

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar101193>

Научная статья

Влияние дисбактериоза кишечника на течение беременности



А.А. Безменко, А.А. Шмидт, Н.Д. Садовая, И.С. Захаров

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. В настоящее время в связи с активным развитием методов молекулярно-генетической диагностики большое внимание уделяется исследованию микрофлоры кишечника. Ряд работ продемонстрировал важное влияние кишечной микробиоты на течение беременности. В то же время количество публикаций, посвященных данной проблеме, ограничено.

Цель исследования — оценка качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у беременных.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели было обследовано 200 беременных, находящихся в возрастной группе от 18 до 43 лет при сроке беременности от 6 до 22 недель. Выполнялся количественный и качественный анализ микробиоценоза влагалища и прямой кишки с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты исследования продемонстрировали наличие дисбактериоза кишечника у 100 % беременных. В 64,5 % случаев была диагностирована I степень, у 26,5 — II и у 9 % — III степень дисбактериоза. У пациенток, имеющих дисбактериоз умеренной и тяжелой степени, выявлены условно-патогенные микроорганизмы *Enterobacter spp.*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter spp.* и *Streptococcus spp.* в концентрациях, превышающих формально допустимые значения. У обследованных высокие количественные показатели клинически значимых условно-патогенных микроорганизмов в вагинальном биотопе определялись на фоне снижения нормофлоры и высокой концентрации условно-патогенных микроорганизмов в кишечном биоценозе. Дисбактериоз кишечника II и III степеней следует считать фактором риска формирования осложненного течения гестационного периода на ранних сроках.

Заключение. Таким образом, беременность является предрасполагающим фактором к формированию дисбиотических изменений в кишечнике. В свою очередь, рациональная коррекция дисбактериоза кишечника может способствовать правильному течению гестационного периода на ранних сроках.

Ключевые слова: беременность; дисбактериоз кишечника; дисбиоз влагалища; методы молекулярно-генетической диагностики; микробиота кишечника; микробиоценоз влагалища; нарушение микрофлоры; невынашивание беременности.

Как цитировать:

Безменко А.А., Шмидт А.А., Садовая Н.Д., Захаров И.С. Влияние дисбактериоза кишечника на течение беременности // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 1. С. 5–13. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar101193>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar101193>

Research Article

Influence of intestinal dysbacteriosis on the course of pregnancy

Aleksandr A. Bezmenko, Andrey A. Schmidt, Natal'ya D. Sadovaya, Igor' S. Zakharov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Due to the active development of molecular genetic diagnostic techniques, much attention is now being paid to the study of intestinal microflora. A number of studies have demonstrated the major influence of the intestinal microbiota on the course of pregnancy. However, the number of publications devoted to this problem is limited.

AIM: The aim of the investigation is to assess the qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora in pregnant women.

MATERIALS AND METHODS: To achieve this goal, 200 pregnant women in the age group 18 to 43 years and with a gestational age of 6 to 22 weeks were examined. A quantitative and qualitative analysis of the microbiocenosis of the vagina and rectum was performed using the real-time polymerase chain reaction method.

RESULTS: The results of the study demonstrated the presence of intestinal dysbacteriosis in 100% of pregnant women. Grade I dysbacteriosis was diagnosed in 64.5% of cases, grade II in 26.5% and grade III in 9%. In patients with moderate to severe dysbacteriosis, opportunistic pathogens *Enterobacter spp.*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter spp.* and *Streptococcus spp.* in concentrations exceeding formally permissible values. High quantitative indicators of clinically significant opportunistic pathogens in the vaginal biotope were detected amid the decrease in normal flora and a high concentration of opportunistic pathogens in the intestinal biocenosis. Grade II and III intestinal dysbiosis should be considered as a risk factor for the formation of a complicated course of the gestational period in the early stages.

CONCLUSIONS: Thus, pregnancy is a predisposing factor to the formation of dysbiotic changes in the intestine. In turn, rational management of intestinal dysbacteriosis can contribute to the correct course of the gestational period in the early stages.

Keywords: intestinal dysbacteriosis; intestinal microbiota; methods of molecular genetic diagnostics; vaginal microbiocenosis; pregnancy failure; pregnancy; vaginal dysbiosis; microflora disorder.

