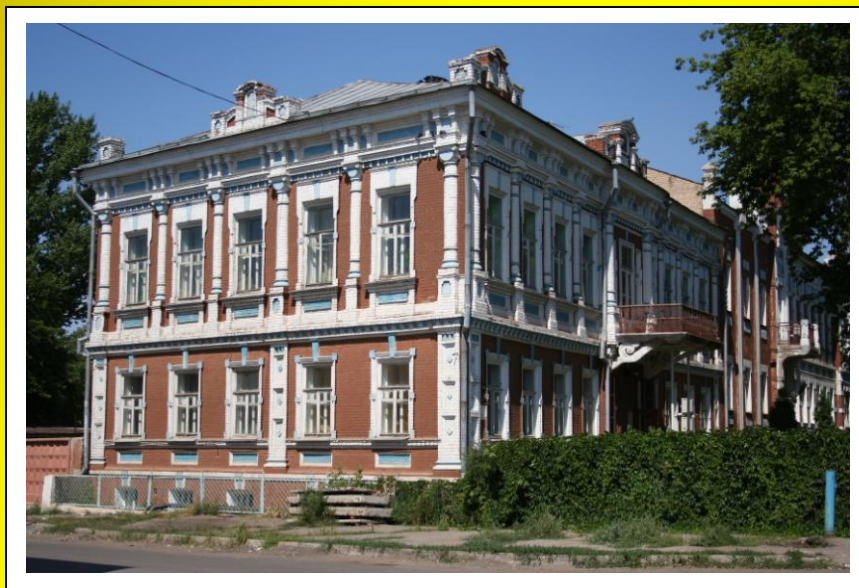


ISSN 2304-9081

**Учредители:**  
Уральское отделение РАН  
Оренбургский научный центр УрО РАН

**Бюллетень**  
**Оренбургского научного центра**  
**УрО РАН**  
(электронный журнал)



**2013 \* № 4**

On-line версия журнала на сайте  
<http://www.elmag.uran.ru>

© Коллектив авторов, 2013

УДК: 616-022.7

*С.В. Ришчук, О.Е. Пунченко, А.А. Малышева*

## **ЭНДОГЕННАЯ МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА И ЕЁ РЕГУЛЯЦИЯ**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены терминология и современные взгляды, касающиеся микробиоты влагалища. Дана характеристика эндогенных и экзогенных триггерных факторов, приводящих к нарушению вагинального микробиоценоза. Особое внимание уделено эндокринной и иммунной регуляции эндогенной микробиоты влагалища и затронуты её механизмы. Рассмотрены взаимоотношения эндогенной микрофлоры и возбудителей экзогенных половых инфекций. Дана характеристика разновидностей дисбиоза влагалища, этапов развития эндогенной инфекции и её клинических проявлений.

*Ключевые слова:* микрофлора влагалища, регуляция микробиоты, экзогенные половые инфекции, эндогенная инфекция.

*S.V. Rishchuk, O.E. Punchenko, A.A. Malysheva*

## **ENDOGENOUS MICROBIOTA VAGINA AND ITS REGULATION**

North-Western State Medical University I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

The article presents the terminology and modern views concerning the microbiota of the vagina. The characteristic of endogenous and exogenous trigger factors leading to the violation of vaginal microbiocenosis. Special attention is paid to the endocrine and immune regulation of endogenous microbiota vagina and affected by its mechanisms. Considered the relationship endogenous microorganisms and pathogens exogenous genital infections. The characteristic of varieties of dysbiosis of vagina, stages of development of endogenous infection and its clinical manifestations.

*Key words:* microflora of the vagina, regulation of microbiota, exogenous sexual infections, endogenous infection.

С момента первого описания в 1892 г. А. Дедерлейном лактобактерий как преобладающих микроорганизмов нормального влагалищного биоценоза их значимость в поддержании колонизационной резистентности женской мочеполовой системы остаётся неоспоримой до настоящего времени. Известно, что первым признаком вагинальных дисбиотических нарушений является снижение концентрации лактофлоры или потеря ею антагонистических свойств.

Микробиота женского урогенитального тракта является одновременно

и простой и сложной. Простота заключается в том, что обычно, несмотря на ежедневное воздействие мочи и экскретов желёз, в ней постоянно присутствует примерно до 10 видов микроорганизмов. Ее сложность связана с варьированием количественных параметров и возможным таксономическим разнообразием – от бактерий и простейших до грибов и вирусов. Она представлена не только конкретными микроорганизмами, но и целыми микробными сообществами, которые можно обнаружить и изучить только с помощью методов метагеномики.

Несмотря на высокий уровень современной науки и более чем вековой период исследований, представления о микробиоте человека по-прежнему остаются рамочными. Системные проблемы ее изучения наглядно представлены на модели исследования микробиоты кишечника. Так, из 1200 известных обитателей кишечника человека только 12% выявляются одновременно с помощью молекулярных и культуральных методов. В то же время около 75% могут быть обнаружены исключительно по генетическому маркеру SSU рибосомальной РНК, так как это преимущественно некультивируемые микроорганизмы. Полученная таким путем информация свидетельствует о том, что количество обитающих в желудочно-кишечном тракте видов может исчисляться тысячами. Однако молекулярно-биологические методы изучения микробиоты не должны вытеснить культуральные методы. Подробные фенотипические и молекулярно-генетические характеристики представителей микрофлоры человека необходимы для успешного поиска пробиотиков [11].

Микрофлора влагалища изменяется на протяжении всей жизни (препубертатный период, годы репродуктивной активности, постменопауза), в течение менструального цикла, а также ежесуточно и ежечасно. Способность симбионтных микроорганизмов предохранять данный регион от вторжения собственной микрофлоры из других полостей и микрофлоры от полового партнера является уникальной. При этом состояние слизистых оболочек пребывает в постоянных изменениях, которые обусловлены гормонами, питанием, мочеиспусканием, менструацией, гигиеническими процедурами и инфекциями. Вариабильность и полиморфность микрофлоры влагалища вносят сомнения в правомочность традиционного названия «нормальная микрофлора» и вынуждают пересматривать основную терминологию.

С точки зрения здравого смысла, если говорить о микрофлоре влагалища или других полостей, то нельзя весь спектр микроорганизмов называть

«нормальной микрофлорой». Необходимо говорить, прежде всего, об эндогенной микрофлоре, или эндогенной микробиоте, или эндогенном микробиоценозе. Как частный случай, можно рассматривать урогенитальную эндогенную микрофлору (эндогенную микробиоту), которая обитает на определённом участке (биотоп). Можно сказать, что биотоп – это участок среды обитания эндогенной микрофлоры, характеризующийся однородными условиями существования. Эндогенная микрофлора данного конкретного биотопа составляет его микробиоценоз (или микробиоту). Каждому биотопу соответствует свой микробиоценоз (или микробиота). Частными случаями в мочеполовой системе являются вагинальный и уретральный биотопы.

Эндогенную микрофлору, микробиоту или эндогенный микробиоценоз (в данном случае вагинальную микробиоту) можно подразделить на облигатную (резидентную, постоянную, индигенную, автохтонную) и факультативную (транзиторную, непостоянную, аллохтонную) [10]. Облигатная или резидентная флора является постоянной и претендует на название «нормальной». Её взаимоотношения с макроорганизмом формируются на одной из разновидностей симбиоза – мутуализме (от лат. *mutuus* – взаимный), который предполагает извлечение из совместного сосуществования макро- и микроорганизма взаимных выгод. При этом микроорганизм живёт в определённом биотопе, не причиняя вреда макроорганизму (отсутствие факторов патогенности) и при этом обеспечивает колонизационную резистентность в данном биотопе [2]. Колонизационная резистентность определяется как совокупность механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоре и предотвращающих заселение хозяина посторонними микроорганизмами, то есть реализуются её микробицидные и фунгицидные свойства [25].

Эндогенная микробиота вагины представлена в таблице 1. Критериями, которые позволяют отнести микроорганизм к облигатной (резидентной) микрофлоре, являются встречаемость почти у 100% популяции женщин и отсутствие патогенности (условной патогенности). Таким условиям удовлетворяют из факультативно-анаэробных бактерий *Lactobacillus spp.* У 30-60% женщин они могут сочетаться с облигатно-анаэробными лактобациллами, ещё у 12-15% - с *Bifidobacterium spp.*, которые также являются облигатными анаэробными бактериями. Все остальные бактерии и грибы, а также не представленные в таблице вирусы и простейшие (*Trichomonas vaginalis*), целесо-

образно отнести к факультативной части вагинальной микробиоты. Эта группа микроорганизмов встречается в определённой части популяции женщин и обладает условной патогенностью.

Таблица 1. Эндогенная микробиота вагины [23,49]

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Условная патогенность
<b>Факультативные анаэробные бактерии</b>		
<i>Lactobacillus spp.</i>	50-90/71-100	–
<i>Staphylococcus spp.</i>	0-65/62	+
<i>Corynebacterium spp.</i>	0-60/30-40	+
<i>Atopobium spp.</i>	?	+
<i>Streptococcus spp.</i>	10-59/30-40	+
<i>Enterococcus spp.</i>	0-27	+
<i>G. vaginalis</i>	17-43/6-60	+
<i>Enterobacteriaceae</i>	6-15/5-30	+
<i>Ureaplasma spp.</i>	0-54/6-7	+
<i>Mycoplasma hominis</i>	2-15	+
<b>Облигатные анаэробные бактерии</b>		
<i>Peptostreptococcus spp</i>	14-28/80-88	+
<i>Lactobacillus spp.</i>	29-60/5-30	–
<i>Eubacterium spp.</i>	0-36	+
<i>Bacteroides spp.</i>	4-80/9-13	+
<i>Fusobacterium spp.</i>	0-23/14-40	+/-
<i>Veillonella spp.</i>	9-29/11-14	+/-
<i>Propionibacterium spp.</i>	0-14/25	+
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5-15/12	–
<i>Clostridium spp.</i>	5-18/10-25	+
<i>Prevotella spp.</i>	60	+
<i>Porphyromonas spp.</i>	31	+
<i>Mobiluncus spp.</i>	30-90	+
<b>Грибы</b>		
Грибы рода <i>Candida</i>	13-16/15-20	+

Облигатная микробиота обладает очень важным свойством – способностью обеспечивать колонизационную резистентность, механизмы которой

следующие: 1) препятствие адгезии; 2) прямой антагонизм за счёт продукции органической кислоты (лактата), антибактериальных ферментов (лизоцима), перекиси водорода, продукции бактериоцинов и бактериоциноподобных веществ; 3) косвенный (непрямой) антагонизм, или подавление персистентных характеристик аллохтонных микроорганизмов [2].

