

# Вагинальный микробиом и преждевременные роды

В рамках научно-образовательного проекта «Экспертология» под руководством д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева» Ольги Анатольевны ПУСТОТИНОЙ состоялась лекция выдающегося ученого, международного эксперта в области инфекций в акушерстве и гинекологии, профессора Имперского колледжа Лондона Рональда ЛАМОНТА (Ronald LAMONT). Он подробно рассказал о роли вагинальных инфекций в развитии преждевременных родов, современных подходах к прогнозированию и профилактике преждевременных родов с учетом состояния микробиома влагалища, а также о выборе оптимальных методов антибактериального лечения беременных.

**П**роблема преждевременных родов актуальна практически во всех странах мира. Среди детей, родившихся на 22–26-й неделе беременности в Великобритании и Ирландии, 65% умирают в родильном зале или отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных. Половина выживших детей в возрасте 2,5 года имеют инвалидность, причем в 50% случаев – тяжелую. Это означает, что к возрасту 2,5 года только 12–13% преждевременно родившихся детей живы и полностью здоровы. Согласно статистическим данным, ежегодные расходы на преждевременные роды в США составляют 26 млрд долларов. В Великобритании стоимость повторных госпитализаций первые 5–10 лет жизни среди рожденных до 28-й недели беременности в 20 раз превышает таковую среди детей, рожденных после 37-й недели беременности. При этом рассчитать ущерб от преждевременных родов для психологического здоровья и социальной жизни ребенка и его родителей не представляется возможным.



Профессор, д.м.н. О.А. Пустотина

Преждевременные роды – клинический синдром, который может быть обусловлен рядом этиологических факторов: нарушением плацентации, внутриутробной инфекцией, иммунологическими факторами, несостоятельностью шейки матки, маточными и материнскими факторами, травмами и хирургическими вмешательствами, аномалиями плода<sup>1</sup>.

Одной из ведущих причин преждевременных родов является вагинальная инфекция. Аномальная микробная колонизация половых путей свидетельствует о риске пре-



Профессор Р. Ламонт

ждевременных родов. Еще в 1980-х гг. было установлено, что добавление бактериальных продуктов к амниотическим клеткам *in vitro* приводит к значительному увеличению выработки простагландина E, являющегося триггером сократительной маточной активности<sup>2</sup>.

Кроме того, у женщин со спонтанными преждевременными родами между 26-й и 34-й неделями гестации по сравнению с женщинами, родившими в срок, вероятность наличия аномальной флоры влагалища, неонатальной инфекции, равно как и риска развития хорио-

<sup>1</sup> Lettieri L., Vintzileos A.M., Rodis J.F., et al. Does 'idiopathic' preterm labor resulting in preterm birth exist? Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168 (5): 1480–1485.

<sup>2</sup> Lamont R.F., Rose M., Elder M.G. Effect of bacterial products on prostaglandin E production by amnion cells. Lancet. 1985; 2 (8468): 1331–1333.

амнионита, существенно выше. Поздний выкидыш и преждевременные роды напрямую связаны с бактериальным вагинозом на ранних сроках беременности. Так, преждевременные роды или поздние выкидыши у женщин с бактериальным вагинозом, диагностированным до 16 недель беременности, отмечаются чаще, чем у женщин с нормальной микрофлорой влагалища, – 16,7 и 3,4% соответственно<sup>3</sup>.

В 2012 г. эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) признали, что бактериальный вагиноз – серьезное заболевание, играющее важную роль в развитии преждевременных родов и требующее соответствующего лечения.

Логично было бы использовать антибиотики для предотвращения поздних выкидышей и преждевременных родов инфекционной этиологии. Однако в этой области исследований получены противоречивые результаты. Прежде всего они связаны с различными подходами к диагностике, оценке исходов, степени риска, предрасположенности/ответа организма на инфекцию, степени дисбиоза влагалища, гестационного возраста. В исследованиях применялись разные антибиотики, режимы дозирования и способы применения.