To cite this article:

Bezmenko AA, Schmidt AA, Sadovaya ND, Zakharov IS. Influence of intestinal dysbacteriosis on the course of pregnancy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(1):5–13. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar101193>

Received: 20.02.2022

Accepted: 01.03.2022

Published: 29.03.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Активное внедрение в медицинскую практику методов молекулярно-генетической диагностики (полимеразной цепной реакции, хроматографии, секвенирования, метагеномики) значительно увеличило интерес к изучению микрофлоры кишечника [1, 2]. В системе информационного научного ресурса «PubMed» при запросе «gut microbiota» («кишечная микробиота») в 2001 г. насчитывалось только 13 опубликованных работ, в то время как в 2015 г. количество статей возросло до 253, а в 2020 г. — уже до 9453. Ряд исследований продемонстрировали связь состава микрофлоры с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, эндокринными, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями [3–7].

Работы D. Zhang [8] свидетельствуют о существенном изменении кишечной микрофлоры в течение гестационного периода — значительно увеличивается общая бактериальная масса биотопа кишечника, возникает видовое преобразование микробного состава, метаболического потенциала [9]. В то же время выделяют экзогенные и эндогенные факторы, приводящие к дисбалансу кишечной микробиоты, что способствует дезадаптивным изменениям в женском организме, приводя к таким гестационным осложнениям, как преэклампсия, самопроизвольное прерывание беременности, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода [10–22].

Учитывая вышесказанное, является перспективным и актуальным изучение кишечной микрофлоры беременных с целью выявления изменений, укладывающихся в понятие «нормальной беременности», и диагностика нарушений, которые ассоциируются с осложненным течением гестации.

Цель исследования — оценка качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было обследовано 200 беременных, находящихся в возрастной группе от 18 до 43 лет (средний возраст составил 29 ± 5 лет) при сроке беременности от 6 до 22 нед. Исследование проводилось в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Критерии исключения были следующими: индуцированная беременность вследствие использования вспомогательных репродуктивных технологий; многоплодие; беременность, развивающаяся на фоне острых воспалительных заболеваний, экстрагенитальной патологии, диагностированных анатомических, генетических, иммунологических, эндокринных нарушений, а также тромбофилических и инфекционных факторов риска невынашивания беременности. Женщины в течение беременности были обследованы согласно требованиям Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология».

Дополнительно выполнялся количественный и качественный анализ микробиоценоза влагалища и прямой кишки с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. С целью оценки влагалищной микрофлоры применялась тест-система «Фемофлор-16» («ДНК-технология», Москва).

Комплексная диагностика, направленная на изучение кишечного микробиоценоза, проводилась при помощи комплекта олигонуклеотидных зондов для определения *Parabacteroides spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* (тип *Bacteroidetes*), *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp.*, *Blautia spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Akkermansia spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus spp.*, бактерий семейства *Campylobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* При сравнении полученных результатов с референсными значениями концентрации микроорганизмов в толстой кишке руководствовались данными рабочей инструкции к тест-системе «Колонофлор» (РФ, регистрационное удостоверение № РЗН 2019/9479) (табл. 1).

Выраженность дисбаланса кишечной микрофлоры оценивалась на основании классификации, утвержденной приказом Минздрава России № 231 от 9 июня 2003 г., с учетом данных рабочей инструкции по исследованию микробиоты толстой кишки методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией

Таблица 1. Референсные интервалы для исследования микробиоценоза толстой кишки методом ПЦР в реальном времени

Показатель	Референсный интервал, копий ДНК/мл
<i>Bacteroides spp.</i>	10^9 – 10^{12}
<i>Prevotella spp.</i>	до 10^{11}
<i>Akkermansia spp.</i>	до 10^{11}
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	10^8 – 10^{11}
Соотношение <i>Bacteroides spp.</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,01–100
<i>Blautia spp.</i>	10^8 – 10^{11}
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10^9 – 10^{10}
<i>Parabacteroides spp.</i>	10^7 – 10^8
<i>Lactobacillus spp.</i>	10^7 – 10^8
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	не обнаружено
<i>Enterococcus spp.</i>	не более 10^8
<i>Clostridium difficile</i>	не более 10^4
<i>Enterobacter spp.</i>	не более 10^4
<i>Pseudomonas spp.</i>	не более 10^4
<i>Streptococcus spp.</i>	не более 10^4
<i>Staphylococcus spp.</i>	не более 10^4
<i>Campylobacter spp.</i>	не более 10^4

в режиме реального времени: 1) I (легкая) степень — содержание условно-патогенных микроорганизмов в количестве менее 10^4 копий ДНК/мл при дефиците количества представителей нормобиоты менее чем на два порядка; 2) II (умеренная) степень — наличие условно-патогенных микроорганизмов в количестве, превышающем 10^4 , но менее 10^6 копий ДНК/мл при снижении нормобиоты более чем на два порядка.

