

ВЛИЯНИЕ ДИСБИОЗОВ ВЛАГАЛИЩА И КИШЕЧНИКА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕНИТАЛИЙ И ПРЕДРАКА ШЕЙКИ МАТКИ

А.З. Муллагалина, У.Р. Хамадиянов, С.Ф. Тайчинова, Р.С. Акчурина

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии №1, г.Уфа
МУ Городская клиническая больница №21, г.Уфа

Муллагалина Аида Зиннуровна, врач акушер-гинеколог ГКБ №21,
соискатель кафедры акушерства и гинекологии №1 БГМУ,
450071, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, Лесной проезд, д. 3,
тел. 8 (917) 752-09-53,
e-mail: aidamullagalina@rambler.ru

В данном обзоре приведены результаты исследований, свидетельствующих о наличии тесной взаимосвязи между нарушениями микрофлоры кишечника и влагалища. Возникновение дисбиозов влагалища в большинстве случаев зависит от нарушений кишечного микробиоценоза. Патогенез многих воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы, таких, как хронический эндометрит, острый и хронический сальпингоофорит, хронический цервицит обусловлен изменениями состояния микрофлоры влагалищного биотопа. Бактериальный вагиноз является также одним из факторов риска развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Представленные данные позволяют рассматривать дисбиоз влагалища как один из важных факторов снижения репродуктивного потенциала женщины.

Ключевые слова: воспалительные заболевания репродуктивных органов, бактериальный вагиноз, дисбактериоз кишечника, предрак шейки матки.

THE ROLE OF VAGINAL AND INTESTINAL DISBACTERIOSES AS ETIOLOGICAL FACTORS OF REPRODUCTIVE SYSTEM INFLAMMATORY DISEASES AND PRECANCER DISEASES OF CERVIX

A.Z. Mullagalina, U.R. Khamadianov, S.F. Taichinova, R.S. Akchurina

Bashkir State Medical University, Obstetrics and Gynecology Chair №1, Ufa
Clinical Hospital № 21, Ufa

Results of numerous investigations show that there is a close connection between intestinal and vaginal microflora disturbances. The appearance of vaginal dysbiosis in most cases depends on the disorders of the intestinal microbiota. Pathogenesis of most inflammatory diseases of reproductive system, such as chronic endometritis, acute and chronic salpingo-oophoritis, chronic cervicitis, can be due to the changes in the condition of vaginal biotope microflora. Bacterial vaginosis is also a risk factor for the development of background and precancerous diseases of the cervix. The data presented allow us to consider vaginal dysbiosis, as a major factor reducing the reproductive potential of women.

The key words: inflammatory diseases of reproductive organs, bacterial vaginosis, intestinal disbacteriosis, precancer diseases of cervix.

Воспалительные и предраковые заболевания репродуктивных органов являются важной медико-социальной проблемой, что безусловно связано с их чрезвычайно широким распространением, тяжестью осложнений и влиянием на репродуктивное здоровье женщины [15,18,20]. Особая роль в развитии патологии половых органов у женщин принадлежит дисбактериозам. Многочисленные публикации последних лет свидетельствуют о том, что нарушение микрофлоры различных биотопов организма и прежде всего кишечного являются первичным триггером разнообразных химических, физических, биологических и других факторов, оказывающих значительное влияние на характер течения и исход гинекологических заболеваний [14,18,19]. Дисбактериоз кишечника (ДК) является состоянием, при котором основные звенья кишечной цитопротекции становятся несостоятельными [4]. Повреждение апикальных клеточных мембран и межклеточных соединений, разрушение гликокаликса и нарушения полноценного кровоснабжения кишечной стенки приводят к снижению фагоцитарной способности иммунокомпетентных клеток и невозможности реализации гуморального иммунного ответа. Индукция анаэробного гликолиза, внутриклеточный ацидоз и образование анион супероксида вследствие повреждения эпителиоцитов кишечника запускают “порочный круг” изменений, при котором активация нейтрофилов приводит к продукции еще более активных соединений кислорода. Конечный результат данного патологического процесса – ишемическое поражение кишечника и повышение проницаемости его стенки [7,21]. В силу физиологической высокой микробной контаминации толстой кишки нельзя не учитывать, что вышеперечисленные последствия неполноценности столь “мощного” барьера как кишечный покров со всеми его составляющими звеньями могут оказаться для макроорганизма катастрофическими. Интенсивность процесса транслокации микроорганизмов в данной ситуации и изменение характера взаимоотношений микрофлоры по отношению к макроорганизму от симбиоза до взаимной агрессии вполне объясняют возникновение подобных же нарушений в иных биотопах, в том числе и во влагалище [5,6,18]. Детальное изучение механизмов возможной миграции условно-патогенной флоры из резервуара дисбиотического биотопа в иной биотоп макроорганизма, микрофлора которого изначально не являлась нарушенной, объясняет высокую вероятность транслокации патогенных микроорганизмов кишечника при дисбактериозе в полость влагалища [6,13,18,21]. Транслокация бактерий из кишечного биотопа усиливается при наличии повреждений эпителиального слизистого барьера, так как это приводит к нарушению и преэпителиального, и постэпителиального защитного механизма и каскаду процессов, приводящих к прогрессирующему увеличению проницаемости кишечной стенки [13,21]. Следовательно, при изучении вопросов нарушения микрофлоры в каком-либо биотопе организма человека правомочно