Под влиянием эндогенных и экзогенных факторов происходит постоянное изменение микробиоты влагалищного биотопа (таблица 2 и 3).

Таблица 2. Основные эндогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища

ЭНДОГЕННЫЕ ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ
❖ Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании и беременности, после родов и абортов.
❖ Нарушение в системе общего и местного иммунитета.
❖ Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счёт индукции лизогении в лактофлоре.
❖ Снижение удельного веса H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -продуцируемых лактобацилл вагинального секрета (снижение колонизационной резистентности лактобацилл).
❖ Желудочно-кишечный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища (не исключается влияние токсинов факультативной микрофлоры кишечника)
❖ Пороки развития; нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой оболочки влагалища.

Таблица 3. Основные экзогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища

ЭКЗОГЕННЫЕ ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ
❖ Терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия.
❖ Частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания (изменение pH влагалищной среды и ухудшение аффинности рецепторов к лактофлоре).
❖ Беспорядочные половые связи с большим количеством сексуальных партнеров (воздействие спермы и смегмы на облигатную флору).
❖ Анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии.
❖ Инородные тела во влагалище, матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, ВМС и др.
❖ Воздействие различных химических и физических факторов (в том числе спермицидов и облучения).
❖ Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание).
❖ Репродуктивно значимые инфекции (хламидии, трихомонады и др.).

Характер изменения микрофлоры влагалища в зависимости от возрастного периода представлен в таблице 4, из которой видно, что наиболее не-

благоприятными периодами в плане снижения количества облигатной бактериальной микрофлоры является препубертатный и постменопаузальный возраст. В эти периоды снижается количество гликогена, значение рН становится нейтральным и ухудшается рецепция лактофлоры к влагалищному эпителию, что, в свою очередь, приводит к преобладанию облигатных анаэробов. Вероятной причиной этого может быть снижение уровня эстрогенов.

Таблица 4. Физиологическое состояние влагалища у здоровых женщин на протяжении жизни

<b>Возрастной период</b>	<b>Беременность</b>	<b>Препубертатный</b>	<b>Постпубертатный</b>	<b>Постменопаузальный</b>
<b>Показатели</b>				
Уровень эстрогенов	+++ Высокий	+ Низкий	+++ Высокий	+ Низкий
Значение рН	Кислое	Нейтральное	Кислое	Нейтральное
Окислительно-восстановительный потенциал	Повышен	Снижен	Повышен	Снижен
Содержание гликогена	Очень высокое ++++	Низкое +	Высокое +++	Низкое +
Облигатные анаэробы	Не преобладают	Преобладают	Не преобладают	Преобладают
Общее количество бактерий	Повышено ↑	Понижено ↓	Повышено ↑	Понижено ↓
Разнообразие микроорганизмов	Повышено ↑	Понижено ↓	Повышено ↑	Понижено ↓

Если говорить о некоторых причинах формирования дисбиотического процесса влагалища, то основными, на наш взгляд, могут быть следующие: 1) изменение рН влагалищного содержимого (причины как эндогенные, так и экзогенные); 2) индукция лизогении в лактофлоре, приводящая к уничтожению пула облигатной лактофлоры, и, в результате этого, снижение колонизационной резистентности; 3) нарушение в системе общего и местного иммунитета. Не последнюю роль в этом может играть эндокринный статус и половые инфекции.

Механизм влияния изменения рН на формирование дисбиоза влагалища (в частности бактериального вагиноза) представлен на рисунке 1, и его понимание обычно не вызывает затруднений [5].

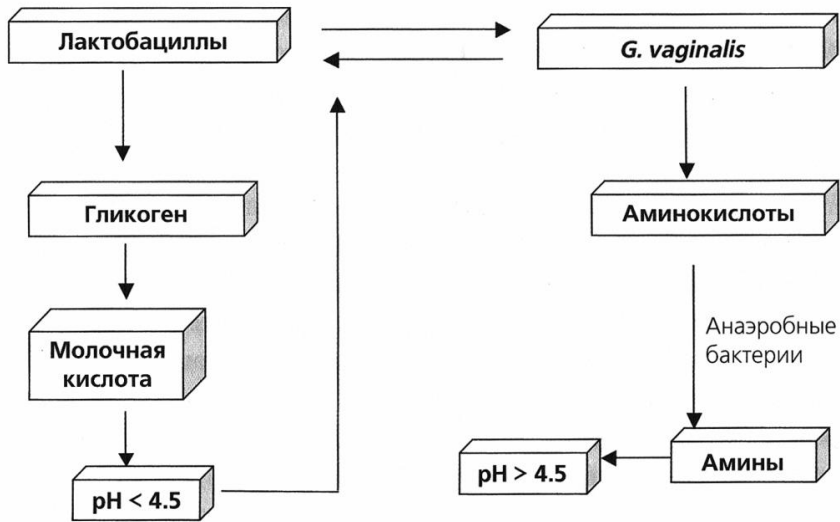


Рис. 1. Влияние изменения рН вагинальной среды на микробиоту влагалища.

Совсем новым является объяснение снижения количества лактофлоры влагалища за счёт индукции лизогении (рис. 2) [8].



Рис. 2. Индукция лизогении в лактофлоре.

В результате проведенных исследований, авторы показали высокую степень видовой и внутривидовой гомогенности индивидуальных популяций влагалищных лактобацилл. Кроме того с помощью ПЦР-системы были обнаружены лизогенные изоляты лактобактерий. Детекция свободной фаговой частицы после митомициновой индукции лизогенных культур может говорить в пользу гипотезы о роли фаговой инфекции в развитии бактериального вагиноза и других разновидностей дисбиотического процесса [8, 30]. Гипотеза небесспорна, так как доказано, что виды и штаммы вагинальных лактобацилл варьируют у различных индивидуумов [27], плотность колонизации



лактофлорой вагинального биотопа довольно высока, и составляет около  $10^6$  -  $10^7$  КОЕ на вагинальный мазок. Можно предположить, что это сообщество может подвергаться массовому лизису бактериофагами. Попадание лизогенного штамма в популяцию с высокой плотностью, представленную штаммами чувствительными к внесённому в среду фагу, может действительно привести к сокращению популяции из-за фагового лизиса резидентной флоры. В этот момент свободная ниша может быть заселена строгими анаэробами (*Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella/Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*) и гарднереллой.

Результаты исследования А.О. Kilić et al. [36] показали преобладание лизогенных штаммов лактобацилл в образцах, отобранных у ряда пациенток, выделенные фаги оказались вирулентными для изолятов лактобацилл, полученных от тех же или других женщин. В то же время R. Martin et al. [39] не обнаружили в своей коллекции лактобактерий лизогенные штаммы, способные высвобождать жизнеспособные фаговые частицы. Частота лизогенизации клеток хозяина умеренными фагами, как правило, невелика ( $10^{-7}$ - $10^{-2}$ ) [32, 45]. Возможно, размножение этих вирусов в экологической нише, плотно заселённой чувствительными штаммами хозяина, происходит, главным образом, по литическому пути, что приводит к гибели большинства клеток, которые потом могут быть замещены потомками клеток лизогенного штамма, исходно высвободившего фаг, а также вновь образованными лизогенными бактериями, или при менее благоприятном стечении обстоятельств – другими видами бактерий. Такой сценарий был смоделирован математически и экспериментально на модели популяций *E. coli* [32].

Принимая во внимание, что в лабораторных культурах частота спонтанной индукции многих лизогенных штаммов вагинальных лактобацилл составляет менее чем  $10^{-8}$  БОЕ на клетку [36], любой фактор, способствующий повышению частоты индукции, может увеличивать вероятность «экологической катастрофы» в вагинальном микробном сообществе. Это может объяснить существующую эпидемиологическую связь между курением и риском бактериального вагиноза [30], так как компоненты табачного дыма могут вызывать индукцию профагов у лактобацилл [43]. Однако вышеописанный механизм нарушения сообщества вагинальных лактобацилл может работать только при условии, что индивидуальные популяции этих бактерий достаточно гомогенны и составлены одним, максимум двумя доминирующими

штаммами, чувствительными к фагу. В противном случае маловероятно одновременное попадание в систему фагов, способных лизировать все основные компоненты лактобактериального сообщества, а, следовательно, существенного снижения общей численности не произойдет. Поэтому для верификации гипотезы фаговой этиологии бактериального вагиноза (по меньшей мере, части случаев) необходимо получить данные о степени гетерогенности индивидуальных популяций лактобацилл.

Влияние иммунного статуса, эндокринных факторов, а также некоторых экзогенных половых инфекций, и их сочетания на формирование дисбиоза влагалища представлено в целой серии научных работ.

Активирующее и ингибирующее действие гормонов и вегетативных нервных стимулов на адаптивную иммунную систему (клеточный и гуморальный составляющие) представлено на рисунке 3 [24].