При статистической обработке, учитывая отсутствие нормального распределения данных, количественные показатели описывались с использованием медианы (*Me*) и межквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля, [Q1÷Q3]). Сравнение по количественному признаку осуществлялось на основании *U*-критерия Манна–Уитни. При изучении связи между показателями выборки применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для исключения ошибки 1-го рода при проверке статистических гипотез уровень значимости принимался равным 0,05 ($\alpha = 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследования кишечной микрофлоры методом полимеразной цепной реакции дисбактериоз кишечника был диагностирован у 100 % обследованных беременных. I степень дисбактериоза выявлена в 64,5 % ($n = 129$) случаев, II — в 26,5 ($n = 53$) и III степень — в 9 % ($n = 18$). Женщины с дисбактериозом кишечника вошли в первую сравнительную группу, беременные с умеренным

и тяжелым дисбактериозом кишечника были объединены во вторую группу сравнения. При изучении количественного и качественного состава кишечной микрофлоры (табл. 2) было выявлено уменьшение выраженности колонизации толстой кишки резидентной микрофлорой у всех обследованных относительно референсных значений.

Количественные значения таких микроорганизмов, как *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.* у женщин второй группы были статистически значимо ниже по сравнению с первой группой. Кроме того, нарушения микрофлоры кишечника у пациенток второй группы отличались обнаружением условно-патогенных *Enterobacter spp.*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter spp.* и *Streptococcus spp.* в количествах, превышающих формально допустимые значения. В отношении *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* и указанных выше микроорганизмов также были выявлены статистически значимые межгрупповые различия.

С целью уточнения клинических проявлений кишечного дисбактериоза проводился анализ гастроэнтерологических жалоб. У обследованных беременных отмечались: метеоризм — у 40 % ($n = 80$); запоры — у 80 ($n = 160$); диарея — у 20 ($n = 40$); тошнота — у 33 ($n = 66$), изжога у — 7 % ($n = 14$). Необходимо указать, что все жалобы имели неспецифический характер и встречались с одинаковой частотой независимо от выраженности нарушений микрофлоры кишечника. При изучении вероятных факторов, которые приводят к нарушению кишечной микрофлоры, было выявлено, что у лиц, имеющих в анамнезе

Таблица 2. Количественный и качественный состав кишечной микрофлоры у беременных (*Me* [Q1÷Q3])

Концентрация микроорганизмов, log ₁₀ копий ДНК/мл	Первая группа	Вторая группа	<i>p</i>
<i>Bacteroides spp.</i>	6,6 [5,3–7,1]	5,5 [5,0–6,2]	0,03
<i>Prevotella spp.</i>	5,5 [2,0–6,4]	5,0 [4,3–6,1]	0,8
<i>Akkermansia spp.</i>	2,5 [2,0–3,6]	2,5 [2,1–4,1]	0,3
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5,8 [2,3–7,0]	6,0 [5,4–7,3]	0,4
Соотношение <i>Bacteroides spp.</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	1,13 [0,9–1,6]	0,9 [0,3–2,1]	0,1
<i>Blautia spp.</i>	5,8 [3,3–7,1]	5,4 [4,3–6,6]	0,6
<i>Bifidobacterium spp.</i>	6,7 [5,9–7,2]	4,5 [3,8–5,1]	0,001
<i>Parabacteroides spp.</i>	4,5 [4,0–5,1]	4,7 [3,9–5,8]	0,3
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,1 [5,4–6,9]	3,8 [3,0–5,5]	0,001
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1,1 [0,7–1,4]	2,2 [1,2–4,0]	0,6
<i>Enterococcus spp.</i>	1,8 [1,0–2,3]	4,0 [3,3–6,2]	0,001
<i>Clostridium difficile</i>	1,9 [1,6–2,4]	4,2 [3,7–5,5]	0,001
<i>Enterobacter spp.</i>	2,1 [1,4–2,6]	4,0 [3,0–4,9]	0,002
<i>Pseudomonas spp.</i>	0,6 [0,2–1,2]	1,2 [0,1–2,1]	0,2
<i>Streptococcus spp.</i>	2,0 [1,4–2,6]	4,9 [4,3–6,0]	0,001
<i>Staphylococcus spp.</i>	1,6 [0,6–1,3]	2,9 [1,2–4,1]	0,01
<i>Campylobacter spp.</i>	1,4 [0,9–1,9]	4,0 [3,3–5,6]	0,026

