатно-анаэробных бактерий преобладают *Bacteroides* и *Prevotella*.

Что касается изменений состава микрофлоры в зависимости от фазы менструального цикла, то можно отметить следующее. В первые дни цикла снижается редокс-потенциал тканей и увеличивается рН содержимого влагалища до 5,0 - 6,0. Это связано с появлением большого числа дегенерированных клеток эндометрия и элементов крови. На этом фоне уменьшается общее количество лактобацилл и относительно увеличивается численность факультативно- и облигатно-анаэробных бактерий. После окончания менструального кровотечения популяция лактобацилл быстро восстанавливается и достигает максимального уровня в середине секреторной фазы, когда содержание гликогена в эпителии влагалища самое большое. Этот процесс сопровождается увеличением содержания молочной кислоты и снижением рН до 3,8 - 4,5. Во второй фазе менструального цикла абсолютно доминируют лактобациллы, а количество облигатных анаэробов и колиформных бактерий снижается. Приведенные данные дают основание полагать, что в первой (пролиферативной) фазе менструального цикла восприимчивость организма женщины к инфекции может возрастать. Этот вывод подтверждается клиническими наблюдениями. Частота воспалительных осложнений после гистерэктомии у женщин, оперированных в первой фазе менструального цикла, составила 31,6%, а у оперированных во второй фазе - 18%.

В первой (пролиферативной) фазе менструального цикла восприимчивость организма женщины к инфекции может возрастать в результате уменьшения количества лактобацилл во влагалище и увеличения численности факультативных и облигатных анаэробов.

Интересно упомянуть работу В.Langrem, в которой в течение двух менструальных циклов обследовали 7 здоровых фертильных половых пар: у женщин обследовали отделяемое влагалища, у мужчин - уретры. Четкой идентичности микрофлоры у половых партнеров не было установлено, что свидетельствует против полового пути передачи нормальной микрофлоры.

Во время беременности под влиянием гормонов желтого тела слизистая оболочка влагалища становится особенно толстой. Эластичность клеток промежуточного слоя увеличивается, синтез гликогена в них осуществляется с максимальной интенсивностью. Создаются благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл. По мере развития беременности снижается численность транзиторных микроорганизмов и увеличивается количество лактобацилл. В связи с постоянно низкими показателями рН (3,8 - 4,2) создаются благоприятные условия для количественного увеличения некоторых микроорганизмов транзиторной группы, таких как генитальные микоплазмы и дрожжеподобные грибы. Частота их выделения у беременных различных групп риска возрастает до 25 - 30 %. По мере развития беременности и особенно к сроку родов снижается количество аэробных видов, таких как колиформные бактерии, и таких облигатных анаэробов, как бактероиды и пептострептококки, и увеличивается число лактобацилл. Таким образом, к сроку родов снижается уровень микробного обсеменения родовых путей при максимальном доминировании лактобацилл, и ребенок рождается в условиях преобладания кислотофильных бактерий, обеспечивающих КР родового канала. В родах плод впервые сталкивается с материнской микрофлорой, которая колонизирует кожные покровы и слизистые оболочки рождающегося ребенка.

Восприятие новорожденным микроорганизмов как "своих" связано с формированием у плода иммунологической толерантности к нормальной микрофлоре. Б.А.Шендеров [4] на основе анализа зарубежных работ и собственных экспериментальных данных сформулировал гипотезу о формировании иммунологической толерантности к нормальной микрофлоре. Согласно этой гипотезе, иммунологическая память к нормальной микрофлоре формируется внутриутробно и полностью зависит от состава микрофлоры матери. Бактериальные антигены, освобождающиеся из микробных клеток в результате физиологического метаболизма или различных воспалительных процессов, проникают в кровяное русло беременной женщины и через плацентарный барьер попадают в кровоток плода. Достигая тимуса плода, антигены вызывают специфическую стимуляцию предшественников Т-супрессоров, которые могут распознать эти антигены. В каком направлении после рождения пойдет развитие иммунного ответа - по типу иммунологической толерантности (будет происходить приживание нормальной микрофлоры) или иммунного ответа с синтезом IgA (реакция на чужеродные антигены) - зависит от количества возникших в тимусе клеток-предшественников и их специфичности. А это в свою очередь определяется массивностью антигенной дозы, достигшей тимуса плода, степенью общности микробных и тканевых антигенов, сроком беременности (т.е. длительностью микробного воздействия на клетки тимуса). В процессе внутриутробного развития клетки-предшественники мигрируют из тимуса в лимфоидную ткань пищеварительного тракта. После рождения ребенка микроорганизмы, попавшие в желудочно-кишечный тракт новорожденного, контактируют со специфическими предшественниками Т-супрессоров и способствуют их дифференциации в Т-супрессорные клетки. Эти клетки и обеспечивают толерантность к тем микроорганизмам, которые внутриутробно индуцировали у плода формирование клеток-предшественников. Аллохтонные микроорганизмы (содержание их в микробном поле здоровой беременной женщины ничтожно мало), к которым предшественники Т-супрессоров не сформировались внутриутробно, индуцируют ответ макроорганизма по типу первичного