В большинстве исследований метронидазола не продемонстрировано значительных преимуществ, поэтому в США перестали использовать метронидазол, равно как и антибиотики в целом. В масштабном исследовании Национального института по проблемам детского здоровья и развития человека/Института перинато-

логии (NICHD/MFMU) для лечения бактериального вагиноза и профилактики преждевременных родов также использовали метронидазол. При этом ни одна женщина не получила терапию до 16-й недели беременности и 44% получали терапию после 20-й недели. Были получены отрицательные результаты в отношении эффективности метронидазола для снижения риска преждевременных родов<sup>4</sup>.

Систематические обзоры, мета-анализы по использованию антибиотиков для предотвращения преждевременных родов (Guise, Leitich, Riggs, Varma, McDonald, Swadpanich и др.) также демонстрируют противоречивые данные.

В обновленном обзоре McDonald 2007 г., проведенном P. Brocklehurst и соавт., «Использование антибиотиков для лечения бактериального вагиноза у беременных» в 2013 г. были рассмотрены 21 исследование, 57 различных анализов, но только 13 из них касались преждевременных родов<sup>5</sup>.

В силу недопонимания вопроса об использовании антибиотиков для предотвращения преждевременных родов эксперты единодушно отмечают, что прием каких-либо антибиотиков на любом сроке гестации не предотвращает поздних выкидышей и преждевременных родов. Так ли это на самом деле?

Дело в том, что ни в одном систематическом обзоре или мета-анализе одновременно не рассматривались такие вопросы, как оптимальный выбор препарата, пациента и времени приема препарата. Безусловно, объективный систематический обзор должен включать четко сформулированный вопрос, поиск всеобъемлющих данных, качественную оценку

результатов, объективный отбор, абстрагирование и синтез показателей, структурированный отчет. На сегодняшний день стали хорошо известны требования к эффективной антибиотикопрофилактике преждевременных родов. Прежде всего необходимо, чтобы антибактериальные препараты проявляли активность в отношении организмов, представляющих аномальную флору влагалища. При этом антибиотики должны использоваться на ранних сроках беременности до начала восходящего инфицирования шейки матки, плодных оболочек, околоплодных вод и в ряде случаев плода и до начала развития необратимых изменений, являющихся триггерами преждевременного созревания шейки матки, повреждения плодных оболочек и сократительной активности матки. Чем раньше происходят преждевременные роды, тем выше вероятность, что они связаны с аномальным триггером, таким как инфекция.

В ряде исследований оценивали риск неблагоприятных исходов беременности в зависимости от срока гестации при выявлении бактериального вагиноза. Необходимо отметить, что, чем раньше во время беременности происходит аномальная бактериальная колонизация половых путей, тем выше риск неблагоприятного исхода. На сроке до 20-й недели бактериальный вагиноз приводит к увеличению риска преждевременных родов в четыре раза, до 16-й недели – уже в семь раз. Таким образом, риск неблагоприятных исходов особенно высок при выявлении бактериального вагиноза в раннем гестационном возрасте. Полученные данные позволяют использовать связь между инфекцией и спонтанными преждевре-

<sup>3</sup> Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-Robinson D. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ*. 1994; 308 (6924): 295–298.

<sup>4</sup> Carey J.C., Klebanoff M.A., Hauth J.C., et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 534–540.

<sup>5</sup> Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S.J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD000262.

менными родами для выделения женщин в группу риска для назначения антибиотикопрофилактики<sup>6</sup>.

В проспективном когортном исследовании изучали эффективность интравагинального крема с клиндамицином в снижении частоты преждевременных родов у женщин с аномальной вагинальной микробной микрофлорой. В исследовании участвовали женщины с аномальной и нормальной вагинальной микрофлорой. Женщины с аномальными мазками, окрашенными по Граму (2–3-я степень), были рандомизированы на группы интравагинального крема клиндамицина и плацебо. На фоне лечения клиндамицином состав микрофлоры влагалища у женщин вернулся к нормальным значениям. Однако частота неблагоприятных исходов беременности у пациенток, имевших ранее аномальную вагинальную микрофлору, спонтанно вернувшуюся к норме при последующем наблюдении и поэтому не леченную, соответствовала таковой у женщин группы плацебо. Исследователи предположили, что повреждение патогенными видами бактерий произошло на ранних сроках беременности. Аномальная колонизация половых путей на раннем этапе беременности даже после проведения в более поздние сроки антибиотикотерапии приводит к долгосрочным неблагоприятным последствиям<sup>7</sup>.