Таблица 3. Статистически значимые корреляции между кишечной и вагинальной микрофлорой

Кишечная микрофлора, <i>r</i>	Влагалищная микрофлора, <i>r</i>						
	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella bivia</i> , <i>Porphyromonas spp.</i>	<i>Atopobium vaginae</i>	<i>Sneathia spp.</i> , <i>Leptotrichia spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i>	сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Eubacterium spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>	–	–	–	–	–	–0,5	–
<i>Akkermansia spp.</i>	–	–	–1,0	–	–	–0,6	–
<i>Pseudomonas spp.</i>	–	–	–	–	–	–	0,5
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,5	0,46	0,5	0,42	0,45	0,6	0,4
<i>Clostridium difficile</i>	–	0,4	–	–	–	0,6	–
<i>Campylobacter spp.</i>	–	0,77	–	–	–	–	–

хронические заболевания ЖКТ, высока вероятность формирования кишечного дисбактериоза умеренной и тяжелой степени в течение гестационного периода (ОШ = 4,1 [95 % ДИ 1,5–11,9]; $p = 0,007$). Так, патология ЖКТ была диагностирована у 25,5 % ($n = 51$) беременных. В структуре гастроэнтерологической патологии у обследованных женщин преобладали: хронический гастрит (у 30 женщин) и синдром раздраженного кишечника ($n = 18$). Реже встречались язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический панкреатит и функциональное расстройство билиарного тракта.

При оценке показателей микрофлоры влагалища методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени нормоценоз был выявлен в 73 % ($n = 146$) случаев, в то время как дисбиотические изменения — у 27 % ($n = 54$) обследованных. Дисбиоз I степени определялся у 17,5 % ($n = 35$) беременных; II степени — у 9,5 % ($n = 19$). У пациенток с дисбиозом влагалища в 60 % случаев преобладали облигатные анаэробные микроорганизмы, такие как *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.*, *Prevotella bivia*, *Megasphaera spp.* У 30 % диагностировались факультативные анаэробные бактерии (сем. *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*), и у остальных 10 % выявлена смешанная микрофлора. Сравнительный анализ кишечного и вагинального биотопов определил ассоциацию дисбактериоза кишечника с дисбиозом влагалища (коэффициент корреляции Спирмена (r) составил 0,4; $p = 0,04$).

Высокие количественные показатели клинически значимых условно-патогенных микроорганизмов в вагинальном биотопе определялись на фоне снижения нормофлоры и высокой концентрации условно-патогенных микроорганизмов в кишечном биоценозе (табл. 3).

Статистически значимые отрицательные корреляции были выявлены между кишечными *Lactobacillus spp.* и влагалищными *Streptococcus spp.* ($r = -0,5$; $p = 0,04$); *Akkermansia spp.* в кишечнике и *Streptococcus spp.* во влагалище ($r = -0,6$; $p = 0,02$); *Akkermansia spp.* в кишечнике

