

<https://doi.org/10.17816/PED10497-101>

## БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ КАК ФАКТОР РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

© Н.Н. Рухляда, А.Н. Тайц, Л.А. Романова, В.И. Матухин, М.А. Логунова, К.А. Сабыржанова  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Рухляда Н.Н., Тайц А.Н., Романова Л.А., др. Бактериальный вагиноз как фактор риска преждевременных родов // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 97–101. <https://doi.org/10.17816/PED10497-101>

Поступила: 05.06.2019

Одобрена: 15.07.2019

Принята к печати: 19.08.2019

В настоящий момент проблема преждевременных родов является одной из самых актуальных в современном мире. Преждевременные роды могут привести к различным состояниям, нарушающим дальнейшее развитие и жизнедеятельность ребенка, что может вызвать нарушения в системах организма ребенка, а в худшем случае – повлечь и его гибель. В наше время отсутствует полное представление о механизмах развития преждевременных родов. Патогенез и патофизиология преждевременных родов чрезвычайно сложны, однако, несомненно, на развитие данного процесса влияет множество факторов, в том числе и состояние микрофлоры женских половых путей. В данной статье представлен обзор современной литературы на тему влияния бактериального вагиноза и значимых инфекционных микроорганизмов (*Prevotella* sp., *Mobiluncus* sp., *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и др.) на развитие преждевременных родов, а также данные литературы о выделяемых цитокинах, дефензинах, простагландинах и других биологически активных веществах, участвующих в процессе преждевременных родов. Представлен вероятный механизм развития преждевременных родов под влиянием изменения вагинальной микрофлоры и преобладания патогенной и условно-патогенной флоры с участием матричных металлопротеиназ, фосфолипаз и лигандов Toll-подобных рецепторов.

**Ключевые слова:** преждевременные роды; акушерство; бактериальный вагиноз; цитокины; дефензины.

## BACTERIAL VAGINOSIS AS A RISK FACTOR FOR PRETERM BIRTH

© N.N. Rukhlyada, A.N. Taitis, L.A. Romanova, V.I. Matukhin, M.A. Logunova, K.A. Sabyrzhanova  
St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Rukhlyada NN, Taitis AN, Romanova LA, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm birth. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):97-101. <https://doi.org/10.17816/PED10497-101>

Received: 05.06.2019

Revised: 15.07.2019

Accepted: 19.08.2019

At the moment, the problem of preterm birth is one of the most urgent in the modern world. Preterm birth is of the greatest interest in obstetrics, as they can lead to various conditions that interfere with the further development and vital activity of the baby, which can lead to various disorders in the baby's body systems, and in the worst case, can also lead to its death. Nowadays, there is no complete understanding of the mechanisms of development of preterm labor. The pathogenesis and pathophysiology of preterm birth are extremely complex, however, of course, many factors affect the development of this process, including the state of the microflora of the female genital tract. This article provides a review of current literature on the effects of bacterial vaginosis and significant infectious microorganisms (*Prevotella* sp., *Mobiluncus* sp., *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, etc.) on the development of preterm labor. This work presents a review of the current literature on the available data on the effect of various microorganisms of the female genital tract, as well as the significant cytokines, defensins, prostaglandins, and other biologically active substances secreted by them that are most likely involved in the process of preterm delivery. A probable mechanism for the development of preterm labor is presented under the influence of changes in the vaginal microflora and the predominance of pathogenic and conditionally pathogenic flora with the participation of matrix metalloproteinases, phospholipases and ligands of Toll-like receptors.

**Keywords:** preterm birth; obstetrics; bacterial vaginosis; cytokines, defensins.

Проблема преждевременных родов (ПР) является одной из основных в современной акушерской практике. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире рождается 12,9 млн (9,6 %) недоношенных новорожденных [3]. В экономически развитых странах на долю ПР приходит-

ся 70 % случаев неонатальной смертности и более 75 % неонатальной заболеваемости [12].

Преждевременными родами называют роды, наступившие в сроке беременности от 22 до 37 нед. (259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструаль-

ном цикле, при этом вес плода составляет от 500 до 2500 г. Нужно отметить, что термин «преждевременные роды» не является диагнозом. Он описывает конечный результат, к которому приводят различные патофизиологические пути.

В 25–38 % случаев ПР сопровождаются преждевременным разрывом плодных оболочек.