учитывать наличие дисбиотических состояний в таком значимом резервуаре факультативной микрофлоры как толстая кишка и наличие дефектов слизистого покрова в ЖКТ в целом.

Патогенез многих воспалительных и предраковых заболеваний органов репродуктивной системы обусловлен изменениями состояния микрофлоры влагалищного биотопа [11,16,18,24,26,28,30]. Среди нарушений микроэкологии влагалища бактериальный вагиноз (БВ) занимает лидирующие позиции, составляя 30-90% всех инфекционных поражений влагалища и проявляет тенденцию к росту [8]. В настоящее время БВ рассматривают как полимикробный невоспалительный вагинальный синдром, возникающий из-за резкого дисбаланса вагинальной микрофлоры, вызванного замещением доминирующих микроорганизмов рода *Lactobacillus* ассоциацией различных бактерий [1,22,23]. Согласно клинико-морфологическим исследованиям последних лет, к особенностям нарушения репродуктивного здоровья, являющимся прямым следствием БВ, относятся наличие хронического эндометрита (ХЭ) (в 100% случаев), хронического сальпингоофорита (в 52,3%), фоновых и предраковых заболеваний шейки матки (в 50,8%), синдрома потери плода (в 23,1%), бесплодия (в 33,8%) [9]. По данным Шуршалиной А.В. (2007), частота ХЭ у гинекологических больных составляет 2,6%, а распространенность данной патологии у больных с бесплодием в 3,7 раза выше. Кроме того, у 52,1% пациенток ХЭ является единственной верифицированной причиной невынашивания беременности. Примечательно, что 62,5% обследованных с подтвержденной колонизацией эндометрия имели нарушения микроэкологии влагалища. Бактериальная флора, выделенная при этом, была микроаэрофильного, облигатно-анаэробного и факультативно-анаэробного происхождения [17]. Аналогичные исследования Воропаевой Е.Е. (2005) свидетельствуют о наличии различных облигатно-анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов у пациенток с БВ в 96,2% случаев, причем важным открытием явилось отсутствие стерильности в полости матки как при первичном, так и при рецидивирующем БВ. Определение в составе микрофлоры полости матки таких БВ-ассоциированных представителей как *Propionobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Corinebacterium* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Gardnerella vaginalis* доказывает их участие в развитии воспалительных изменений в эндометрии [9]. Основными структурными компонентами воспаления слизистой оболочки матки при БВ были определены значительные дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и клеток желез, различно выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация слизистой оболочки матки с явлениями тканевой лимфопении, а также фибробластическая перестройка стромы и сосудов. Характерной особенностью ХЭ при БВ представляется интенсифициро-

ванный процесс апоптоза glandулоцитов слизистой оболочки матки на фоне их слабой пролиферативной активности, что может расцениваться как склонность к атрофии эндометрия при БВ. Было обнаружено усиление экспрессии эстрогеновых рецепторов и рецепторов к прогестерону, сопровождавшееся "запаздыванием" секреторных изменений в слизистой оболочке матки [9,17]. Гистологическое исследование ткани эндометрия и гистероскопическая картина слизистой полости матки выявили наличие патологии эндометрия у 93,6% пациенток с рецидивирующим БВ. Спектр патологии включал: гиперплазию эндометрия – в 58% случаев, выраженный ХЭ – в 47% случаев, полипы эндометрия – в 42%, ХЭ с гипоплазией эндометрия – в 24% [11].