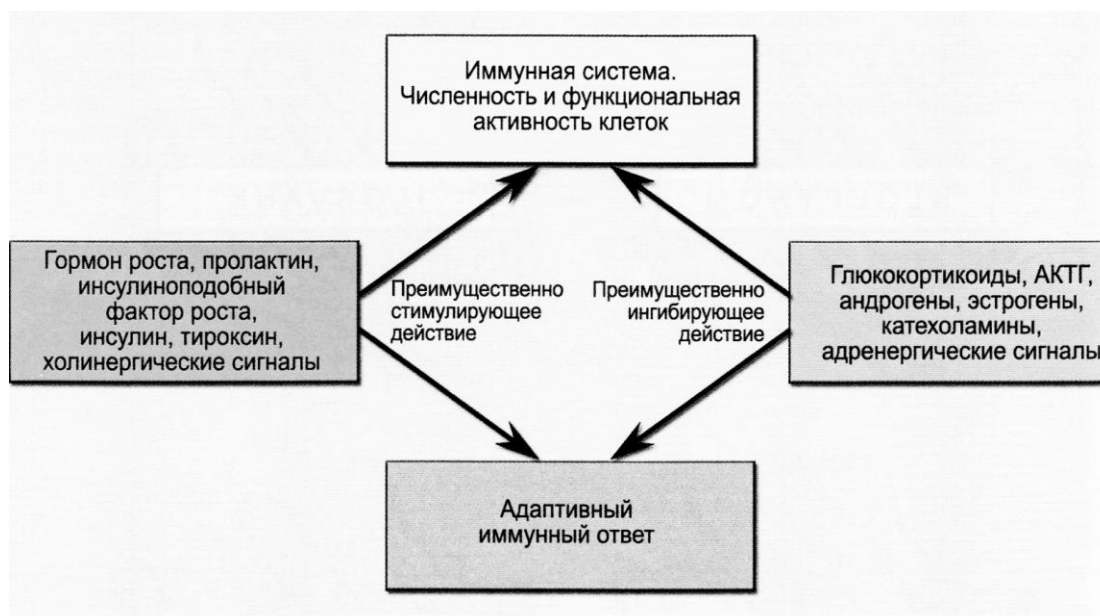


Рис. 3. Действие гормонов и вегетативных нервных стимулов на адаптивную иммунную систему [24].

Состояние репродуктивного тракта женщины зависит от сложных механизмов регуляции и кооперации эпителия слизистой оболочки половых путей, местной микрофлоры, клеток иммунной системы и продуцируемых ими биологически активных веществ, а также гормональной регуляции. При этом важнейшая роль отводится эндокринным влияниям. Под действием эстрогенов происходит дифференциация десквамозного эпителия и увеличивается кератинизация эпителия влагалища [46]. В секрете из половых путей здоро-

вой женщины репродуктивного возраста содержатся соединения, обладающие антимикробной функцией. К ним относится группа антипротеаз, которая представлена секреторным ингибитором лейкоцитарных протеаз (*secretory leukocyte protease inhibitor* – SLPI) и элафином (*elafin*). Протеазы – это ферменты, вызывающие деструкцию тканей при выраженном воспалении. Функция антипротеаз состоит в предотвращении повреждения тканей при чрезмерном иммунном ответе. SLPI ингибирует действие нейтрофильной эластазы, трипсина и катепсина G, а элафин – эластазы нейтрофилов и протеиназы 3. Оба белка являются пептидами, активными против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Наибольшая концентрация SLPI наблюдается в шеечной слизи, хотя он и элафин обнаруживаются и во влагалище. Нейтрофилы в толще эндометрия содержат элафин, концентрация которого максимальна во время менструации, тогда как в эпителиоцитах эндометрия синтезируется SLPI, и его концентрация увеличивается в секреторную фазу цикла под воздействием прогестерона [12, 42]. Уровень некоторых других изученных антимикробных факторов в репродуктивных путях женщины также подвержен циклическому влиянию гормонов. Так, уровень  $\beta$ -defensins 1, 2 и 5 максимален в секреторную фазу,  $\beta$ -defensin 4 – в пролиферативную фазу,  $\beta$ -defensin 2 – во время менструации. В середине цикла происходит супрессия эндогенных антимикробных веществ в цервико-вагинальном отделяемом. Анализируя цитокины, хемокины и антимикробные вещества, показано, что уровни SLPI,  $\beta$ -defensin 2, HNP1-3 и лактоферрина значительно снижаются на 13 день цикла и остаются низкими в течение 7-10 дней до возвращения в пролиферативной фазе непосредственно перед менструацией. Наоборот, уровень протеинов остается без изменений во время всего цикла. Многие из антимикробных факторов характерны только для репродуктивного возраста и снижаются или исчезают у женщин в менопаузе. Показано, что SLPI секретируется эпителиальными клетками матки и значительно снижается у женщин в постменопаузе по сравнению с теми, кто находится в пременопаузе. Все это предполагает, что возраст женщины и фаза менструального цикла могут иметь значительное влияние на состав микрофлоры половых путей и восприимчивость к патогенам [42].

Иммунная система слизистых оболочек половых путей является первой линией защиты от патогенных микроорганизмов. В отличие от других слизистых оболочек организма, иммунная система репродуктивного тракта жен-

щин вовлечена в уникальную систему баланса иммунной защиты против инфекций бактериальной и вирусной природы, передающейся половым путем [42]. На слизистые оболочки репродуктивного тракта оказывают влияние эстрадиол и прогестерон, которые продуцируются в течение всего менструального цикла. Во время первых 14 дней цикла (фолликулярная фаза) уровень эстрогенов колеблется от 0,1 до 0,7 нмоль, после чего они снова снижаются. В это время уровень прогестеронов остается стабильным на уровне 3 нмоль. В течение следующих 14 дней (лютеиновая фаза) эстрогены постепенно возрастают до 0,4 нмоль, а прогестероны резко увеличиваются до 30 нмоль. Концентрация каждого гормона постепенно снижается в лютеиновую фазу к 0,1 нмоль для эстрогенов и 3 нмоль для прогестерона и остается на таком уровне во время менструации. Считается доказанным, что стероидные гормоны оказывают значительное влияние не только на слизистую оболочку половых путей, но и могут способствовать более активной инвазии патогенными микроорганизмами, в частности *Neisseria gonorrhoeae* [34]. Подготавливая репродуктивный тракт к беременности, эстрогены и прогестерон перестраивают иммунную систему в фаллопиевых трубах, матке, цервикальном канале и влагалище. Эпителиальные клетки этих органов, подверженные гормональной регуляции, играют решающую роль в межклеточной коммуникации. Они секретируют IgA и IgG в просвет репродуктивного тракта и активируют иммунную систему. Эпителий матки и труб экспрессирует TLR1, влияя на адгезию патогенных бактерий, вирусов и грибов.

В некоторых работах показано, что успешное внедрение одного патогенного микроорганизма открывает путь для последующей инфекции. При этом чем сильнее микроорганизм подавляет эффект TLR, тем активнее его распространение [42].

Не вызывает сомнения и участие половых гормонов в регуляции клеточного иммунитета. Доказано, что в пролиферативную фазу менструального цикла, когда уровень эстрогенов максимален, отмечается увеличение числа макрофагов, гранулоцитов и дендритных клеток в строме эндометрия и в железистом эпителии. Активность натуральных киллеров (NK) в женских половых путях также зависит от уровня половых гормонов и постепенно снижается в постменопаузе. Необходимо отметить, что заместительная гормональная терапия способствует увеличению числа и цитотоксичности NK-клеток. Эндометрий содержит уникальную субпопуляцию NK клеток, которые называ-

ются маточными натуральными киллерами (*uterine NK cells, uNK*). Их количество у женщин репродуктивного возраста также регулируется половыми гормонами, возрастая в позднюю секреторную фазу менструального цикла и в ранние сроки гестации и постепенно снижаясь во второй половине беременности. UNK-клетки экспрессируют эстрогеновые рецепторы и рецепторы к глюкокортикоидам, но не имеют рецепторов к гестагенам. Распространение uNK-клеток в децидуальной оболочке матки происходит под влиянием ИЛ-15, при этом они выделяют  $\gamma$ -интерферон и ИЛ-18, которые необходимы для успешной имплантации и течения беременности. Хотя на NK клетках нет рецепторов к прогестерону, он все-таки влияет на рекрутирование нормальных киллеров в децидуальную оболочку, так как синтез ИЛ-15 увеличивается под влиянием прогестерона [12].

Результаты исследования М.И. Petrova et al. [44] показали, что репродуктивный тракт женщины по составу микрофлоры значительно отличается от мужского из-за различия в уровне половых гормонов, преимущественно – эстрогена. Хорошо известен эффект эстрогенов на микробную организацию урогенитального тракта, особенно у женщин с высокой частотой инфекций мочеполовой системы. В то время как верхние отделы репродуктивного тракта женщины стерильны, влагалище колонизировано бактериями с преобладанием *Lactobacillus spp.* Их количество зависит от гормональной регуляции и изменяется в течение жизни. Микрофлора, продуцируя лектины и другие микробоцидные вещества, стимулируя иммунную систему, играет важную роль в обеспечении колонизационной резистентности.

В различных экспериментальных исследованиях на животных и клеточных линиях также доказана зависимость колонизационной резистентности от гормонального влияния. Так, адгезивная активность к эпителию влагалища *L. acidophilus* NK1, *L. fermentum* 90 TS4 является гормонозависимой, в то время как для *C. albicans* 506 В такой зависимости не найдено [47]. В другой работе при изучении эффекта эстрадиола на колонизацию эпителия лактобактериями и *E.coli* было показано, что не происходит адгезии и последующей колонизации патогенными *E.coli* даже в дозе  $10^8$  КОЕ. Это объясняется с одной стороны, антагонистическим влиянием *L. fermentum* в отношении кишечной палочки, а с другой стороны, дифференциацией десквамозного эпителия и кератинизацией эпителия вагины. Эффект оказался зависимым от уровня эстрогенов: 3-х кратное увеличение их содержания приводило к

аналогичному результату с более выраженным результатом [46]. Также был изучен противовоспалительный эффект, связанный с продукцией перекисных соединений лактобактериями на  $\beta$ -эстрадиол-супрессированных мышцах с кандидозом. Вводимые извне лактобактерии значительно снижали уровень как *C. albicans*, так и количество миелопероксидазной активности в тканях. У *Lactobacillus helveticus* NY7801 отмечалась наибольшая способность к ингибции кандидоза. Они также подавляли продукцию провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, воспалительные ферменты COX-2 и iNOS; активировали NF- $\kappa$ B, увеличивали уровень экспрессии цитокина IL-10 в тканях влагалища. Лактобактерии подавляли рост *C. albicans* и в культуре клеток HeLa [35].