Для предупреждения развития воспаления и необратимого повреждения тканей необходимо на раннем этапе гестации выявлять вагинальную инфекцию и назначать местную антибактериальную терапию. Антибиотики показаны женщинам с подтвер-

жденной аномальной бактериальной колонизацией половых путей. Ошибочность выводов, сделанных по итогам отдельных исследований/систематических обзоров/метаанализов по использованию антибиотиков, применяемых профилактически для предотвращения преждевременных родов, объясняется:

- неоптимальным выбором антибиотиков (в основном метронидазол);
- использованием антибиотиков на слишком поздних этапах беременности, когда повлиять на исход уже практически невозможно (между 23-й и 27-й неделями беременности);
- применением антибиотиков женщинами, у которых риск преждевременных родов не связан с бактериальным вагинозом (преждевременные роды в анамнезе, низкий индекс массы тела и т.д.).

И наоборот, применение антибиотиков, активных против возбудителей бактериального вагиноза, пациентками, у которых риск преждевременных родов связан с аномальной флорой, на раннем этапе беременности до начала необратимого воспалительного повреждения тканей способен снизить риск преждевременных родов.

Эксперты Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендуют при бактериальном вагинозе применять метронидазол или клиндамицин. Какой из них эффективнее в профилактике преждевременных родов?

По данным систематического обзора и метаанализа пяти рандомизированных контролируемых исследований, клиндамицин, который вводили на ранних сроках беременности, ассоциировался

со значительным снижением риска преждевременных родов – на 40% и снижением риска позднего выкидыша на 80%.

Что касается вторичных исходов, у 20% недоношенных детей, матери которых получали антибиотики, имела место низкая масса тела при рождении. У детей, матери которых не получали лечения, риск низкой массы тела составил 80%. Более того, риск начала родов до 33 недель беременности в группе пациенток, получавших антибиотикотерапию, сократился на 86%. У женщин с тяжелой степенью бактериального вагиноза (индекс Ньюджента – 10) поздний выкидыш и преждевременные роды происходили значительно реже на фоне приема антибиотиков (по сравнению с группой плацебо – 5,4 и 35,7% соответственно). Итак, клиндамицин на ранних сроках беременности у женщин с аномальной вагинальной микрофлорой снижает риск спонтанных преждевременных родов и позднего выкидыша<sup>8</sup>.

Важно, что проведенный детальный обзор позволил ответить на поставленные вопросы и продемонстрировал подтвержденные данные об эффективности конкретного антибактериального препарата клиндамицина у выделенной группы пациенток с бактериальным вагинозом в определенном гестационном периоде (ранние сроки беременности) для предотвращения инфицирования и воспалительного повреждения тканей.

К настоящему времени собрано достаточно доказательств о преимуществе клиндамицина перед метронидазолом в лечении вагинальных инфекций. Клиндамицин относится к антибиоти-

<sup>6</sup> Lamont R.F. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. BJOG. 2003; 110 Suppl 20: 71–75.

<sup>7</sup> Rosenstein I.J., Morgan D.J., Lamont R.F. et al. Effect of intravaginal clindamycin cream on pregnancy outcome and on abnormal vaginal microbial flora of pregnant women. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2000; 8 (3–4): 158–165.

<sup>8</sup> Lamont R.F., Nhan-Chang C.-L., Sobel J.D., et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 205 (3): 177–190.



## Научно-образовательный проект «Экспертология»

кам широкого спектра действия и оказывает противовоспалительный эффект.

Внедрение молекулярных методов исследований позволило по-новому взглянуть на проблему бактериального вагиноза, поскольку стало возможным идентифицировать микроорганизмы, ранее плохо поддающиеся культивированию.

Данные исследования микробиома влагалища расширили представления об определении, составе и коррекции вагинальной микрофлоры<sup>9</sup>. Только 20% микробиоты, специфичной для какого-либо участка организма, можно обнаружить с помощью микробиологического исследования. Благодаря использованию молекулярных методов исследования получена новая информация о составе микрофлоры влагалища. Выявлены ранее неизвестные организмы, в том числе бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом. Бактериальный вагиноз следует рассматривать как синдром переменного состава, имеющий несколько фенотипов и различные ответы на лечение антибиотиками. В ходе исследования также изучались недооцененные микроорганизмы вагинальной микрофлоры, такие как *Lactobacillus iners* и *Atopobium vaginae*. Это позволило получить новые данные о микробиоте здорового влагалища – зубиозе влагалища, а также об аномальном состоянии влагалища – дисбиозе влагалища.