К факторам риска развития ПР относятся социальные, инфекционные, эндокринные, иммунные, а также структурные аномалии шейки матки, тромбофилии различного генеза и отягощенный семейный анамнез [8]. Последние исследования, сосредоточенные на изучении причин развития ПР, показали, что женщины с бактериальным вагинозом (БВ) подвергаются более высокому риску спонтанного развития ПР [7]. Бактериальный вагиноз и урогенитальный кандидоз в 2–6 раз повышают риск развития таких осложнений беременности, как хориоамнионит, ПР, внутриутробное инфицирование плода, многоводие, несвоевременное излитие околоплодных вод [7]. При бе-

ременности БВ обнаруживают у 15–37 % женщин, причем в I триместре он встречается в 2 раза чаще (24–37 %), чем во II и в III триместрах (9–18 %) [13]. Частота невынашивания беременности при БВ составляет 21 %, из них на долю пациенток с привычным невынашиванием приходится 52,3 % [1].

Бактериальный вагиноз — это нарушение микробиоценоза влагалища, которое происходит при замещении нормальной микрофлоры (*Lactobacillus* sp., продуцирующими перекись водорода) преимущественно анаэробными (*Prevotella* sp., *Mobiluncus* sp., *Gardnerella vaginalis*), а также другими микроорганизмами (*Mycoplasma hominis*), при этом отсутствуют клинические признаки воспалительных изменений влагалища [10, 14]. Заболевание характеризуется полимикробным дисбалансом и дисбактериозом естественной микрофлоры влагалища. Инфекционный агент вызывает в макроорганизме патофизиологические реакции, которые представлены на рис. 1.

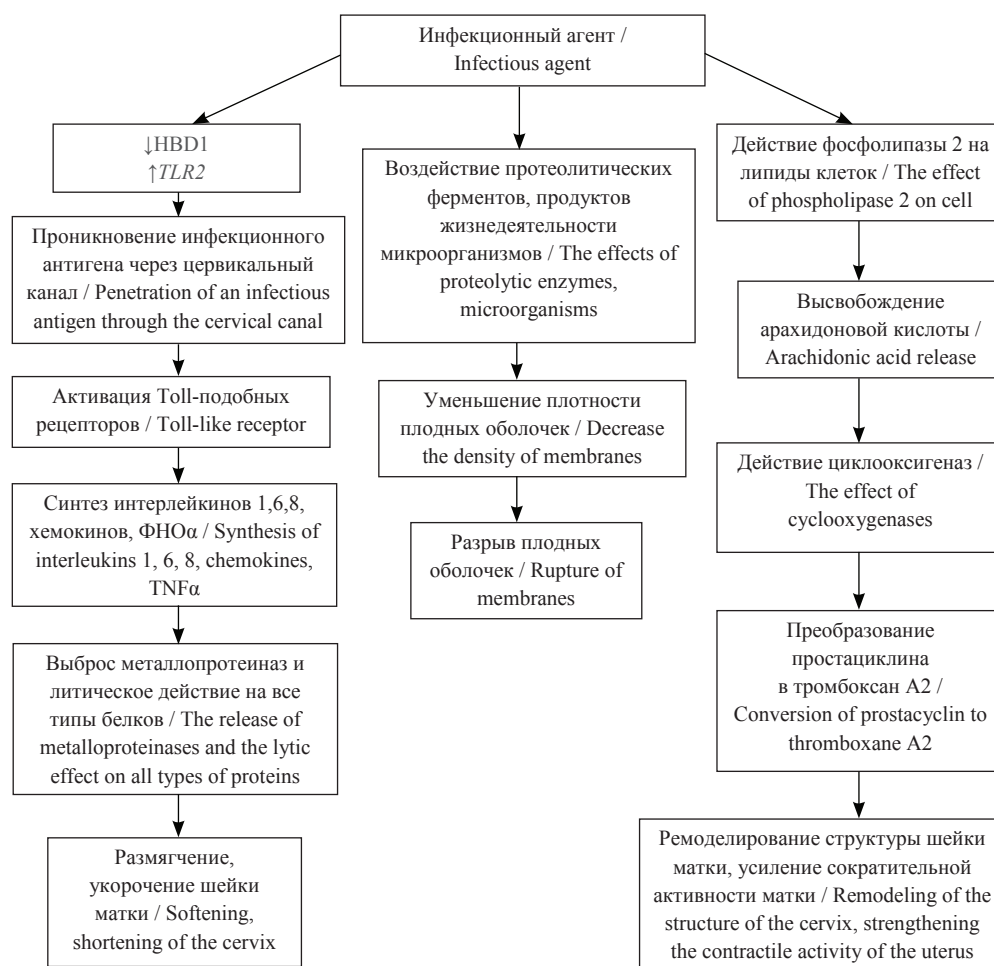


Рис. 1. Механизм действия инфекционного агента при бактериальном вагинозе  
Fig. 1. The mechanism of action of an infectious agent in bacterial vaginosis