Как правило, при гормональных нарушениях количество условно-патогенных микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале обратно пропорционально содержанию в них лактобактерий и бифидобактерий [6]. Изучение клинических проявлений микрофлоры и уровня половых гормонов выявило корреляцию между хроническим цервицитом и поражением вышележащих отделов. При этом гормональные нарушения зарегистрированы у 96,7% пациенток. Обращает внимание, что дисбиотические нарушения (снижение лакто- и бифидобактерий, повышенное количество факультативной флоры) в цервикальном канале и влагалище не зависели от этиологии воспалительного процесса. Степень нарушений микрофлоры в нижних отделах половой системы напрямую зависела от уровня гормонов [7].

Рядом исследователей установлено, что гормональные нарушения в организме женщины создают благоприятный фон для развития воспалительного процесса нижнего отдела гениталий. Слизистая оболочка влагалища, реагируя на различные гормоны, более чувствительна к эстрогенам. Резистентность влагалища к инфекции во многом определяется насыщенностью организма эстрогенами, которые стимулируют пролиферацию многослойного плоского эпителия и повышают продукцию гликогена в поверхностных клетках. Непрерывно слущивающиеся эпителиальные клетки подвергаются цитолизу с освобождением гликогена, который является идеальным субстратом для жизнедеятельности и роста лактобактерий. При снижении уровня эстрогенов нарушается процесс образования гликогена, в результате этого ухудшаются условия для жизнедеятельности лактобактерий, а их количество закономерно уменьшается. Это приводит к снижению колонизационной рези-

стентности слизистой оболочки влагалища и шейки матки, увеличению количества факультативной микрофлоры, что создает благоприятные условия для развития и хронизации воспалительного процесса. Второй механизм влияния гормонов на защитные механизмы влагалища обеспечивается способностью прогестагенов снижать содержание сиаловой кислоты в слизи цервикального канала, что ведет к изменению её биохимических свойств. Слизь становится более вязкой и ухудшает проникновение сперматозоидов и микроорганизмов. Первичность гормональных нарушений при развитии воспалительного процесса подтверждается тем, что выраженность дисбиотических явлений в шейке матки и во влагалище мало зависит от этиологии воспалительного процесса, а больше связана с характером гормональных нарушений. Наиболее значимое угнетение резидентной флоры наблюдается при дисфункции яичников, менее существенное – при гиперпролактинемии и изменении уровня гормонов гипофиза [6].

Известно, что гормональная и репродуктивная функции женского организма находятся под контролем сложной системы нейроэндокринной регуляции, главным компонентом которой является гипоталамус. Выявлено, что у женщин с гипоталамическим синдромом (ГС) и бесплодием на фоне микст-инфекций, передающихся половым путем (ИППП), одновременно с недостаточностью токоферола регистрируется относительное снижение активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), в сравнении с пациентками с моно-инфекцией. При наличии ИППП у больных с ГС и бесплодием развивается синдром эндогенной интоксикации, отмечаются нарушения гонадотропной регуляции с увеличением соотношения лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и закономерным возрастанием уровней овариальных андрогенов. Под влиянием неблагоприятных факторов, инициирующих развитие гипоталамической дисфункции (стресс, инфекции и др.), как правило, активируются стресс-реализующие системы, в том числе процессы ПОЛ и антиоксидантная защита (АОЗ). При дальнейшем развитии патологического процесса активность процессов пероксидации может уменьшаться, сопровождаясь снижением неспецифической резистентности организма и повышением восприимчивости, в частности к ИППП. При наличии ИППП (особенно в виде микст-инфекции) развиваются воспалительные процессы в органах малого таза с окклюзией маточных труб. На фоне эндогенной интоксикации усугубляется дисфункция гонадотропинов с повыше-

нием соотношения ЛГ/ФСГ, что сопровождается закономерным возрастанием уровня тестостерона. Нарушения гонадотропной регуляции связаны с большей частотой выявления поликистоза яичников именно у женщин с наличием ИППП. Фактором снижения репродуктивной функции является также уменьшение концентраций альфа-токоферола, повышенное потребление которого отмечается при наличии микст-инфекции. Бесплодие выявляется у 75% женщин с ГС и ИППП, тогда как при отсутствии ИППП – лишь у 39% ( $p < 0,05$ ). Структура ИППП у женщин с ГС и бесплодием отличается преобладанием микст-инфекции, тогда как при сохранной репродуктивной функции у пациенток с ГС чаще обнаруживается моно-ИППП ( $p < 0,05$ ) [15]. Доказано также, что не все представители пар, имевшие половые контакты с инфицированным партнёром, заражаются от него. Во многом риск заражения партнёра определяется состоянием его иммунной системы на момент полового контакта [12].

Установлено, что достаточно выраженные нарушения облигатной микрофлоры наблюдались при овариальной дисфункции и менее выраженные – при гиперпролактинемии и изменении уровня гипофизарных гормонов. Гормональные нарушения приводят к контаминации половых путей факультативной бактериальной флорой, которая превалирует над лакто- и бифидобактериями. Комплексная терапия женщин с хроническим цервицитом с использованием гормонов приводит к восстановлению нормальной микрофлоры и улучшает результаты терапии [7]. Имеются данные о повышенной восприимчивости к ВИЧ инфекции при бактериальном вагинозе [44]. Известно, что роль эстрогенов важна на начальных стадиях инфекции, так как они стимулируют образование антител и клеточно-опосредованный иммунный ответ. Возрастает экспрессия некоторых цитокинов в периферической крови и вагинальном секрете во время фолликулярной фазы цикла и при использовании гормональных контрацептивов. Показана эффективность эстрогенов при начальной стадии папилломавирусной инфекции (ВПЧ), однако они не играют решающей роли в дальнейшем – при персистенции вируса [31].

Большой интерес представляют работы, выполненные на экспериментальных животных с удаленными яичниками. Показано значительное различие в микрофлоре между здоровыми крысами и крысами с овариоэктомией. У последних микрофлора характеризовалась меньшей численностью бактерий, отсутствием анаэробов, меньшим количеством стрептококков и энтеро-



кокков. Однако *C. perfringens*, *Bacteroides*, *S. epidermidis* и *S. aureus* были обнаружены в больших количествах. Назначение только одного эстрадиола привело к восстановлению лактобациллярной флоры [29]. В опытах на обезьянах с гистерэктомией, получавших лечение эстрогенами, показана невосприимчивость их к инфекции обезьяне вируса иммунодефицита (*simian immunodeficiency virus - SIV*). В то же время животные, которых лечили прогестероном, как и те, которых не лечили совсем (контрольные), оказались высоко восприимчивыми к заражению.

Некоторые исследования зафиксировали факт, что женщины, принимающие системно длительное время только гестагенные контрацептивы, имеют более тонкий слой эпителия во влагалище и могут быть более восприимчивы к ВИЧ-инфекции [41]. Показано, что интенсивность рецепторов к ВИЧ - CD4, CCR5, CXCR4, и GalCer зависит от фазы менструального цикла с максимальным повышением в середине цикла [42].

Гормональному влиянию подвержена не только облигатная эндогенная микрофлора влагалища, но и некоторые экзогенные патогены, например – *Chlamydia trachomatis*. Установлено, что гормональный фон во время внедрения патогенов может иметь протективный эффект. Была исследована экспрессия генов хламидии и тип включений в ткани (стадия развития) и обнаружена зависимость проявления инфекции от доминирования эстрогенов. При изучении перестройки генов хламидии под влиянием эстрогенов и прогестерона было показано, что оба гормона вызывают значительный сдвиг в экспрессии генов самих хламидий (25% транскриптом). Эстрадиол оказывает регуляцию 151 гена, которые вовлечены в липидный и нуклеотидный метаболизм. При этом эстрадиол регулирует работу 6 генов (*omcB*, *trpB*, *cydA*, *cydB*, *ruk* и *yggV*), что предполагает стрессорный ответ аналогичный, как при образовании аберрантных форм хламидий. Авторы также наблюдали морфологические изменения, характерные для персистенции хламидий. Прогестерон оказывал регуляцию энергетического метаболизма патогенов. Полученные данные помогают понять причину персистенции хламидий в тканях и неудачу антибиотикотерапии [26].

Заслуживает внимания работа Л.Н. Мельниковой [13], в которой исследованы гормональный и иммунный статусы женщин при различных формах хронического хламидиоза. По ее результатам автором сделаны следующие выводы: у больных с хроническим воспалением придатков матки хламидий-

ной этиологии отсутствует овуляторный пик ФСГ при достоверно повышенном его уровне в фолликулярную и лютеиновую фаз менструального цикла; циклическая секреция ЛГ у больных хламидийным аднекситом сохранена при повышенном уровне ЛГ в середине фолликулярной фазы; функция яичников у этих больных характеризуется недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла на фоне абсолютной и относительной гиперэстрогемии – у больных в периовуляторный период не происходит подъема уровня прогестерона, тогда как в контрольной группе уровень гормона имеет тенденцию к нарастанию в 10 раз; бессимптомное течение урогенитального хламидиоза характеризуется циклической секрецией ФСГ и ЛГ, транзиторной гиперпролактинемией, нарушением яичникового ответа на гонадотропную стимуляцию; в середине фолликулярной и лютеиновой фазы менструального цикла уровень ФСГ повышен, а секреция ЛГ повышена в середине фолликулярной и снижена в середине лютеиновой фазы; на протяжении менструального цикла у этих больных достоверно повышен абсолютный уровень эстрадиола, а соотношение эстрадиола и прогестерона нарушено, что проявляется относительной гипозэстрогемией в фолликулярную фазу и относительной гиперэстрогемией в лютеиновую фазу менструального цикла; бесплодие у больных хламидиозом обусловлено не только локальными воспалительными изменениями придатков матки, но и эндокринной дисфункцией. Таким образом, у больных хламидиозом в сочетании с бесплодием установлено нарушение циклической секреции ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, что проявлялось отсутствием овуляторного пика ФСГ и относительной гипозэстрогемией в фолликулярную фазу менструального цикла.