и *Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.* во влагалище ($r = -1,0$; $p < 0,001$). Определена прямая связь умеренной силы между условно-патогенными микроорганизмами: *Pseudomonas spp.* в кишечнике и *Peptostreptococcus spp.* во влагалище ($r = 0,5$; $p < 0,05$); *Streptococcus spp.* ($r = 0,6$; $p = 0,004$), *Staphylococcus spp.* в кишечнике и микроорганизмами сем. *Enterobacteriaceae* ($r = 0,42$; $p = 0,02$), *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyrromonas spp.* ($r = 0,5$; $p = 0,003$), *Atopobium vaginae* ($r = 0,46$; $p = 0,04$), *Peptostreptococcus spp.* ($r = 0,4$; $p = 0,01$), *Eubacterium spp.* ($r = 0,45$; $p = 0,01$), *Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.* ($r = 0,5$; $p = 0,02$) во влагалище; *Clostridium difficile* в кишечнике и *Streptococcus spp.* ($r = 0,6$; $p = 0,001$), *Atopobium vaginae* ($r = 0,4$; $p = 0,049$) во влагалище. Обнаружена также положительная корреляция между кишечными *Campylobacter spp.* и влагалищной *Atopobium vaginae* ($r = 0,77$; $p = 0,046$). Полученные данные еще раз демонстрируют наличие связи между качественным и количественным составом кишечного и вагинального биотопов у женщин. Изучение течения гестационного периода продемонстрировало, что у 74 обследованных (37 %) произошел самопроизвольный выкидыш: у 52 (70,2 %) из второй и 22 (29,8 %) из первой группы ($p = 0,001$). Таким образом, дисбактериоз кишечника умеренной или тяжелой степени на ранних сроках беременности осложняет ее течение (ОШ = 0,2 [95 % ДИ 0,08–0,5], $p = 0,001$), что доказывает роль нарушений микробиоценоза кишечника в патогенезе невынашивания беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов. Так, М.Н. Гапон и соавт. (2016) отметили, что дисбактериоз кишечника выявлялся у всех обследованных беременных [23]. По данным И.С. Полищук и соавт. (2016), микрофлора кишечника у женщин во время беременности характеризовалась низким количеством бифидобактерий

и высоким уровнем условно-патогенных микроорганизмов, среди которых чаще всего встречались бактерии рода *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, энтерококки, атипичные эшерихии [24].

Б.Т. Сейтханова (2014) продемонстрировала, что у 48,6 % беременных отмечались изменения кишечной микрофлоры, проявляющиеся снижением концентрации лакто- и бифидобактерий с более высоким количественным уровнем условно-патогенных микроорганизмов. У 23,5 % пациенток выявлена I степень, у 60,8 % — II и у 15,7 % — III степень дисбактериоза кишечника. При умеренной и тяжелой степенях кишечного дисбактериоза у женщин в течение беременности был выявлен бактериальный вагиноз [25], что соотносится с результатами нашей работы. Аналогичные данные о взаимосвязи кишечного и вагинального микробиоценозов были получены и в ряде других исследований [26–29]. С.А. Карпеев [30] выявил, что заболевания органов ЖКТ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит, синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров или диареи) способствуют нарушению кишечной микрофлоры, ассоциируясь с высоким риском привычного невынашивания беременности.

Ряд публикаций подтверждает патологическое воздействие дисбиоза микрофлоры кишечника на течение гестационного периода. Т.Н. Савченко и соавт. (2013) исследовали микробиоценоз ЖКТ у беременных с невынашиванием. В результате дисбактериоз был диагностирован у 84 % пациенток с клиническими проявлениями начавшегося выкидыша (первая подгруппа), у 95,7 % обследованных с прервавшейся беременностью (вторая подгруппа) и у 55 % здоровых беременных (группа сравнения). Дисбактериоз кишечника III степени в первой и второй подгруппах выявлялся статистически значимо чаще ($p > 0,05$), чем в группе сравнения [31].

Т.К. Soderborg и соавт. (2018) выявили, что формирование или обострение акушерских и/или системных патологий у беременных связано с малым микробно-разнообразием, увеличением количества патогенных микробов типа *Firmicutes* и *Proteobacteriaphyla* и снижением эубиотической бактериальной флоры, такой как *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia* в кишечнике [18]. Работа М.Е. Baldassarre и соавт. (2019) показывает, что дисбактериоз кишечника имеет связь с повышенным риском невынашивания беременности и преждевременных родов, а у недоношенных новорожденных возникают некротический энтероколит и поздний сепсис [21]. Н.Н. Рухляда и соавт. (2020) также

продемонстрировали, что дисбиоз кишечника связан с различными осложнениями гестационного периода [22].

В связи с вышеприведенными данными следует отметить, что беременным на ранних сроках или женщинам, которые планируют беременность, при наличии патологических изменений ЖКТ в анамнезе или при диагностированных дисбиотических изменениях микрофлоры влагалища целесообразно рекомендовать проведение оценки кишечного микробиоценоза. В свою очередь, коррекция кишечной микрофлоры может способствовать нормальному течению беременности на ранних сроках.

ВЫВОДЫ

1. Беременность является фактором, способствующим формированию изменений кишечной микрофлоры, о чем свидетельствует выявление дисбактериоза кишечника у 100 % женщин в течение гестационного периода. В связи с тем что у большинства женщин с нормальным течением беременности выявлена I степень дисбактериоза кишечника, можно сделать вывод, что данное состояние микробиоценоза является условной нормой для беременности. Дисбактериоз кишечника умеренной или тяжелой степени связан с осложнениями гестационного периода на ранних сроках (ОШ = 0,2; $p = 0,001$).