иммунного ответа с синтезом IgA, который предотвращает адгезию этих микроорганизмов и элиминирует их из организма.

Таким образом, в зависимости от состава микрофлоры беременной женщины (нормоценоз или состояние дисбиоза) и функционального состояния фетоплацентарной системы происходят формирование микрофлоры новорожденного (колонизация представителями нормальной микрофлоры или УПМ) и становление его иммунной системы. Изучение этого вопроса только начинается, однако имеющиеся сведения уже позволяют считать важнейшей задачей нормализацию микрофлоры у беременных женщин для профилактики ante- и постнатальных инфекций.

Устойчивость вагинальной микроэко системы зависит от многих факторов эндогенного и экзогенного происхождения. Установлено, что патологические сдвиги в вагинальном микроценозе происходят при таких стрессовых воздействиях, как лечение антибиотиками (местное или системное), гормонами, цитостатиками, рентгенотерапия, особенно на фоне эндокринопатий (в первую очередь при диабете), анемии, врожденных пороков развития половых органов, при использовании контрацептивов, а также при других состояниях, ведущих к нарушению иммунного статуса. Условия дезадаптации являются фоном, на котором развиваются дисбиотические процессы, в том числе в вагинальном микроценозе. Исследования, в которых изучали количественное соотношение ассоциантов, составляющих микроценоз, убедительно показали, что именно нарушение количественного соотношения бактериальных видов приводит к клиническим проявлениям инфекционного процесса во влагалище (вагинит, вагиноз). Степень нарушения микроценоза может быть различной и касаться как видового состава ассоциантов, так и количественного уровня каждого вида. Поэтому возникающие изменения чаще всего носят полимикробный характер, хотя и один какой-нибудь вид может преобладать и, следовательно, играть ведущую роль. Вытеснение одним условно-патогенным видом других членов микробного сообщества приводит к развитию клинической симптоматики вагинита с выраженной местной лейкоцитарной реакцией и другими признаками воспаления.

Однако чаще всего в репродуктивном возрасте симптоматика вагинита развивается по типу дисбактериоза, когда заболевание имеет полимикробную этиологию и не сопровождается признаками воспаления. Схематично можно представить, что изменения вагинального микроценоза при этом развиваются от нормоценоза через промежуточный тип к выраженному дисбиозу, крайняя степень которого проявляется симптомокомплексом, имеющим четкую микробиологическую характеристику, что позволило выделить его в самостоятельную нозологическую форму. Заболевание получило название бактериальный вагиноз (БВ). С микрoэкологических позиций БВ следует рассматривать как инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся чрезмерно высоким уровнем облигатно-анаэробных бактерий и резким снижением содержания лактобацилл или их отсутствием в отделяемом влагалища. При БВ общее количество бактерий увеличивается на 3 - 4 порядка, достигая 10 - 11 lg/мл вагинального отделяемого. При этом резко снижено количество лактобацилл (менее 30% от общего количества) или они отсутствуют, а доминируют УПМ, в первую очередь облигатно-анаэробные виды. К так называемым БВ-ассоциированным микроорганизмам относят облигатно-аэробные бактерии рода *Prevotella* (*Bacteroides*), *Mobiluncus* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., а также микроаэрофилы *Gardnerella vaginalis* и *Mycoplasma hominis*. Таким образом, при БВ на фоне резкого подавления резидентной лактофлоры возникает симбиоз ряда УПМ, количество которых превышает в десятки и сотни тысяч раз их долевое участие в составе нормального микроценоза влагалища.

По нашим данным, частота выявления БВ у беременных групп высокого риска составляет 30 - 37%, у женщин детородного возраста вне беременности, предъявляющих жалобы на патологический характер белей, - 62,4%, у "здоровых" женщин - 24%.