Хламидийная урогенитальная инфекция сопровождается дисфункцией гипофизарно-тиреоидной системы, в зависимости от клинических проявлений хламидиоза. У больных хроническим хламидийным аднекситом активность гипофизарно-тиреоидной системы повышена, что проявляется возрастанием уровня ТТГ, Т3 и Т4. При бессимптомном течении хламидийной инфекции нарушено регулирующее влияние тиреотропного гормона на функцию щитовидной железы – на фоне повышенной секреции ТТГ уровень трийодтиронина остается без изменений, а уровень тироксина снижается. Дисфункция гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-тиреоидной системы при хламидийной урогенитальной инфекции сочетается с повышением содержания кортизола и тестостерона в сыворотке крови.

У больных хронической хламидийной урогенитальной инфекцией эндокринная дисфункция сочетается с нарушениями клеточного и гуморального иммунитета – снижено абсолютное и относительное содержание В-лимфоцитов с падением уровня неспецифического IgG. Изменения относительного и абсолютного содержания Т-клеток направлены на ликвидацию возбудителя, но не достигают эффективного уровня. Снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов в периферической крови с сохранением их относительного содержания сопровождается повышением относительного уровня Т-хелперов.

Представленный материал является свидетельством достаточно сложного взаимоотношения эндокринной и иммунной системы как эндогенных факторов, изменяющих микробиоту влагалища вплоть до формирования дисбиотического процесса.

Возбудители половых инфекций, как разновидность экзогенных факторов, могут также влиять на влагалищный микробиоценоз, вероятнее всего, как непосредственно, так и опосредованно через выше указанные эндокрино-иммунные механизмы. На примере хламидийной инфекции показано непосредственное влияние гормонов и цитокинов на бактериальную клетку (в том числе на её геном), приводящее к персистенции хламидий с образованием aberrantных форм [17].

Подтверждением влияния патогенов на формирование дисбиоза влагалища являются исследования, в которых доказана более частая выявляемость хламидий, микоплазм (*M. hominis*) в количестве  $10^4$  ЕИЦ/мл и выше, уреоплазм с тем же титром обсеменённости и трихомонад в группе женщин с бактериальным вагинозом [18, 20, 28, 37, 38, 40, 48].

Следует отметить, что при хламидийной инфекции на формирование вагиноза влияет наличие самого патогена во влагалище и/или эндоцервиксе (рис. 4) [18, 20].

При более глубоком анализе вагиноза при различных половых инфекциях было показано (рис. 5), что в случае выявления в половых путях *M. hominis* диагностировался «классический» (безлейкоцитарный) его вариант, в случае обнаружения уреоплазм, трихомонад и хламидий (в виде моно- или микстинфекции) – вагиноз сопровождался повышенным количеством лейкоцитов в мазке, как при вагините (от 10 до 30 в поле зрения) [9, 14, 18, 20, 33].

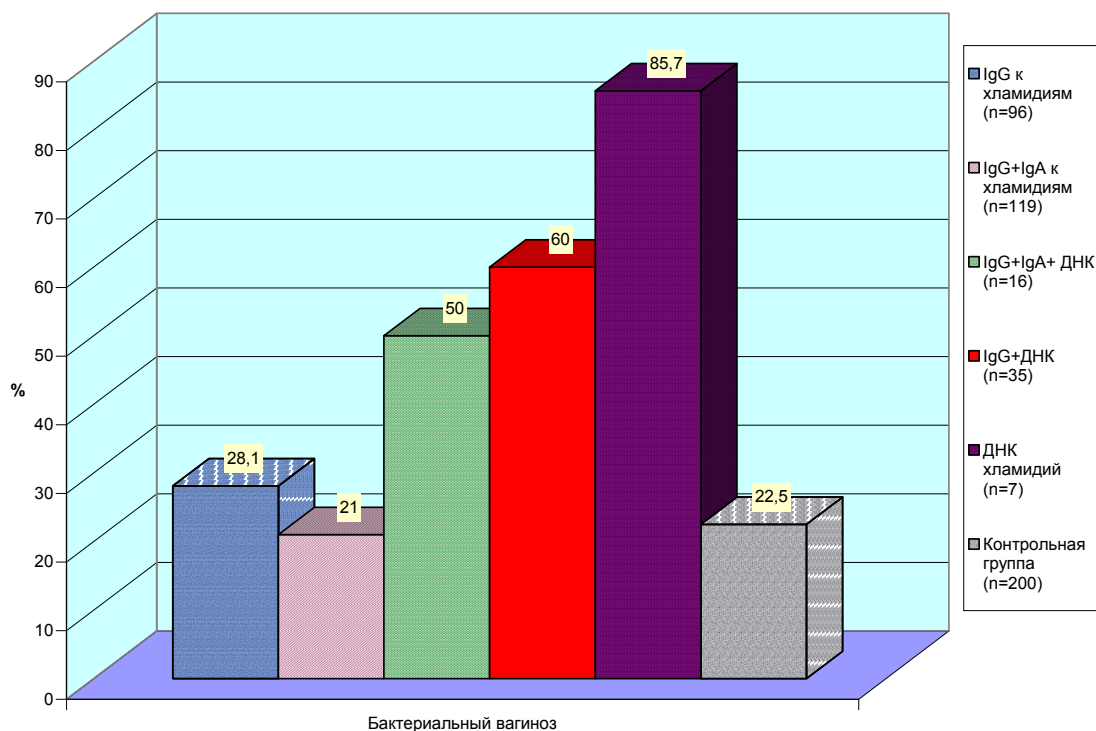


Рис. 4. Частота формирования бактериального вагиноза у больных с хламидийной инфекцией с различными вариантами положительных лабораторных тестов.

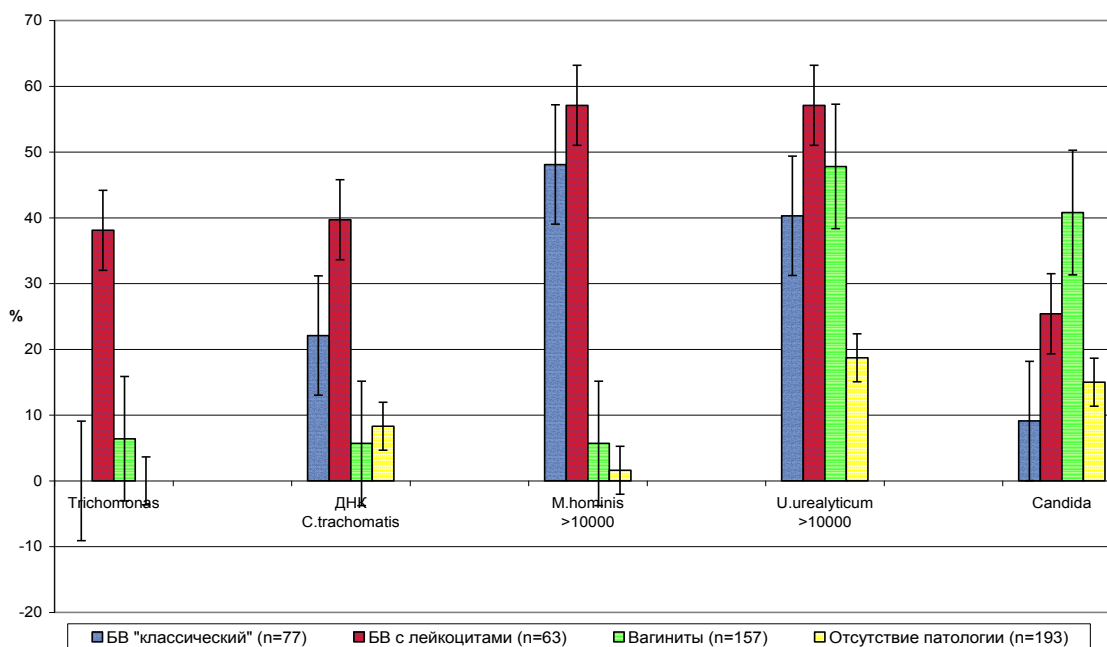


Рис. 5. Выявляемость наиболее значимых лабораторных тестов у пациенток с вагинозом и вагинитами.

Что же всё-таки мы вкладываем в понятие «дисбиоз» или «дисбактериоз» влагалища или другого биотопа? Это, прежде всего, крайний вариант на-

рушения соотношения облигатной и факультативной микробиоты или вариант смешанной эндогенной (или ауто-) инфекции. По Н.А. Гавришевой и Т.В. Антоновой [3], под дисбактериозом необходимо понимать стойкие количественные и качественные изменения в составе бактериальной микрофлоры, обусловленные нарушением микроэкологии биотопа в результате дефекта механизмов адаптации, защитных и компенсаторных реакций; большое значение в возникновении аутоинфекционных процессов принадлежит снижению резистентности организма – возникновение иммунодефицитов

На наш взгляд, понятие «дисбиоза» намного шире, чем «дисбактериоза». Дисбактериоз характеризует нарушение качественного и количественного состава бактериальной микрофлоры, дисбиоз – понятие более широкое, которое включает нарушения, касающиеся не только бактериальной микрофлоры, но и других представителей микробиоценоза (грибов, простейших, вирусов).

Принципиально можно выделить несколько основных вариантов дисбактериоза влагалища (рис. 6):

1) анаэробный дисбактериоз (дисбиоз) или бактериальный вагиноз, когда преобладают анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;

2) аэробный дисбактериоз (дисбиоз), когда преобладают аэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;

3) смешанный анаэробно-аэробный дисбактериоз (дисбиоз), когда в одинаковой степени преобладают аэробные и анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой.

Во всех трёх случаях доля облигатной бактериальной микрофлоры не превышает 80%.

Отдельной разновидностью дисбиоза влагалища является вариант, когда имеет место повышенное накопление грибов рода *Candida* ( $>10^4$  КОЕ) при нормальном количестве облигатной бактериальной микрофлоры. Ещё одной формой дисбиоза может быть вариант, сопровождающийся усиленным размножением грибов рода *Candida* ( $>10^4$  КОЕ) при количественном снижении облигатной и преобладании факультативной бактериальной микрофлоры в различных выше представленных трёх разновидностях.