2. Выраженность дисбиотических изменений влагалищной микрофлоры имеет прямую связь со степенью дисбактериоза кишечника ($r = 0,4$; $p = 0,04$).

3. Дисбактериоз кишечника во время беременности отличается бессимптомным течением. Гастроэнтерологические жалобы имеют неспецифический характер, встречаясь с одинаковой частотой у женщин как с дисбиозом I степени, так и в случае умеренного и тяжелого дисбиоза кишечника.

4. Хронические заболевания ЖКТ в анамнезе влияют на состояние кишечной микрофлоры во время беременности (ОШ = 4,1; $p = 0,007$).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 2. С. 85–91.
2. Юдин С.М., Егорова А.М., Макаров В.В. Анализ микробиоты человека. Российский и зарубежный опыт // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 11. С. 175–180.

3. Isolauri E., Kalliomaki M., Laitinen K. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14, No. 14. P. 1368–1375. DOI: 10.2174/138161208784480207
4. Ott S.J., Musfeldt M., Wenderoth D.F. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease // *Gut.* 2004. Vol. 53, No. 5. P. 685–693. DOI: 10.1136/gut.2003.025403
5. Prakash S., Rodes L., Coussa-Charley M. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics // *Biologics.* 2011. Vol. 5. P. 71–86. DOI: 10.2147/BTT.S19099
6. Proa A.D., Albert P.J., Marshall T. Autoimmune disease in the era of the metagenome // *Autoimmun. Rev.* 2009. Vol. 8, No. 8. P. 677–681. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.02.016
7. Рыбалкина Н.С. Состав и механизмы действия кишечной микрофлоры у больных с избыточной массой тела // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2018. Т. 37, № 1 (S1–2). С. 176–179.
8. Zhang D., Huang Y., Ye D. Intestinal dysbiosis: An emerging cause of pregnancy complications? // *Med. Hypotheses.* 2015. Vol. 84, No. 3. P. 223226. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.12.029
9. Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy // *Cell.* 2012. Vol. 150. P. 470–480. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008
10. Freemark M. Placental hormones and the control of fetal growth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95, No. 5. P. 2054–2057. DOI: 10.1210/jc.2010-0517
11. Newbern D., Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2011. Vol. 18, No. 6. P. 409–416. DOI: 10.1097/MED.0b013e32834c800d
12. Trowsdale J., Betz A.G. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance // *Nat. Immunol.* 2006. Vol. 7, No. 3. P. 241–246. DOI: 10.1038/ni1317
13. Nelson S.M., Matthews P., Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome // *Hum. Reprod. Update.* 2010. Vol. 16, No. 3. P. 255–275. DOI: 10.1093/humupd/dmp050
14. Redman C.W., Sargent I.L. Latest advances in understanding preeclampsia // *Science.* 2005. Vol. 308, No. 5728. P. 1592–1594. DOI: 10.1126/science.1111726
15. Noris M., Perico N., Remuzzi G. Mechanisms of disease: preeclampsia // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2005. Vol. 1, No. 2. P. 98–114. DOI: 10.1038/ncpneph0035
16. Spaanderman M., Ekhart T., van Eyck J., de Leeuw P., Peeters L. Preeclampsia and maladaptation to pregnancy: a role for atrial natriuretic peptide? // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60, No. 4. P. 1397–1406. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00943.x
17. Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia // *Annu. Rev. Pathol.* 2010. Vol. 5. P. 173–192. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149
18. Taddei C.R., Cortez R.V., Mattar R., Torloni M.R., Daher S. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018. Vol. 80, No. 2. P. e12993. DOI: 10.1111/aji.12993
19. Soderborg T.K., Clark S.E., Mulligan C.E., et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9, No. 1. P. 4462. DOI: 10.1038/s41467-018-06929-0
20. Lv L.J., Li S.H., Li S.C., et al. Early-onset preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum and postpartum women // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019. Vol. 9. P. 224. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00224
21. Baldassarre M.E., Di Mauro A., Capozza M. Dysbiosis and prematurity: is there a role for probiotics? // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, No. 6. P. 1273. DOI: 10.3390/nu11061273
22. Рухляда Н.Н., Винникова С.В., Цечоева Л.Ш., Луфт В.М. Способ диагностики состояния микрофлоры влагалища и кишечника у женщин с осложненной беременностью. Патент РФ на изобретение RU2742110C1 / 02.02.2021. Бюл. № 4.
23. Гапон М.Н., Зарубинский В.Я., Полищук И.С., Каплиенко Л.П. Местный цитокиновый статус у беременных с дисбактериозом кишечника // *Medicus.* 2016. Т. 6, № 12. С. 58–61.
24. Полищук И.С., Гапон М.Н., Терновская Л.Н. Характер микробиоценоза толстой кишки беременных // *Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. 13–14 октября 2016. Ростов-на-Дону, 2016. С. 274–278.*
25. Сейтханова Б.Т., Шапамбаев Н.З., Олжаева Р.Р., Калменова П.Е. Микробиоценоз влагалища и кишечника беременных женщин // *Наука и здравоохранение.* 2014. № 1. С. 70–71.
26. Попкова С.М., Ракова Е.Б., Храмова Е.Е. Микрoэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников // *Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук.* 2013. Т. 33, № 4. С. 77–83.
27. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т. 65, № 4. С. 6–14. DOI: 10.17816/JOWD6546-14
28. Кира Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища // *Акушерство и гинекология.* 2017. № 5. С. 32–38. DOI: 10.18565/aig.2017.5.32-8
29. Молчанов О.Л., Кира Е.Ф. Микрoэкоcистема влагалища. Особенности функционирования в норме // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2018. № 1. С. 65–68.
30. Карпеев С.А. Малоизученные аспекты привычного невынашивания беременности. В сб.: Иванов Д.О., Новикова В.П., Леонова И.А., ред. *Актуальные вопросы педиатрии и перинатологии. Сборник работ, посвященный 35-летию ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова. Санкт-Петербург: ИнформМед, 2015. С. 69–85.*
31. Савченко Т.Н., Хашукоева А.З., Камоева С.В. Взаимосвязь микробиоценоза слизистых генитального и пищеварительного трактов у женщин с невынашиванием беременности // *Лечение и профилактика.* 2013. Т. 2, № 6. С. 36–42.