Установлена высокая прямая корреляционная связь клинических проявлений острых воспалительных заболеваний придатков матки с изменениями факторов естественной резистентности и выраженности факторов персистенции микроорганизмов, с наличием микроорганизмов в маточных трубах и обратная связь с нормальным состоянием вагинального микробиоценоза [10,26,28,29]. Дисбиотические состояния вагинального биотопа чаще встречаются у больных с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки и характеризуются дефицитом лактофлоры, наличием аллохтонных микроорганизмов с высокими значениями факторов персистенции условно-патогенных бактерий, а также изменениями по типу БВ [10]. Наиболее часто инфицирование органов малого таза происходит восходящим путем, через канал шейки матки по поверхности эндометрия в маточные трубы и яичники [6]. У пациенток с острым воспалением и в период обострения хронического воспалительного заболевания придатков матки в биотопах репродуктивного тракта отмечено увеличение доли или появление коагулазоположительных стафилококков, энтеробактерий, бактероидов, фузобактерий, пептострептококков, пептококков и пропионибактерий. Разнообразие таксонов микроорганизмов убывает в ряду – влагалище > цервикальный канал > маточные трубы и увеличивается в ряду – здоровые > больные с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки > больные с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки. У здоровых женщин группы сравнения из маточных труб микроорганизмы выделены не были [10].

По имеющимся данным, БВ может играть существенную роль в развитии хронического цервицита, эктопии шейки матки и цервикальной интраэпителиальной неоплазии [15,16,24,27,31]. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (ПИП) шейки матки сочетаются с дисбиотическими отклонениями вагинальной микрофлоры, которые проявляются в повышении количества и частоты выделения как анаэробных, так и аэробных условно-патогенных бактерий на фоне снижения уровня лактобактерий в среднем до значений 4,3 lg КОЕ/г [12]. Выявляемость клеточных атипий в эпителиоцитах экзоцервикса у пациенток с БВ достигает 28% [25], в то время как результатами экспресс-диа-

гностики наличие БВ было подтверждено у 56% пациенток с ПИП шейки матки [12]. Это позволяет предположить, что у женщин с выявленными атипическими клетками в цервикальных мазках при БВ в 50% случаев атипия клеток цервикального канала может перейти в преинвазивный рак. Необходимо отметить, что из экзогенных факторов прежде всего хроническое воспаление отнесено к основной причине, способствующей развитию рака шейки матки [12,15,16]. Частота цервицитов, обусловленных бактериальным инфицированием, составляет 40-50% [3,16]. Если самоочищающаяся система влагалища и шейки матки не справляется с разрешением острого воспаления, то возникает хронический воспалительный процесс, который способствует развитию в многослойном плоском эпителии дистрофических изменений, нарушению межклеточных контактов, инфильтрации стромы лейкоцитами и лимфоцитами. При хроническом воспалении снижается герметизация покровного эпителия, уменьшается количество гликогена, и нарушается дифференциация клеток в процессе метаплазии. Параллельно развивается вторичный местный иммунодефицит клеточных и моральных иммунных реакций [15]. Детальное исследование продуктов метаболизма облигатных анаэробов установило, что последние являются веществами, позволяющими рассматривать их как кофакторы канцерогенеза [3,15]. Следовательно, неспецифическая бактериальная флора, колонизирующая половые пути, выступает в роли иницирующего агента в этиологии и патогенезе предрака и рака шейки матки.

Таким образом, возникновение дисбиозов влагалища в большинстве случаев зависит от нарушения кишечного микробиоценоза. Исследование состояния микрофлоры кишечника и влагалища являются вопросами первостепенной важности для рациональной патогенетической терапии воспалительных заболеваний репродуктивных органов и фоновых процессов шейки матки. Ранняя диагностика фоновых заболеваний шейки матки и адекватное лечение выявленной патологии являются действенной профилактикой предраковых состояний и рака шейки матки.

Список литературы

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // Акушерство и гинекология. - 2005. - №3. - С. 10-13.
2. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции // Consilium Medicum. - 2008. - №8. - С. 14.
3. Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз // Практическая гинекология / Под ред. В.И. Кулакова и В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. - С. 189-200.
4. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. - М.: ГЕОТАР Медиа, 2007. – 51 с.
5. Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., Хуснутдинова Л.М. Межбактериальные взаимодействия // Журн. микробиол. - 2003. - №4. - С. 3-8.

6. Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Янковский Д.С. и др. Микроэкологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию // Здоровье женщины. - 2002. - №3. - С. 86-91.
7. Волков В.И. Значение и механизмы транслокации кишечной микрофлоры в развитии синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса // Военная медицина. - 2010. - №3. - С. 109-112.
8. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. - СПб.: Нева-люкс, 2001. - 364 с.
9. Коваленко В.Л., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. и др. Патоморфология эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированном с хроническим эндометритом // Архив патологии. - 2008. - Т.70. - №2. - С. 6.
10. Константинова О.Д., Гриценко В.А., Симонов А.А. Особенности клинко-микробиологического статуса пациенток с внутриматочной патологией при проведении гистероскопии // Медицинский альманах. - 2008. - №4. - С. 115-117.
11. Мальцева Л.И., Миннуллина Ф.Ф. Значение рецидивирующего бактериального вагиноза в изменении состояния рецепторов стероидных гормонов в эндометрии женщин репродуктивного возраста // Генитальные инфекции и патология шейки матки // Сборник тезисов Российского конгресса. - М. - 2004. - С. 58-59.
12. Минкина Г.Н., Калинина В.С. Состояние вагинальной микрофлоры и ее коррекция у пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - Т.8. - №5. - С. 78-80.
13. Никитенко В.И. Транслокация бактерий – механизм защиты организмов человека и животных от инфекций при повреждениях // Анналы травматологии и ортопедии. - 2001. - №2. - С. 20-23.
14. Никитенко Н. И., Захаров В.В., Бородин А.В. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции // Хирургия. - 2001. - №2. - С. 63-66.
15. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Гогаева Е.В. Патология шейки матки // Практическая гинекология под ред. Кулакова В.И. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – С. 9-40.
16. Рудакова Е.Б. Влагищный дисбиоз и патология шейки матки // Патология шейки матки. Генитальные инфекции. - 2006. - №1. - С. 52-55.
17. Шуршалина А.В. Роль хронического эндометрита в развитии патологии репродуктивной функции // РМЖ. - 2007. - №4. - С. 25-27.
18. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза // Гинекология. - 2001. - №3. - С. 93-97.
19. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека // Здоровье женщины. - 2003. - № 4. - С. 145-158.
20. Barcelos M.R., Vargas P.R., Baroni C. et al. Genital infections in women attending a Primary Unit of Health: prevalence and risk behaviors // Bras Gynecol Obstet. - 2008. - Vol. 30. - №7. - P. 349-354.
21. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract // Adv Exp Med Biol. - 1999. - №473. – P. 11-30.
22. Eschenbach D.A., Hiller S.L. Diagnosis and clinical manifestation of bacterial vaginosis // Am J Obstet Gynecol. - 2002. - Vol. 158. - №2. – P. 819-828.
23. Eschenbach D.A. Bacterial vaginosis: resistance, recurrence, and/or reinfection? // Clin Infect Dis. - 2007. - Vol.44. - №2. - P. 220-221.
24. Frega A. Cervical intraepithelial neoplasia and bacterial vaginosis: correlation or risk factor? / A. Frega, P. Stentella, G. Sperga et al. // Eur J Gynecol Oncol. - 1997. - Vol.18. - №1. - P. 76-77.
25. Kuzeva V., Kostova P., Kamarashev J. et al. Colposcopical, cytological and histological findings in female patients with STD: in Abstr. 4th Congr. Of Eur. Acad // Of Dermatol. Venerol. Brussel, Belgium. - 1995. - Vol. 5. - №1. - P. 1-123.
26. Ling Z., Liu X., Chen X. et al. Diversity of Cervicovaginal Microbiota Associated with Female Lower Genital Tract Infections // Microb Ecol. - 2011. - Vol.3. - №2. – P. 11-15.
27. Marrazzo J.M., Wiesenfeld H.C., Murray P.J. et al. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis // J Infect Dis. - 2006. - Vol. 193. - №5. - P. 617-624.
28. Ness R.B., Kip K.E., Hillier S.L. et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease // Am J Epidemiol. - 2005. - Vol. 162. - №6. - P. 585-590.
29. Peipert J.F., Ness R.B., Soper D.E. et al. Association of lower genital tract inflammation with objective evidence of endometritis // Infect Dis Obstet Gynecol. - 2000. - Vol. 8. - №2. - P. 83-87.
30. Vetrano G., Pacchiarotti A., Lombardi G. et al. Correlation between squamous intraepithelial lesions and bacterial vaginosis // Eur J Gynaec Oncol. - 2007. - Vol.28. - №4. - P. 3310-3312.