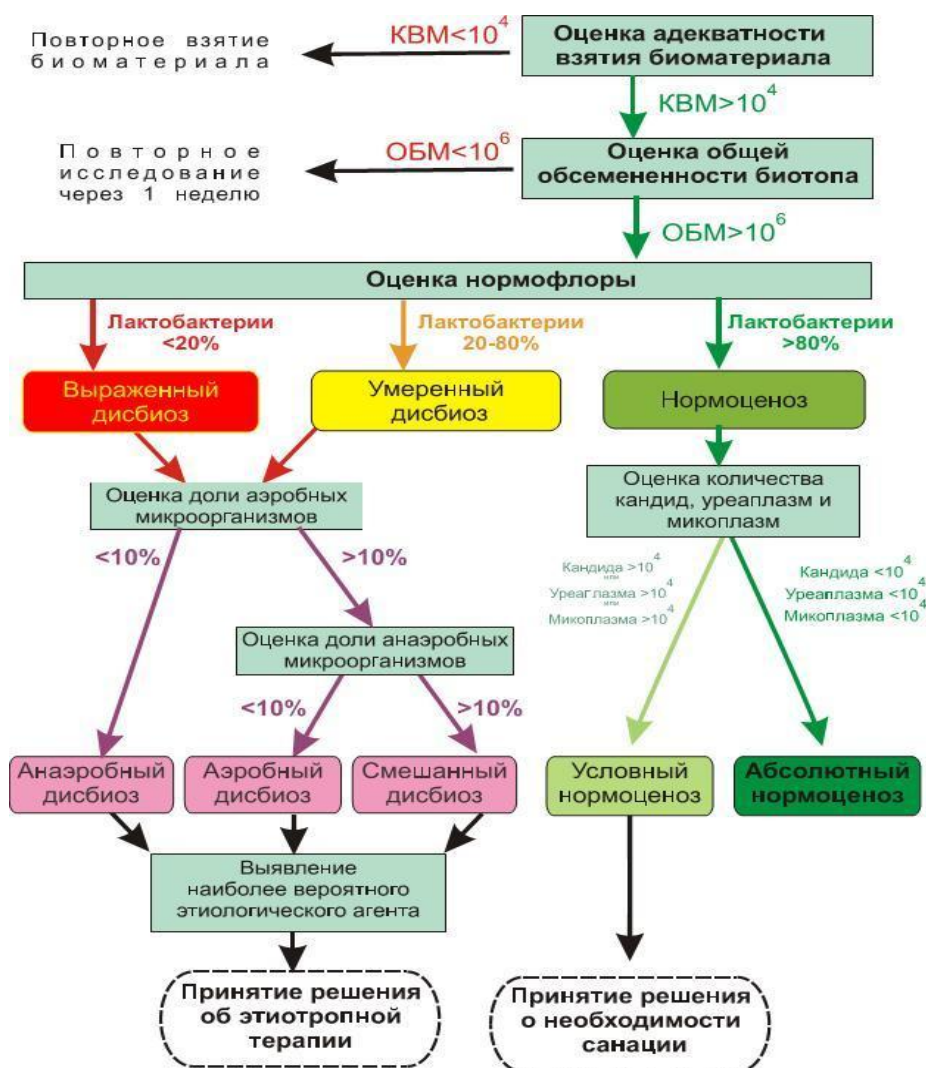
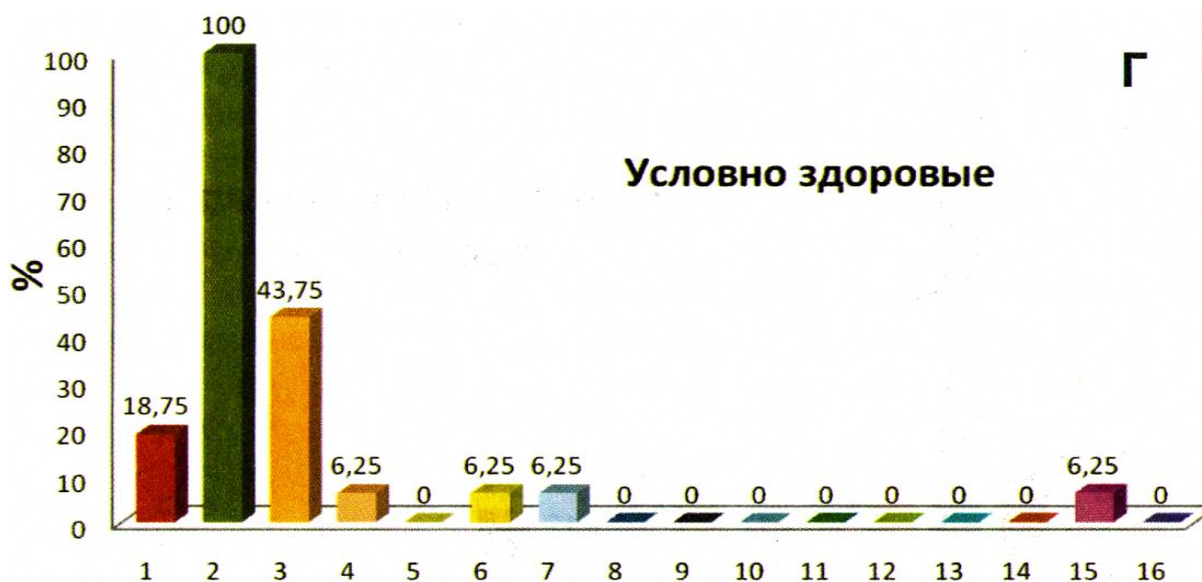


Рис. 6. Разновидности дисбиотического процесса во влагалище [22].

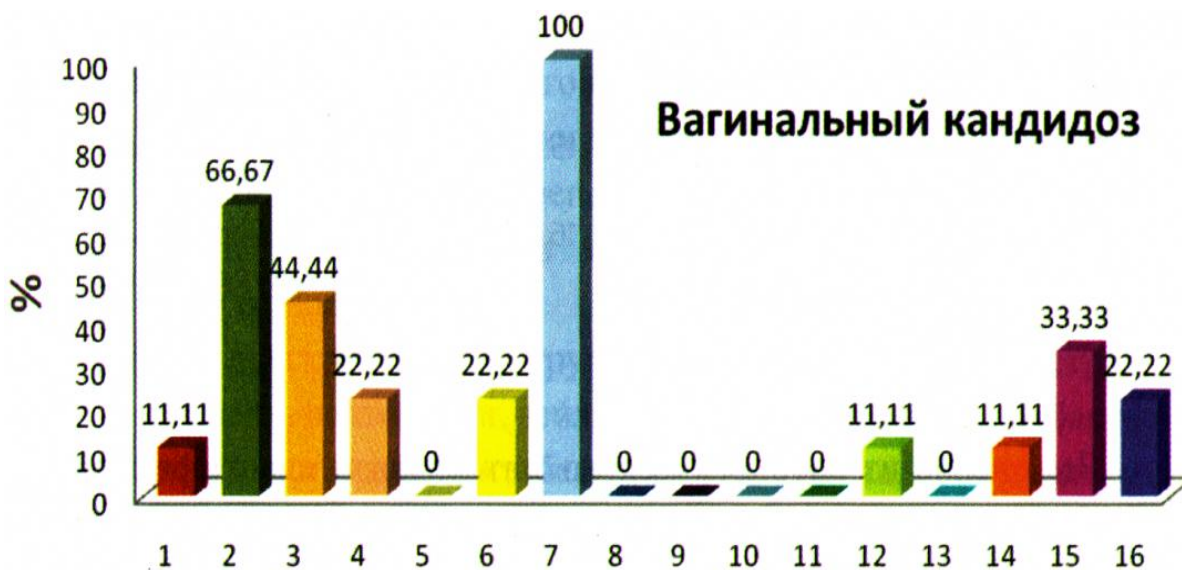
Характеристика нормоценоза и некоторых разновидностей дисбиоза влагалища представлена на рисунках 7, 8 и 9 [5].

Следует обратить внимание, что при бактериальном вагинозе из факультативной части эндогенной микробиоты преобладает, в первую очередь, *G. vaginalis* - самый известный участник из состава полимикробной флоры БВ-ассоциированных микроорганизмов. Кроме того, здесь могут присутствовать также: *S. agalactiae*, *E. coli*, *Peptostreptococcus species*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *M. hominis*. Этот список недавно пополнился: *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma genitalium*, *Leptotrichia* и *Megasphaera spp.*, неидентифицированными видами *Clostridium*. Среди «новобранцев» все, кроме микоплазмы, – строгие анаэробы [11, 23].



1. *Gardnerella vaginalis*; 2. *Lactobacillus spp.*; 3. *Staphylococcus epidermidis*; 4. *Staphylococcus saprophyticus*; 5. *Staphylococcus aureus*; 6. *Streptococcus spp.*; 7. *Candida spp.*; 8. *Corynebacterium spp.*; 9. *Escherichia coli*; 10. *Enterobacter cloacae*; 11. *Salmonella arizonae*; 12. *Morganella morganii*; 13. *Mobiluncus spp*; 14. ПГ - неидентифицированные аэробные грамотрицательные палочки; 15. К<sup>+</sup> - неидентифицированные грамположительные кокки; 16. ПГ - неидентифицированные анаэробные грамотрицательные палочки.

Рис. 7. Нормоценоз влагалища.



1. *Gardnerella vaginalis*; 2. *Lactobacillus spp.*; 3. *Staphylococcus epidermidis*; 4. *Staphylococcus saprophyticus*; 5. *Staphylococcus aureus*; 6. *Streptococcus spp.*; 7. *Candida spp.*; 8. *Corynebacterium spp.*; 9. *Escherichia coli*; 10. *Enterobacter cloacae*; 11. *Salmonella arizonae*; 12. *Morganella morganii*; 13. *Mobiluncus spp*; 14. ПГ - неидентифицированные аэробные грамотрицательные палочки; 15. К<sup>+</sup> - неидентифицированные грамположительные кокки; 16. ПГ - неидентифицированные анаэробные грамотрицательные палочки.

Рис. 8. Вагинальный кандидоз.