Патофизиологические механизмы активируются при проникновении через цервикальный канал антигенов клеточной стенки бактерий, что становится возможным из-за изменения местного иммунитета слизистой цервикального канала [4]. Изменения происходят за счет снижения HBD1 (human  $\beta$ -defensin) —  $\beta$ -дефензина 1 человека и повышения экспрессии гена *TLR2* (toll-like receptor) [5]. В норме HBD1 постоянно продуцируют клетки слизистой оболочки генитального тракта. Дефензины человека — катионные антимикробные пептиды нейтрофилов и клеток барьерных эпителиев — являются одними из ключевых молекул врожденного иммунитета, которые позволяют сформировать неспецифическую противомикробную защиту, действуя двумя путями: оказывая прямое противомикробное действие и непрямо иммуномодулирующее действие [4, 5]. Во влагалище этот протеин подавляет рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а в цервикальном канале препятствует восходящему инфицированию [11]. Иммуноглобулины распознают высококонсервативные молекулярные образования микроорганизмов (липополисахариды грамотрицательных бактерий, пептидогликаны и липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий).

После проникновения антигенов активируются Toll-подобные рецепторы (TLR) — молекулы, входящие в состав клеточной мембраны лейкоцитов и распознающие структуры микроорганизмов, обуславливающие клеточный иммунный ответ [10]. При сравнении показателей врожденного иммунитета женщин с физиологически протекающей беременностью и с угрозой ПР было обнаружено, что средний уровень экспрессии генов *TLRs* в основной группе был выше, чем у здоровых пациенток. Экспрессия гена *TLR2* возрастала примерно в 6 раз, *TLR1* — в 9 раз. Экспрессия *TLR6* практически не менялась. Вполне вероятно, повышение экспрессии *TLR1* и *TLR2* в ответ на внедрение инфекционных агентов и активация цитокинового каскада являются одним из звеньев патогенеза повышения тонуса миометрия при угрозе ПР [5]. После связывания *TLR2* или *TLR4* с антигенами клетки трофобласта начинают продуцировать провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8. Под влиянием лигандов Toll-подобные рецепторы увеличивают локальный синтез хемокинов, цитокинов и простагландинов, и запускается механизм реализации воспалительного ответа [7]. Так, после стимуляции липополисахаридами значительно возрастает синтез ИЛ-1, который, в свою очередь, запускает серию реакций, включающих увеличение синтеза других цитокинов, в частности ФНО $\alpha$ ,

ИЛ-6 и ИЛ-8; пролиферацию, активацию и миграцию лейкоцитов; изменения протеинов внеклеточного матрикса; митогенный и цитотоксический эффекты. Действие ИЛ-1 заключается также в увеличении синтеза простагландинов во многих тканях, в том числе в миометрии, децидуальной ткани и амнионе [2]. Изучение продукции провоспалительных цитокинов в цельной крови беременных с БВ показало повышенную концентрацию ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 по сравнению с нормой, в то же время отмечался низкий уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 [4]. ИЛ-4 и ИЛ-10 представляют собой противовоспалительные цитокины. ИЛ-4 подавляет продукцию ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ингибирует цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, макрофагов. ИЛ-10 подавляет клеточный ответ (регулируемый Т-хелперами 1-го типа) и обуславливает гуморальный ответ (Т-хелперы 2-го типа). Снижение уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 говорит об активном развитии воспалительной реакции. ИЛ-6 стимулирует синтез простагландинов в амнионе, хорионе, децидуальной ткани, что приводит к структурным изменениям соединительной ткани, реорганизации шейки матки, поэтому в современной акушерской практике уровень ИЛ-6 служит биохимическим маркером угрожающих ПР [8]. В дальнейшем происходит выброс матриксных металлопротеиназ (ММП), способных оказывать литический эффект на все типы белков внеклеточного матрикса. Источниками ММП являются различные клетки — фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы; их продукция увеличивается под влиянием цитокинов. Все ММП продуцируются в неактивной форме и активируются после отщепления пропептида [9]. Активаторами ММП являются вырабатываемые нейтрофилами ферменты — катепсин и хемотрипсиноподобные ферменты. В процессе родового акта повышается ферментативная активность ММП-2, ММП-8, ММП-9 в амниотической жидкости и ММП-1 в материнской сыворотке крови. Результатом данных патологических процессов на органном уровне могут быть размягчение и укорочение шейки матки и преждевременный разрыв плодных оболочек [14]. Разрыв плодных оболочек происходит также из-за воздействия протеолитических ферментов на них и децидуальную оболочку, что подтверждается экспериментально уменьшением плотности плодных оболочек под действием протеолитических ферментов *in vitro* [8]. Кроме того, *in vitro* было показано, что под действием продуктов жизнедеятельности некоторых микроорганизмов (*Bacteroides* sp., стрептококков группы В и *E. coli*) в децидуальной оболочке увеличивается продукция простагландинов [5].