REFERENCES

1. Poluektova EA, Lyashenko OS, Shifrin OS. Modern methods of studying the microflora of the gastrointestinal tract. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;(2):85–91. (In Russ.)
2. Yudin SM, Egorova AM, Makarov VV. Analysis of the human microbiota. Russian and foreign experience. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2018;(11):175–180. (In Russ.)

3. Isolauri E, Kalliomaki M, Laitinen K. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease. *Curr Pharm Des.* 2008;14(14):1368–1375. DOI: 10.2174/138161208784480207
4. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut.* 2004;53(5):685–693. DOI: 10.1136/gut.2003.025403
5. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics.* 2011;5:71–86. DOI: 10.2147/BTT.S19099
6. Proa AD, Albert PJ, Marshall T. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):677–681. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.02.016
7. Rybalkina NS. The composition of the intestinal microflora in patients with increased body weight. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2018;37(1 S1–2):176–179. (In Russ.)
8. Zhang D, Huang Y, Ye D. Intestinal dysbiosis: An emerging cause of pregnancy complications? *Med Hypotheses.* 2015;84(3):223–226. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.12.029
9. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150:470–480. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008
10. Freemark M. Placental hormones and the control of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2054–2057. DOI: 10.1210/jc.2010-0517
11. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(6):409–416. DOI: 10.1097/MED.0b013e32834c800d
12. Trowsdale J, Betz AG. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol.* 2006;7(3):241–246. DOI: 10.1038/ni1317
13. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update.* 2010;16(3):255–275. DOI: 10.1093/humupd/dmp050
14. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;308(5728):1592–1594. DOI: 10.1126/science.1111726
15. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005;1(2):98–120. DOI: 10.1038/ncpneph0035
16. Spaanderman M, Ekhardt T, van Eyck J, de Leeuw P, Peeters L. Preeclampsia and maladaptation to pregnancy: a role for atrial natriuretic peptide? *Kidney Int.* 2001;60(4):1397–1406. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00943.x
17. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:173–192. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149
18. Taddei CR, Cortez RV, Mattar R, Torloni MR, Daher S. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(2): e12993. DOI: 10.1111/aji.12993
19. Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, et al. The gut microbiota in infants of obese mother's increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun.* 2018;9(1):4462. DOI: 10.1038/s41467-018-06929-0
20. Lv LJ, Li SH, Li SC, et al. Early-onset preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum and postpartum women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:224. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00224
21. Baldassarre ME, Di Mauro A, Capozza M. Dysbiosis and prematurity: is there a role for probiotics? *Nutrients.* 2019;11(6):1273. DOI: 10.3390/nu11061273
22. Rukhlyada NN, Vinnikova SV, Tsechoeva LSh, Luft VM. *Sposob diagnostiki sostoyaniya mikroflory vlagalishcha i kishchnika u zhenshchin s oslozhennoy beremennost'yu* (Method for diagnosing the state of the microflora of the vagina and intestines in women with complicated pregnancy). RF patent for an invention RU2742110S1 / 02.02.2021. Byul. No. 4.