Бактериологические исследования позволяют идентифицировать *Lactobacillus* только на уровне рода, например *Lactobacillus* spp. Невозможно определить вид лактобактерий, видоспецифические свойства (выработка бактериоцинов, молочной кислоты). В настоящее время выявлено 250 видов *Lactobacilli*. Используя молекуляр-

ные технологии, можно идентифицировать *Lactobacilli* на уровне видов. Стало известно, что в здоровом влагалище присутствует колонизация одним из четырех видов *Lactobacilli* – *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*.

Сегодня принято классифицировать микробное сообщество по Ravel в зависимости от типов (CST): при зубиозе выделяют типы I, II, III, V, дисбиозе – тип IV, который подразделяется на IV-A и IV-B. Определение типа состояния вагинальной микробиоты может помочь в производстве лучших пробиотиков с или без преждевременного приема антибиотиков для устранения бактериального вагиноза.

При дисбиозе влагалища типа IV-A преобладают бактерии не *Lactobacillus*, при IV-B – бактерии, которые обычно ассоциированы с бактериальным вагинозом. При этом скорее всего существует еще несколько аномальных типов микробного сообщества влагалища, что могло бы объяснить, почему клиндамицин эффективнее метронидазола.

В подтверждение сказанного профессор Р. Ламонт прокомментировал научную работу, посвященную оценке относительной численности микробных сообществ влагалища с помощью культурально-независимых молекулярных методов при преждевременном разрыве оболочек<sup>10</sup>.

У женщин с преждевременным разрывом оболочек в микробиоте шейки матки было выявлено четыре типа состояния бактериального сообщества: CST I (доминируют *L. crispatus*), CST III (доминируют *L. iners*), CST IV-A (доминируют нелактобактерии) и CST IV-B (доминируют *Gardnerella vaginalis* и *Sneathia sanguinegens*). Показано, что в нормальной микрофлоре влагалища преобладает один или

максимум два вида лактобактерий. В то же время у женщин с бактериальным вагинозом выявляется максимальное разнообразие аномальной микрофлоры, в том числе анаэробные бактерии.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что метронидазол неэффективен *in vitro* против некоторых ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов. Однако его эффективность *in vivo* можно объяснить наличием метаболитов и влиянием на синергизм между бактериями.

Профессор Р. Ламонт остановился на проблеме бактериофагов. Фаги, которые избирательно паразитируют на бактериях, могут оставаться умеренными (лизогенными) или активироваться с помощью различных механизмов, размножаться и уничтожать своего бактериального хозяина. Они могут использоваться в терапевтических целях.

Существует гипотеза, что бактериофаговая инфекция зубиотических вагинальных бактериальных *Lactobacilli* может быть вовлечена в этиологию бактериального вагиноза и влиять на частоту его рецидивов. Соответственно необходимо лечение, которое сохранит здоровые *Lactobacilli* и уничтожит нездоровые *Lactobacilli*, инфицированные фагами. Метронидазол сохраняет, а клиндамицин уничтожает *Lactobacilli*. После применения последнего можно ожидать естественной повторной колонизации зубиотическими вагинальными бактериями *Lactobacilli* или ускорить колонизацию с помощью посева пробиотическими *Lactobacilli*. Считается, что это способно благотворно влиять на неблагоприятные акушерские и гинекологические исходы, связанные с бактериальным вагинозом.

<sup>9</sup> Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. BJOG. 2011; 118 (5): 533–549.

<sup>10</sup> Kacerovsky M., Vrbacky F., Kutova R., et al. Cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. PLoS One. 2015; 10 (5): e0126884.

Другим важным вопросом, касающимся профилактики преждевременных родов, является использование программ повторного скрининга и лечения бактериального вагиноза у беременных. В 2012 г. было опубликовано сравнительное рандомизированное контролируемое исследование вагинального крема клиндамицина и плацебо. После трехдневного курса лечения клиндамицином 88% женщин вылечились или их состояние улучшилось. После повторного скрининга через 3–6 недель женщины с персистирующим или рецидивирующим бактериальным вагинозом получали клиндамицин в течение семи дней. На фоне лечения у половины пациенток отмечалось выздоровление. Результаты исследования продемонстрировали преимущества повторного скрининга и лечения бактериального вагиноза в случае рецидива у беременных<sup>11</sup>.

