

УДК 618.15-008.87+616-053.1/.3-002]618.3-001.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-96-104

## ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА И АКТИВИЗАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

М.А.Власова, С.В.Супрун, О.С.Кудряшова, О.А.Лебедько, А.В.Космачева

Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Выявить особенности качественного и количественного состояния микрофлоры влагалища и роль активизации перинатально значимых инфекций у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). **Материалы и методы.** Обследовано 63 пациентки в возрасте от 16 до 44 лет. В основную группу вошли женщины с ПРПО (n=31), группу сравнения составили беременные со своевременными спонтанными родами (n=32). Было проведено комплексное молекулярно-генетическое исследование вагинальной микробиоты методом количественной ПЦР-РВ, детекция ДНК возбудителей вирусных и бактериальных инфекций методом ПЦР и определение серологических маркеров методом ИФА. **Результаты.** Проведенные исследования показали, что у женщин в основной группе дисбиотические нарушения микробиоты влагалища диагностировали в 1,7 раза чаще, выраженные проявления с пролиферацией условно-патогенной микрофлоры (УПМ) и преобладанием *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. в 2,8 раза, *Eubacterium* spp. в 4,4 раза и *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. в 11,5 раза чаще, чем у беременных группы сравнения. У женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО, активизация цитомегаловирусной инфекции установлена в 10,0 раз чаще, а вируса простого герпеса – в 6,0 раз чаще, чем у беременных со спонтанными срочными родами. У пациенток основной группы инфицированность плацент агентами, передающимися половым путем и перинатально-значимыми вирусными инфекциями выявляли в 1,7 раза чаще, чем у женщин с нормальными срочными родами. **Заключение.** Для беременных женщин, роды которых осложнились преждевременным разрывом плодных оболочек, характерна инфицированность генитального тракта УПМ и высокая активизация герпесвирусных инфекций. Влияние этих факторов на преждевременные роды подтверждается выявлением инфекционных агентов в тканях плаценты.

**Ключевые слова:** вирусные инфекции, микробиота, преждевременный разрыв плодных оболочек, плацента.

## FEATURES OF VAGINAL MICROBIOTIC ECOSYSTEM AND ACTIVATION OF PERINATALLY SIGNIFICANT VIRAL INFECTIONS IN WOMEN WITH PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES

M.A.Vlasova, S.V.Suprun, O.S.Kudryashova, O.A.Lebed'ko, A.V.Kosmacheva

Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation

**SUMMARY. Aim.** The research aims was to identify the features of the qualitative and quantitative state of the vaginal microflora and the role of activation of perinatally significant infections in pregnant women with premature rupture of the

### Контактная информация

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: iomid@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: iomid@yandex.ru

### Для цитирования:

Власова М.А., Супрун С.В., Кудряшова О.С., Лебедько О.А., Космачева А.В. Особенности микробиоценоза влагалища и активизации перинатально значимых вирусных инфекций у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.96–104. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-96-104

### For citation:

Vlasova M.A., Suprun S.V., Kudryashova O.S., Lebed'ko O.A., Kosmacheva A.V. Features of vaginal microbiocenosis and activation of perinatally significant viral infections in women with premature rupture of membranes. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):96–104 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-96-104

membranes (PROM). **Materials and methods.** 63 patients aged 16 to 44 were examined. Women with PROM comprised the main group (n=31), the comparison group consisted of pregnant women with term birth (n=32). A comprehensive molecular genetic study of the vaginal microbiota was carried out by quantitative real-time PCR, DNA detection of pathogens of viral and bacterial infections – by PCR, and serological markers – by ELISA. **Results.** As opposed to the comparison group, women from the main group were diagnosed with dysbiosis of the vaginal microbiota 1.7 times more often; vivid manifestations with the proliferation of opportunistic microflora and the predominance of *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. 2.8 times more often; *Eubacterium* spp. 4.4 times more often; *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. – 11.5 times more often. In women with PROM, the activation of cytomegalovirus infection was detected 10.0 times more often and the herpes simplex virus 6.0 times more often than in pregnant women with term birth. In patients of the main group, infection of the placenta with sexually transmitted agents and perinatally significant viral infections was detected 1.7 times more often than in women with term birth. **Conclusion.** Women with PROM were diagnosed with the genital tract infection with opportunistic microflora and high rise of herpesvirus infections. The influence of these factors on preterm labor is confirmed by the detection of infectious agents in placentas.

*Key words:* viral infections, microbiota, premature rupture of the membranes, placenta.

Недонашивание беременности – важная проблема акушерской и педиатрической практики. Одной из ведущих причин преждевременных родов является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), это во многом определяет показатели перинатальной заболеваемости и смертности [1]. У недоношенных детей часто развиваются хронические респираторные и сердечно-сосудистые заболевания, бронхолегочная дисплазия, отмечается высокий риск физических и психоневрологических нарушений.

Современные изменения социально-экономического и социально-культурного статуса населения планеты, неразрывно связанные с такими понятиями как глобализация, миграция, урбанизация, определяют пищевое поведение и, как следствие, микробный пейзаж кишечника [2], кожи, ротовой полости и влагалища [3].