1. *Gardnerella vaginalis*; 2. *Lactobacillus spp.*; 3. *Staphylococcus epidermidis*; 4. *Staphylococcus saprophyticus*; 5. *Staphylococcus aureus*; 6. *Streptococcus spp.*; 7. *Candida spp.*; 8. *Corynebacterium spp.*; 9. *Escherichia coli*; 10. *Enterobacter cloacae*; 11. *Salmonella arizonae*; 12. *Morganella morganii*; 13. *Mobiluncus spp.*; 14. П - неидентифицированные аэробные грамотрицательные палочки; 15. К<sup>+</sup> - неидентифицированные грамположительные кокки; 16. П - неидентифицированные анаэробные грамотрицательные палочки.

Рис. 9. Бактериальный вагиноз.

Зачастую (в 84% случаев) бактериальный вагиноз сочетается с дисбактериозом кишечника [10]. В этом случае вагиноз, вероятнее всего, является проявлением системного дисбиотического процесса, в который вовлекается не только мочеполовая система, в результате воздействия каких-либо экзогенных и эндогенных факторов, нарушающих эндогенную микрофлору в различных полостях макроорганизма. При подтверждении преобладания анаэробов в различных биотопах данное нарушение в глобальном смысле можно назвать «анаэробнозом» и расценивать как один из вариантов эндогенной инфекции с формированием дисбиотических очагов не только в мочеполовой, но и пищеварительной системе.

Дисбиоз влагалища (как и дисбиоз в других полостных органах), на наш взгляд, можно подразделить в зависимости от клинических проявлений на следующие разновидности:

1) компенсированный – когда лабораторными тестами констатируется нарушение микробиоценоза, однако клинические проявления при этом отсутствуют или они обусловлены усиленным накоплением продуктов жизнедеятельности бактерий (амины анаэробов при бактериальном вагинозе). В этом случае воспалительные очаги отсутствуют во всех органах и системах (в том числе вагинит). Однако могут быть транзиторные бактериемия и антиге-



немия с соответствующими эффектами на органы и ткани [1, 16]. Это можно расценивать, как первый (или начальный) этап формирования эндогенной инфекции;

2) декомпенсированный:

а) с местными (негенерализованными) инфекционно-воспалительными проявлениями в пределах органа и системы (в данном случае урогенитального тракта), в котором сформирован дисбиотический процесс. При этом преобладает восходящий (каналикулярный) путь распространения патогенов;

б) с системными (генерализованными) инфекционно-воспалительными проявлениями, когда, благодаря лимфогенно-гематогенному распространению патогенов, формируются воспалительные очаги в других органах (вне урогенитального тракта).

Таким образом, если говорить о дисбактериозе, то необходимо иметь в виду его ассоциированность исключительно с эндогенными бактериальными инфекциями (ЭБИ). К ним относятся неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые комменсальной аутофлорой, которая при определенных условиях проявляет свой патогенный потенциал либо в местах своего естественного обитания (урогенитальный тракт), либо в других органах при инфицировании внутренней среды макроорганизма, что сопровождается нарушением его гомеостаза с развитием воспалительной реакции локального и/или системного характера [4]

Этапность формирования эндогенной инфекции (на примере бактериальной) можно представить следующим образом (рис. 10).

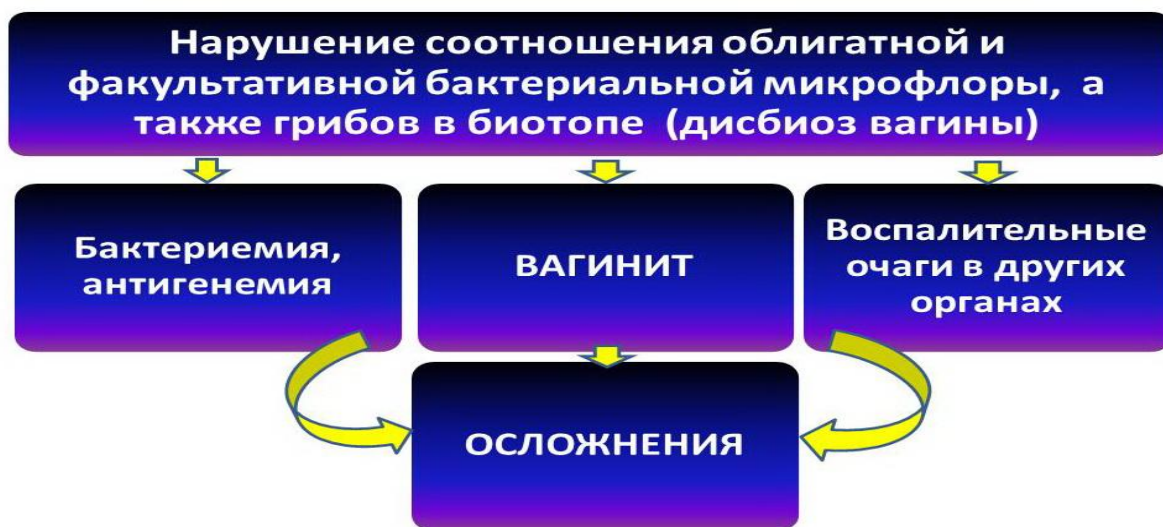


Рис. 10. Нарушение вагинальной микробиоты у женщин и его последствия.

На начальном этапе под влиянием эндогенных или экзогенных триггерных факторов формируется дисбиотический процесс, сопровождающийся снижением облигатной микробиоты, который может ограничиваться бактериемией и антигенемией, обусловленными чрезмерным (пороговым) накоплением факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной микрофлоры. При этом могут иметь место иммунопатологический и антиапоптотный эффекты, а также хромосомные aberrации, связанные с некоторыми представителями факультативной микробиоты (в частности – с микоплазмами), приводящие к формированию аутоиммунных реакций, опухолевой трансформации и присоединению вторичной инфекции (рис. 11) [1, 16].



Рис. 11. Возможные эффекты условно-патогенной факультативной микробиоты и её антигенов при бактериемии и антигенемии.

На следующем этапе может присоединиться воспалительный процесс в органах мочеполовой системы (вариант местной негенерализованной эндогенной инфекции) с нарушением их функции. При распространении патогенов за пределы мочеполовой системы и формировании воспалительных очагов в органах других систем имеет место генерализованная эндогенная инфекция. При этом может отсутствовать размножение бактерий в крови, иметь место транзиторная бактериемия и антигенемия без других клинико-лабораторных признаков сепсиса [21]. Однако при выраженном ослаблении иммунорезистентности может формироваться септицемия и септикопиемия со всеми их проявлениями и последствиями.

При инфицировании уrogenитального тракта возбудителями ИППП и формировании при их участии дисбиотического процесса возникновение и локализация воспалительных очагов в мочеполовой системе будет зависеть

от разновидности возбудителя и его тропности к определённым тканям. При этом в возникновении воспалительных очагов и различных осложнений могут участвовать представители модифицированной факультативной эндогенной микробиоты. Характерные для той или иной экзогенной половой инфекции воспалительные очаги и осложнения представлены в таблице 5 [19].

Таблица 5. Характерная патология органов мочеполовой системы при репродуктивно значимых половых инфекциях у женщин [19]

<b>Патоген</b>	<b>Характерные воспалительные очаги в органах мочеполовой системы</b>	<b>Осложнения</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Уретрит, цистит, цервицит, эндометрит, сальпингит, проктит, периаппендицит, бартолинит, перигепатит, конъюнктивит, венерическая лимфогранулёма	Бесплодие, эктопическая беременность, осложнения при маточной беременности, хронические абдоминальные боли, реактивный артрит, поражение гениталий и ЖКТ, синдром Fitz-Hugh-Curtis
<i>Mycoplasma hominis</i>	Уретрит, цервицит, вагинит, сальпингоофорит, эндометрит, пиелонефрит (острый), цистит.	Осложнения при маточной беременности, реактивный артрит
<i>Ureaplasma species</i>	Уретрит, цистит, вагинит, сальпингоофорит, МКБ, эндометрит (?), цервицит.	Осложнения при маточной беременности, реактивный артрит
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Уретрит, цервицит, эндометрит, сальпингит.	Осложнения при маточной беременности, реактивный артрит
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Уретрит, вагинит, вульвит, вестибулит, эндоцервицит, эндометрит, бартолинит.	Осложнения при маточной беременности
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Уретрит, вагинит, вульвит, вестибулит, эндометрит, бартолинит, сальпингоофорит, цервицит, проктит	Бесплодие, осложнения при маточной беременности, гнойные tuboовариальные процессы (микст-инфекция), пельвиоперитонит, поли- и моноартралгии, высыпания на коже и тендосиновит

Из осложнений, в первую очередь, обращает на себя внимание нарушение фертильности в виде трубно-перитонеальной, эндокринной и маточной форм бесплодия. Трубно-перитонеальное бесплодие формируется за счёт органического или функционального нарушения проходимости маточных труб из-за воспалительного процесса; эндокринное бесплодие – за счёт овуляторных нарушений и нарушений жёлтого тела, которые бывают при воспалительном процессе в яичниках; маточное бесплодие – за счёт нарушения созревания эндометрия при воспалительном процессе в матке. Нередко случаются эктопическая беременность и осложнения при маточной беременности в виде привычного невынашивания плода (13-25%), преждевременного раз-

рыва плодного пузыря, преждевременных родов, послеродового эндометрита, хориоамнионита и плацентита, внутриутробного инфицирования плода (8-12%) и внутриутробной гибели плода. От выше указанных микстинфекций бывают хронические абдоминальные боли, синдром Fitz-Hugh-Curtis, реактивный артрит и неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения [19].