23. Gapon MN, Zarubinsky VYa, Polishchuk IS, Kapliyenko LP. Local cytokine status in pregnant women with intestinal dysbiosis. *Medicus.* 2016;(6):58–61. (In Russ.)
24. Polishchuk IS, Gapon MN, Ternovskaya LN. The nature of the colon microbiocenosis of pregnant. *Aktual'nye voprosy diagnostiki i profilaktiki infektsionnykh i parazitarnykh zabolovaniy na yuge Rossii* (Topical Issues of Diagnosis and Prevention of Infectious and Parasitic Diseases in the South of Russia). Materials of the interregional scientific-practical conference with international participation. October 13–14, 2016. Rostov-on-Don; 2016. P. 274–278. (In Russ.)
25. Seyt Khanova BT, Shapambaev NZ, Olzhayeva RR, Kalmenova PE. Microbiocenosis vagina and intestine of pregnant women. *Nauka i zdravookhraneniye.* 2014;(1):70–71. (In Russ.)
26. Popkova SM, Rakova EB, Khramova EE. Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with lower female reproductive tract inflammatory diseases and in adolescent's girls with ovarian dysfunction. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2013;33(4):77–83. (In Russ.)
27. Aylamazyan EK, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2016;65(4):6–14. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD6546-14
28. Kira EF. Probiotics in the restoration of vaginal microbiocenosis. *Obstetrics and Gynecology.* 2017;(5):32–38. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.5.32-8
29. Molchanov OL, Kira EF. Microecosystem of the vagina. Features of normal functioning. *Obstetrics and Gynaecology of Saint Petersburg.* 2018;(1):65–68. (In Russ.)
30. Karpeev SA. Little-studied aspects of recurrent miscarriage. In: Ivanov DO, Novikova VP, Leonova IA, ed. *Aktual'nye voprosy pediatrii i perinatologii* (Topical issues of pediatrics and perinatology). Collection of works dedicated to the 35th anniversary of the Federal State Budgetary Institution NWFMITs named after V.A. Almazova. Saint Petersburg: InformMed Publisher; 2015. P. 69–85. (In Russ.)
31. Savchenko TN, Khashukoyeva AZ, Kamoyeva SV. The relationship of microbiocenosis of mucous membranes of genital and digestive systems with miscarriage in women. *Lechenie i profilaktika.* 2013;(2):36–42. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Александр Александрович Безменко, канд. мед. наук, доцент; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2837-1260>; eLibrary SPIN: 8739-9920; e-mail: bezmenko@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Aleksandr A. Bezmenko, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2837-1260>; eLibrary SPIN: 8739-9920; e-mail: bezmenko@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Андрей Александрович Шмидт, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9848-4714>; eLibrary SPIN:
4272-5069; e-mail: andrey_shmidt@inbox.ru

Наталья Дмитриевна Садовая;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3362-4402>; eLibrary SPIN:
7063-7367; e-mail: nataliacrimea@gmail.com

***Игорь Сергеевич Захаров**, докт. мед. наук, доцент; адрес:
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6167-2968>; e-mail:
isza@mail.ru

AUTHORS' INFO

Andrey A. Schmidt, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9848-4714>; eLibrary SPIN:
4272-5069; e-mail: andrey_shmidt@inbox.ru

Natal'ya D. Sadovaya;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3362-4402>; eLibrary SPIN:
7063-7367; e-mail: nataliacrimea@gmail.com

***Igor' S. Zakharov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,
Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6167-2968>; e-mail:
isza@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author