Несмотря на актуальность проблемы преждевременных родов в мире, наблюдается недостаток данных современных молекулярных исследований в этой области. В 2019 г. был опубликован систематический обзор, направленный на выявление, критическую оценку и обобщение результатов исследований взаимосвязи между составом микробиоты влагалища и преждевременными родами. Полученные данные позволили сделать вывод о нехватке молекулярных исследований, которые анализируют взаимосвязь между микробиотой влагалища и преждевременными родами. Исследования предоставляют противоречивые доказательства, а качество клинической информации в исследованиях низкое. Исследования с использованием

новых технологий ассоциируются с лучшим пониманием роли *L. iners* в эубиозе и дисбиозе влагалища. Для повышения качества будущих исследований авторы предоставили базу данных основных и желательных элементов качества<sup>12</sup>.

Кроме того, накопленные в последние годы данные подтверждают важность генетических аспектов преждевременных родов. По данным исследований, у носителей аллеля TNF-2 риск спонтанных преждевременных родов существенно выше. Ассоциация между TNF-2 и преждевременными родами была модифицирована наличием бактериального вагиноза. У лиц с «восприимчивым» генотипом и бактериальным вагинозом был повышен риск преждевременных родов. Доказано, что взаимодействие между генетической восприимчивостью (носительство гена TNF-2) и факторами окружающей среды (бактериальным вагинозом) связано с повышенным риском спонтанных преждевременных родов<sup>13</sup>.

Современный взгляд на проблему преждевременных родов подразумевает выделение их фенотипических особенностей. Как показывает клиническая практика, преждевременные роды гетерогенны. Так, встречаются спонтанные преждевременные роды на 36-й неделе беременности, родоразрешение на 32-й неделе из-за преэклампсии, преждевременные роды и послеродовое кровотечение на 28-й неделе при многоплодной беременности, повторный спонтанный разрыв плодного пузыря у темнокожих женщин на 24-й неделе беременности.

Многообразие характеристик преждевременных родов свиде-

тельствует о наличии разных фенотипов этого состояния, которые необходимо учитывать при ведении пациенток. Выделяют следующие фенотипы преждевременных родов:

- ✓ ятрогенные;
- ✓ физиологические (поздние после 36-й недели беременности);
- ✓ мертвым плодом;
- ✓ вследствие преждевременного разрыва плодного пузыря;
- ✓ спонтанные (с кровотечением, без кровотечения);
- ✓ повторные.

В фенотипических исходах преждевременных родов важную роль играют субтипы вагинального микробиома, окружающей среды и реакции хозяина.

Подводя итог, профессор Р. Ламонт подчеркнул, что у пациенток группы риска инфекционно-обусловленных преждевременных родов назначение соответствующих антибиотиков на ранних сроках беременности может значительно снизить риск позднего выкидыша и преждевременных родов. Необходимы более качественные исследования связи между микробиомом влагалища и преждевременными родами. Панели молекулярной диагностики должны быть усовершенствованы с учетом количественной оценки микроорганизмов. Новая информация, полученная в ходе исследований с применением молекулярных методов, сможет объяснить, почему одни антибиотики эффективнее других (например, клиндамицин и метронидазол). В будущих исследованиях необходимо учитывать взаимосвязь между различными фенотипами преждевременных родов, подтипами микробиома влагалища, фенотипами среды и реакцией хозяина. ❁

<sup>11</sup> Lamont R.F., Taylor-Robinson D., Bassett P. Rescreening for abnormal vaginal flora in pregnancy and re-treating with clindamycin vaginal cream significantly increases cure and improvement rates. Int. J. STD AIDS. 2012; 23 (8): 565–569.

<sup>12</sup> Peelen M.J., Luef B.M., Lamont R.F., et al. The influence of the vaginal microbiota on preterm birth: a systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research. Placenta. 2019; 79: 30–39.

<sup>13</sup> Maccones G.A., Parry S., Elkousy M., et al. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004; 190 (6): 1504–1508.