Нарушение функционирования каждого из звеньев защиты вагинального микробиома приводит к изменению pH среды обитания и чрезмерному размножению условно-патогенных микроорганизмов (*Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*). Нарушения микробиоты в ряде случаев могут сопровождаться выраженной симптоматикой, а в ряде случаев клинические проявления могут отсутствовать [4]. У беременных рост условно патогенной флоры является фактором риска преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод и рождения маловесных детей [5].

Условно-патогенная микрофлора может быть причиной восходящего инфицирования и самопроизвольного прерывания беременности. Поэтому всестороннее изучение состава микробиоты влагалища с ранних сроков беременности играет важную роль в развитии и поддержании физиологической беременности [6]. Несвоевременно выявленные инфекции, передающихся половым путем, вызывают множество осложнений, в том числе невынашивание беременности, преждевременные роды и внутриутробные инфекции у плода [7].

Цель исследования – выявить особенности качественного и количественного состояния микрофлоры влагалища и роль активизации перинатально значимых

инфекций у беременных с ПРПО.

### Материалы и методы исследования

Нами проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 63 беременных в возрасте от 16 до 44 лет. Основную группу составили 31 женщина с ПРПО на сроке 30-31 неделя беременности. В группу сравнения (n=32) вошли беременные со спонтанными своевременными родами (≥37 недель). Клинические данные сопровождались дополнительными функциональными (ультразвуковые исследования) методами диагностики.

Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016. Дизайн исследования одобрен решением Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД, получено информированное согласие родителей всех беременных женщин на участие в исследовании.

Сбор материала в группе беременных с ПРПО производился на момент разрыва плодных оболочек и до проведения антибиотикотерапии. У беременных основной группы мазки с заднего свода влагалища были взяты в момент поступления в стационар до наступления родов. Забор мазков у женщин группы сравнения проводился в условиях женской консультации в третьем триместре беременности на сроке, соответствующему основной группе, с минимальными факторами риска по преждевременным родам и другим осложнениям беременности. Молекулярно-генетическое исследование микробиоты влагалища проводили методом количественной ПЦР-РВ с использованием реагентов «Фемофлор-16» в детектирующем амплификаторе ДТ-96 (НПО ДНК-Технология, Россия). Данный набор включает комплекс реагентов для выявления контроля взятия материала, количественного определения общей бактериальной массы, количественной оценки нормофлоры (*Lactobacillus* spp.) и 23 наиболее

клинически значимых условно-патогенных микроорганизмов с выяснением соотношений между ними и общей бактериальной массой.

Детекцию ДНК возбудителей вирусных и бактериальных инфекций, в генитальных мазках проводили методом ПЦР с использованием тест-систем ООО «ИнтерЛабСервис» (г. Москва). Определяли ДНК *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*. В образцах сывороток крови с помощью иммуноферментного анализа определяли серологические маркеры герпетической, цитомегаловирусной и хламидийной инфекций, используя диагностические наборы «ВектоЦМВ-IgG», «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоЦМВ-IEA-антитела», «ВектоВПГ-1,2-IgG», «ВектоВПГ-IgM», «ХламиБест *C. trachomatis*-IgG», «ХламиБест *C. trachomatis*-IgM», «ХламиБест *C. trachomatis*-IgA» производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Комплексная оценка инфицированности подразумевала наличие ДНК в генитальных мазках и/или IgM, IgA в сыворотке крови.

С использованием метода ПЦР были исследованы образцы плацент 17 женщин с ПРПО, родивших недоношенных детей на сроке 30-32 недели. Группу контроля составили образцы плацент 24 женщин, родивших доношенных детей. В образцах плацент методом ПЦР выявляли ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Herpes human virus type 4*, *Herpes human virus type 6*, *Candida albicans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*. Работу осуществляли с помощью диагностических систем фирмы «ИнтерЛабСервис» (г. Москва). Использовали метод, описанный нами ранее [8].

Статистическая обработка материала проведена с

помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 с использованием стандартных методов вариационной статистики. При определении достоверности различий частоты встречаемости сравниваемых параметров между разными выборками применяли критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Возраст беременных женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек находился в пределах 22-37 лет (средний возраст  $30,1 \pm 8,2$  лет). Впервые беременность наступила у 7 женщин (22,6%), у 16 (51,6%) беременных в анамнезе отмечено от 1 до 5 родов. В 8 случаях (25,8%) настоящей беременности предшествовали выкидыши и мертворождения. В группе контроля возраст женщин составил 16-44 года (средний  $28,0 \pm 7,2$  лет).

В таблице 1 представлены результаты обследования беременных с преждевременными родами, осложненными ПРПО (основная группа), и беременных со спонтанными своевременными родами (группа сравнения). Активизацию герпесвирусной инфекции выявляли у женщин основной группы в 6,0 раз, а цитомегаловирусной – в 10,0 раз чаще, чем у беременных группы сравнения ( $p < 0,07$  и  $p < 0,0046$ , соответственно). В исследуемых группах беременных достоверных отличий в частоте определения ДНК *Chlamydia trachomatis* не было (6,45 и 9,4%, соответственно группам наблюдения). ДНК *Mycoplasma hominis* выявляли только у женщин группы сравнения. ДНК *Candida albicans* в 1,6 раза чаще определяли в группе сравнения, а ДНК *Ureaplasma species* в 1,5 раза чаще у беременных основной группы.