БВ клинически характеризуется длительными и обильными выделениями из влагалища, часто с резким неприятным запахом. У большинства пациенток наблюдаются диспареуния и дизурические расстройства, 25 - 30 % пациенток предъявляют жалобы на жжение и зуд в области вульвы и боли во влагалище. Эти симптомы могут быть разной степени выраженности и продолжаться годами. Примерно у 50% пациенток с БВ какие-либо жалобы отсутствуют.

БВ - заболевание, которое само по себе не представляет прямой угрозы здоровью женщины. Однако при БВ в нижних отделах полового тракта накапливаются и постоянно сохраняются в чрезвычайно высоких концентрациях УПМ, которые являются основными возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза. Такие бактерии, как *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, некоторые виды *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus* - самые частые возбудители хориоамнионита, интраамниальной инфекции, послеродового эндометрита, сальпингофорита, послеабортных и послеоперационных воспалительных осложнений. Многими исследователями отмечена связь БВ с неблагоприятным исходом беременности. Риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод у женщин с БВ возрастает в 2,6 - 3,8 раза. Послеродовые гнойно-воспалительные осложнения у родильниц с БВ возникают в 3,5 - 5,8 раза чаще.

Следует подчеркнуть, что на фоне БВ резко увеличивается риск заражения венерическими заболеваниями (в том числе ВИЧ-инфекцией), а также происходит активация латентной вирусной инфекции, что приобретает особое значение во время беременности. Это объясняется низким редокс-потенциалом и гипоксией тканей при БВ и высокими показателями рН вагинального содержимого.

Особое место занимают осложнения, связанные с общностью многих антигенов УПМ с тканевыми антигенами организма-хозяина. В частности, УПМ вырабатывают фосфолипазы, аналогичные фосфолипазам амниоэпителиального эпителия, которые являются биохимическими триггерами родовой деятельности. Поэтому при восходящем инфицировании плода, когда бактерии проникают из влагалища в околоплодные воды (часто через неповрежденные плодные оболочки) и размножаются в них (развитие синдрома инфекции околоплодных вод), в большом количестве накапливаются микробные фосфолипазы, которые запускают синтез простагландинов F<sub>2a</sub> и E<sub>2</sub> из тканевых фосфолипидов амниоэпителиального эпителия. Это приводит к развитию родовой деятельности при любом сроке беременности. Одновременно происходит внутриутробное заражение плода при аспирации и заглатывании им инфицированных околоплодных вод. Бактериальные фосфолипазы разрушают также сурфактант легочной ткани плода, и ребенок рождается с клиническими проявлениями респираторного дистресс-синдрома, генез которого связан не с гипоксией, а отражает патогенетические этапы дисбиоза гениталий.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о широком спектре патологических состояний, которые развиваются при нарушении микроценоза влагалища и о необходимости его интегральной оценки, чтобы дать клиническое заключение о состоянии КР влагалищного биотопа. В настоящее время уже недопустимо основывать диагностику вагинальных инфекций только на выявлении одного какого-либо микроорганизма, который потенциально может быть возбудителем воспалительного процесса. Смешанные инфекции или заболевания, развившиеся на фоне выраженного

дисбаланса в составе микроценоза, имеют место в 25 - 30% случаев клинически выраженных инфекций влагалища. Около 50% нарушений состава микроценоза влагалища протекают без клинических проявлений, хотя бессимптомные формы заболевания влияют на репродуктивное здоровье женщин едва ли не более значимо, чем симптоматические (так как остаются невыявленными и, следовательно, нелеченными). Поэтому диагностика инфекционной патологии влагалища наряду с выявлением абсолютных патогенов (возбудителей ИППП) должна включать характеристику состава вагинального микроценоза. При обнаружении патологии результаты комплексного микробиологического обследования должны быть основанием для проведения целенаправленного этиотропного лечения, конечной целью которого является восстановление нормоценоза влагалища.

#### **Литература:**

1. Муравьева В.В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1997; 23.
2. Magliano EM, Clerici P, Besfetti MZ/ Ricerche sull' isolamento, la quantizzazione e la biotipizzazione della flora lactobacillare di provenienza vaginale Boll Ost Sieroter Milan 1984; 63(4): 331-7.
3. Zangen BM, Zinng - Wadstrom A. Microbial findings in genital secretions from seven healthy fertile couples. Med Microb Immunol 1984; 173 (4): 179-85.
4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том 1: Микрофлора человека и животных и ее функции. М., Грантъ, 1998; 288.