При хронизации экзогенной половой инфекции (примерно через 6 месяцев после инфицирования независимо от наличия или отсутствия терапии) причинные патогены (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex* 1 и 2 типа, *Papillomavirus* и другие), вероятнее всего, можно считать, наряду с *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma species* и грибами рода *Candida*, полноправными представителями факультативной влагалищной условно-патогенной микробиоты при их нахождении непосредственно в данном биотопе со всеми особенностями их влияния на микробиоценоз. При этом, чаще всего (особенно после лечения), хламидийная, герпетическая и папилломавирусная инфекции будут в латентной форме, а трихомонадная, нейссерияльная и микоплазменная (*Mycoplasma genitalium*) – в виде маломанифестного носительства. При снижении иммунорезистентности макроорганизма всегда имеется потенциальная вероятность их активации, и в этом случае они ведут себя как представители эндогенной микрофлоры со всем разнообразием их влияния на микрофлору влагалища. В пользу данного положения свидетельствуют следующие аргументы: существует пожизненная персистенция (латенция, сочетающаяся с периодами манифестации) облигатных внутриклеточных паразитов (вирусов и хламидий) в макроорганизме с их периодическим появлением во влагалище в составе факультативной части вагинального биотопа; относительно возбудителей исходно экзогенных инфекций, не являющихся облигатными внутриклеточными паразитами (трихомонады, нейссерии и микоплазмы), то, если возникает необходимость, можно санировать макроорганизм от данных патогенов, тем самым модифицируя факультативную составляющую вагинальной микробиоты.

Таким образом, эндогенная микрофлора влагалища – это динамическая биосистема, которая находится в постоянном равновесии с макроорганизмом и подвергается изменениям под влиянием эндогенных и экзогенных факторов. При значительном нарушении соотношения облигатной и факультатив-

ной её составляющих появляются предпосылки для возникновения эндогенной инфекции со всем многообразием её клинических проявлений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанов Д.Н. Антигенемия при урогенитальных микоплазменных инфекциях: автореф. дис.... канд. мед. наук. Москва, 2009. 23 с.
2. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г., Гриценко В.А. и др. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 490 с.
3. Гавришева Н.А., Антонова Т.В. Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты: учебное пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. 282 с.
4. Гриценко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009. 2: 35-39.
5. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Бактериальный вагиноз. М.,: Из-во БИНОМ, 2008. 192 с.
6. Доброхотова Ю. Э., Затибян Н. Г. Гормональный статус и микробиоценоз влагалища. Акушерство, гинекология, репродукция. 2008. 2 (2): 7-9.
7. Долгушин И. И., Долгушина В. Ф., Черных С. Л. Гормональная коррекция резидентной микрофлоры влагалища и шейки матки у женщин с хроническими цервицитами. Журн. микробиол. 2001. 4: 100-104.
8. Исаева А.С., Летаров А.В., Ильина Е.Н., Муравьева В.В., Анкирская А.С. Поиск лизогенных штаммов вагинальных лактобацилл. Матер. Междунар. научно-практ. конф. «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности». Ульяновск, 2013. Т.1: 69-73.
9. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: «Нева Люкс», 2001. 364 с.
10. Коршунов Н.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. 80 с.
11. Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских мочеполовых путей и препараты для её коррекции. М.: Издательский дом «АКТЕОН», 2011. 72 с.
12. Лебедева О. П., Калуцкий П. В., Пахомов С. П., Чурнусов М. И., Карпов П. А. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция (мини-обзор). Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина, фармация. 2009. 12 (67): 25-31.
13. Мельникова Л.Н. Регуляция репродуктивной функции у женщин, больных генитальным хламидиозом: автореф. дис.... канд. мед. наук. Гомель, 2003. 23 с.
14. Назарова Е.К., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. Микробиоценоз влагалища и его нарушения (этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика). Клиническая лабораторная диагностика. 2003. 2: 25-32.
15. Неронова Н. А. Состояние репродуктивной функции и некоторые гормонально-метаболические нарушения у женщин с гипоталамическим синдромом и инфекциями, передающимися половым путем: автореф. дис.... канд. мед. наук. Иркутск, 2005. 18 с.
16. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина, 1995. 288 с.
17. Рищук С.В. Аберрантные формы хламидий как общебиологическая стратегия выживания вида. Особенности диагностики и лечения. TERRA MEDICA. 2013. 2: 9-21
18. Рищук С.В. Клинико-лабораторные аспекты хронических воспалительных заболеваний и дисбиозов у половых партнёров: дисс. ... доктора мед. наук. Санкт-Петербург, 2006. 400 с.
19. Рищук С.В. Половые инфекции как основная причина ухудшения репродуктивного здоровья семейных пар. TERRA MEDICA. 2013. 3: 5-11.
20. Рищук С.В., Костючек Д.Ф. Половые пары и половые инфекции. СПб.: Медицинская пресса, 2005. 272 с.

21. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клиничко- диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М.: Литтерра, 2006. 176 с.
22. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е., Айламазян Э.К., Савичева А.М., Шипицына Е.В. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор®): инструкция медицинской технологии. Москва, 2011. 25 с.
23. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., Сарсания С.И. Бактериальный вагиноз - современные представления, комплексное лечение: методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов. Москва, 2005. 26 с.
24. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.
25. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. I. Микрофлора человека и животных и ее функции. М.: Грантъ, 1998. 288 с.
26. Amirshahi A., Wan C., Beagley K. et al. Modulation of the *Chlamydia trachomatis* in vitro transcriptome response by the sex hormones estradiol and progesterone. BMC Microbiology. 2011. 11: 7-9.
27. Antonio May A.D., Hillier S. L. DNA Fingerprinting of *Lactobacillus crispatus* Strain CTV-05 by Repetitive Element Sequence-Based PCR Analysis in a Pilot Study of Vaginal Colonization. Journal of Clinical Microbiology. 2003. 41 (5): 1881-1887.
28. Arroyo R., Alderete J.F. Two *Trichomonas vaginalis* surface proteinases bind to host epithelial cells and are related to levels of cytoadherence and cytotoxicity. Arch. Med. Res. 1995. 26 (3): 279-285.
29. Bezirtzoglou E., Voidarou Ch., Papadaki A. et al. Hormone therapy alters the composition of the vaginal microflora in ovariectomized rats. Microb Ecol., 2008. 55 (4): 751-759.
30. Blackwell A.L. Vaginal bacterial phaginosi? Sexually Transmitted Infection. 1999. 75: 352-353.
31. Brabin L. Interactions of the female hormonal environment, susceptibility to viral infections, and disease progression. AIDS Patient Care STDS. 2002. 16 (5): 211-221.
32. Brown S.P., Chat L., Paepe M. et al. Ecology of microbial invasions: Amplification allows virus carriers to invade more rapidly when rare. Current Biology 2006. 16: 2048-2052.
33. Henry-Suchet J. Clinical and colposcopic aspects of bacterial vaginosis. Rev. Fr. Gynecol. Obstet. 1993. 88 (3. Pt 2): 199-201.
34. Jennifer L.E. Neisseria gonorrhoeae survival during primary human cervical epithelial cell infection requires nitric oxide and is augmented by progesterone. Infection and immunity, 2010. 78 (3): 1202–1213.
35. Joo H. M., Kim K. A., Myoung K. S. et al. *Lactobacillus helveticus* HY7801 ameliorates vulvovaginal candidiasis in mice by inhibiting fungal growth and NF-κB activation. Int Immunopharmacol. 2012. 14 (1): 39-46.
36. Kilic A.O., Pavlova S.I., Alpay S. et al. Comparative Study of Vaginal *Lactobacillus* Phages Isolated from Women in the United States and Turkey: Prevalence, Morphology, Host Range, and DNA Homology. Clinical and diagnostic laboratory immunology. 2001. 5: 31-39.
37. Krohn M.A., HiUier S.L., Eschenbach D.A. Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women. J. Clin. Microbiol. 1989. 7: 1266-1271.
38. Mardh P.A. Elshibly S., Rallings I. et al. Vaginal flora changes associated with *Mycoplasma hominis*. J. Obstet. Gynecol. 1997. 127: 173-178.
39. Martin R., Soberon N., Escobedo S., Suarez J.E. Bacteriophage induction versus vaginal homeostasis: role of H2O2 in the selection of *Lactobacillus* defective prophages. International Microbiology. 2009. 12 (2): 131-136.
40. Martius J., Krohn M.A., Hillier S.L. et al. Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis* and bacterial vaginosis to preterm birth. Obstet. Gynecol. 1988. 71: 89-95.
41. Mingjia L., Short R. How oestrogen or progesterone might change a woman's susceptibility

- to HIV-1 infection. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2002. 42 (5): 472-475.
42. Ochiel D. O., Fahey J. V., Ghosh M. et al. Innate immunity in the female reproductive tract: role of sex hormones in regulating uterine epithelial cell protection against pathogens. Curr. Womens Health Rev. 2008. 4 (2): 102–117.
  43. Pavlova S.I., Kilic A.O., Mou S.M., Tao Lin. Phage infection in vaginal lactobacilli: An in vitro study. Infectious diseases in obstetrics and gynecology. 1997. 5: 36-44.
  44. Petrova M. I., Broek M., Balzarini J. et al. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection FEMS. Microbiol Rev. 2013. 37 (5): 762-792.
  45. Riipinen K.A., Raisanen, L., Alatossava, T. Integration of the group c phage JCL1032 of Lactobacillus delbmeckii subsp. Lactis and complex phage resistance of the host. Journal of Applied Microbiology. 2007. 103: 2465-2475.
  46. Ruiz C. S., Rey M. R., Ruiz Holgado A. P., Nader-Macías M. E. Experimental administration of estradiol on the colonization of lactobacillus fermentum and escherichia coli in the urogenital tract of mice. Biol. Pharm. Bull. 2001. 24 (2): 127-134.
  47. Rybas Y.A., Bustamante R.A., Kravtsov E.G. et al. Effect of basal hormone profile on the formation of the vaginal bacterial cenosis in women. Bull Exp Biol Med, 2012. 153 (3): 354-356.
  48. Van der Meijden W.I., Duivenvoorden H.J., Both-Patoir H.C. et al. Clinical and laboratory findings in women with bacterial vaginosis and trichomoniasis versus controls. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1988. 28 (1): 39-52.
  49. Wilson M. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and diseases. Cambridge University Press, 2005. 455 p.

*Поступила 29 декабря 2013 г.*

*(Контактная информация: **Рищук Сергей Владимирович** – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; E-mail: [s.rishchuk@mail.ru](mailto:s.rishchuk@mail.ru); сайт: <http://рищук.рф>; <http://rishchuk.ru>).*