Следующий механизм развивается вследствие непосредственного действия бактерий собственной фосфолипазой на липиды поверхностных мембран инфицированных клеток. Фосфолипаза А2 высвобождает из липидов клеточных мембран арахидоновую кислоту (АК). Арахидоновая кислота — ненасыщенная жирная кислота, являющаяся основным предшественником и источником синтеза в организме простагландинов. Изменение уровня АК в крови, матке и других тканях ведет к нарушению синтеза и содержания простагландинов. Арахидоновая кислота под действием циклооксигеназы преобразуется последовательно в простаглицлин (ПГ I<sub>2</sub>), тромбоксан А<sub>2</sub>, простагландины (F<sub>2a</sub>, E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> и др.) [3]. В процессе ПР концентрация простагландинов F<sub>2a</sub> и E в амниотической жидкости скачкообразно возрастает вместе с резким увеличением в ней уровня АК, которая высвобождается из хорионического эпителия и оболочек плода и быстро превращается в них в простагландины (преимущественно в E<sub>2</sub>), что и вызывает сокращения матки и роды [9]. В гладкомышечных клетках матки деполаризуются клеточные мембраны и высвобождаются ионы кальция, что приводит к активации киназы легкой цепи миозина, фосфорилированию миозина и взаимодействию фосфорилированного миозина и актина и в итоге — к сокращению мышц. В результате действия простагландинов на гладкие мышечные клетки шейки матки ее структура подвергается ремоделированию путем переориентации и изменения целостности коллагеновых волокон, в ней изменяется содержание воды, протеогликанов и гиалуроновой кислоты [6]. Усиливается также сократительная активность матки, развивается спазм сосудов и локальная ишемия тканей, что обуславливает болевой синдром и возможность развития ПР.

На основе данных литературы можно сделать вывод, что изменение бактериальной вагинальной микрофлоры и высокий уровень *Gardnerella vaginalis* являются предиктором ПР. Патологические механизмы развития ПР, в которых главную роль играет инфекционный агент, приводят к размягчению и укорочению шейки матки и преждевременному разрыву плодных оболочек [9].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бахарева И.В., Кузнецов П.А., Романовская В.В. Современные теории патогенеза бактериального вагиноза // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 61–64. [Bakhareva IV, Kuznetsov PA, Romanovskaya VV. Sovremennye teorii patogenezа bakterial'nogo vaginoza. *Lechenie i profilaktika*. 2012;(1):61-64. (In Russ.)]
2. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Бахарева И.В., и др. Экспрессия генов Toll-подобных рецепторов в слизистой цервикального канала при нормальной и патологически протекающей беременности // Вестник РГМУ. – 2009. – № 4. – С. 34–37. [Gankovskaya LV, Koval'chuk LV, Bakhareva IV, et al. Expression of genes Toll-like receptors in the mucosa of cervical canal at normal and pathological pregnancy. *Bulletin of RSMU*. 2009;(4):34-37. (In Russ.)]
3. Каусова Г.К., Пушкарев К.А. Актуальность проблемы преждевременно родившихся детей (обзор литературы) // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – № 4. – С. 389–392. [Kausova GK, Pushkarev KA. Aktual'nost' problemy prezhdevremenno rodivshixsya detey (obzor literatury). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2016;(4):389-392. (In Russ.)]
4. Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов // Лечащий врач. – 2013. – № 6. – С. 60. [Kuz'min VN, Murr'ieva GA. Rol' nespetsificheskikh urogenital'nykh infektsiy v patogeneze samoproizvol'nykh prezhdevremennykh rodov. *Practitioner*. 2013;(6):60. (In Russ.)]
5. Майсурадзе Л.В., Магаева Ф.Ю., Алборов Д.К. Влияние бактериального вагиноза на течение беременности, состояние плода и новорожденного // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 6. – С. 58–62. [Maysuradze LV, Magaeva FY, Alborov DK. The influence of bacterial vaginosis during pregnancy, the fetus and newborn. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;(6):58-62. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2014-6-58-62>.
6. Макаров О.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В. Дисбаланс показателей врожденного иммунитета слизистой оболочки цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом // Справочник акушера гинеколога. – 2011. – № 3–4. – С. 10–13. [Makarov OV, Gankovskaya LV, Bakhareva IV. Disbalans pokazateley vrozhdenno-go immuniteta slizistoy obolochki tservikal'nogo kanala u beremennykh s bakterial'nym vaginozom. *Spravochnik akushera ginekologa*. 2011;(3-4):10-13. (In Russ.)]
7. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Makarov OV, Koval'chuk LV, Gankovskaya LV. Nevynashivanie beremennosti, infektsiya, vrozhdennyy иммунитет. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)]
8. Макаров О.В., Романовская В.В., Кузнецов П.А., Магомедова А.М. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза //

- Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: медицина. – 2011. – № 6. – С. 373–379. [Makarov OV, Romanovskaya VV, Kuznetsov PA, Magomedova AM. Immunologicheskie aspekty prezhddevremennykh rodov infektsionnogo geneza. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: meditsina*. 2011;(6):373-379. (In Russ.)]
9. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Профилактика послеродовых инфекций у женщин с бактериальным вагинозом // Гинекология. – 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 16–18. [Radzinskiy VE, Ordiyants IM. Profilaktika poslerodovykh infektsiy u zhenshchin s bakterial'nyim vaginozom. *Ginekologiya*. 2006;8(2): 16-18. (In Russ.)]
  10. Тимошенко Л.В., Травянко Т.Д., Гланц М.Р. Акушерская эндокринология. – Киев: Здоровья, 1981. [Timoshenko LV, Travyanko TD, Glants MR. *Akusherskaya endokrinologiya*. Kiev: Zdorov'ya; 1981. (In Russ.)]
  11. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники // Гинекология. – 2004. – Т. 6. – № 2. – С. 62–65. [Tikhomirov AL, Oleynik CG. Bakterial'nyy vaginoz: nekotorye aspekty etiologii, patogenez, kliniki. *Ginekologiya*. 2004;6(2):62-65. (In Russ.)]
  12. Dekker GA, Lee SY, North RA, et al. Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women. *PLoS One*. 2012;7(7):e39154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039154>.
  13. Plunkett J, Muglia LJ. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann Med*. 2008;40(3):167-195. <https://doi.org/10.1080/07853890701806181>.
  14. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(6):429-435. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2004.04.002>.

## ◆ Информация об авторах

*Николай Николаевич Рухляда* – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [nickolasr@mail.ru](mailto:nickolasr@mail.ru).

*Анна Николаевна Тайц* – канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [annataits1@rambler.ru](mailto:annataits1@rambler.ru).

*Лариса Андреевна Романова* – канд. мед. наук, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [l\\_romanova2011@mail.ru](mailto:l_romanova2011@mail.ru).

*Валерий Игоревич Матухин* – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [val-matukhin@mail.ru](mailto:val-matukhin@mail.ru).

*Мargarita Андреевна Логунова* – студентка, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [logunovaR@gmail.com](mailto:logunovaR@gmail.com).

*Ксения Алексеевна Сабыржанова* – студентка, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [Ksenia.sabirzhanova@yandex.ru](mailto:Ksenia.sabirzhanova@yandex.ru).

## ◆ Information about the authors

*Nikolay N. Ruhljada* – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [nickolasr@mail.ru](mailto:nickolasr@mail.ru).

*Anna N. Taits* – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [annataits1@rambler.ru](mailto:annataits1@rambler.ru).

*Larisa A. Romanova* – MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [l\\_romanova2011@mail.ru](mailto:l_romanova2011@mail.ru).

*Valeriy I. Matukhin* – graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [val-matukhin@mail.ru](mailto:val-matukhin@mail.ru).

*Margarita A. Logunova* – student, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [logunovaR@gmail.com](mailto:logunovaR@gmail.com).

*Kseniia A. Sabyrzhanova* – student, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [Ksenia.sabirzhanova@yandex.ru](mailto:Ksenia.sabirzhanova@yandex.ru).