Таблица 1

Комплексная оценка инфицированности беременных женщин Приамурья (частота встречаемости, в %)

Возбудители	Основная группа (n=31)	Группа сравнения (n=32)	p
<i>Herpes simplex virus</i> I, II	16,1	2,5	0,07
<i>Cytomegalovirus</i>	22,6	2,1	0,0046
<i>Human papillomavirus</i> ВКР	35,5	34,4	0,87
<i>Chlamydia trachomatis</i>	6,45	9,4	0,65
<i>Mycoplasma hominis</i>	0	18,7	0,01
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0	1,0
<i>Ureaplasma species</i>	51,6	31,2	0,09
<i>Candida albicans</i>	16,1	21,9	0,48
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	3,6	0,26
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	0	1,0
Всего инфицировано	87,1	75,0	0,22
Не инфицировано	12,9	25,0	0,22

Сопоставление состояния микробиоты в сравниваемых группах показало (табл. 2), что нормоценоз у женщин с преждевременными родами диагностирован в 13,1 раза реже, чем в группе сравнения ( $p < 0,0003$ ), а

условный нормоценоз с выявлением *Ureaplasma species* в клинически значимых титрах – в 1,5 раза чаще.

**Таблица 2**  
**Исследование биоценоза генитального тракта у беременных женщин (частота встречаемости, в %)**

Возбудители	Основная группа (n=31)	Группа сравнения (n=32)	p
Нормоценоз	3,2	40,6	0,0003
Условный нормоценоз	38,7	25,0	0,23
Умеренный дисбиоз	32,3	25,0	0,5
Выраженный дисбиоз	29,0	9,4	0,04

Умеренный дисбиоз выявлен у 10 женщин основной группы (32,3%) и у 8 (25,0%) беременных группы сравнения без достоверных различий между группами. Выраженный анаэробный и смешанный дисбиоз диагностировали у женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО, в 3,1 раза чаще, чем в группе сравнения ( $p < 0,04$ ). При дисбиозе преимущественно анаэробные бактерии определялись в 5,5 раза чаще,

чем аэробные.

Этиологическая структура дисбиоза представлена в таблице 3. У женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО, в 11,6 раза чаще выявляли сочетание *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* ( $p < 0,00001$ ), в 2,9 раза – *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* и в 4,4 раза – *Eubacterium spp.* ( $p < 0,00001$ ).

**Таблица 3**  
**Частота выявления условно-патогенных микроорганизмов при дисбиозе в сравниваемых группах (в %)**

Микроорганизмы		Основная группа (n=31)	Группа сравнения (n=32)	p
Факультативно-анаэробные	<i>Enterobacteriaceae</i>	34,8	0	0,0002
	<i>Streptococcus spp.</i>	40,6	0	0,0001
	<i>Staphylococcus spp.</i>	46,9	0	0,00001
Облигатно-анаэробные	<i>Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.</i>	81,2	28,1	0,00001
	<i>Eubacterium spp.</i>	68,75	15,6	0,00001
	<i>Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.</i>	50,0	9,4	0,0003
	<i>Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.</i>	78,9	6,5	0,00001
	<i>Lachnobacterium spp./Clostridium spp.</i>	34,8	0	0,0002
	<i>Atopobium vaginae</i>	50,0	9,4	0,0003

Исследования D.Nelson et al. [9] показали, что у женщин с симптомами преждевременных родов выявлен низкий уровень *Lactobacillus* высокие концентрации *Gardnerella vaginalis* или сочетаний *Atopobium vaginae/Gardnerella vaginalis*, которые были расценены как предикторы самопроизвольных преждевременных родов. Авторы обнаружили, что среди женщин, сообщающих о преждевременных родах в анамнезе, с угрожающими преждевременными родами во время

настоящей беременности в 9 раз более вероятны повышенные уровни *Leptotrichia/Sneathia* и в 6 раз – *Megasphaera phylolythe* на протяжении 2 триместра беременности.

Исследование плацент методом ПЦР (табл. 4) выявило высокую их инфицированность у женщин с преждевременными родами – в 64,7 % случаев, что в 1,7 раза чаще, чем в группе сравнения – 37,5%.



Таблица 4

Выявление возбудителей перинатально-значимых инфекций в плаценте методом ПЦР у женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО (частота встречаемости, в %)

Плаценты при преждевременных родах (n=17)	Группа сравнения (n=24)	p
Моноинфекции		
<i>Streptococcus agalactiae</i> (0)	<i>Streptococcus agalactiae</i> (4,2%)	0,4
<i>Ureaplasma</i> spp. (52,9%)	<i>Ureaplasma</i> spp. (12,5%)	0,06
<i>Cytomegalovirus</i> (15,9%)	<i>Cytomegalovirus</i> (4,2%)	0,099
<i>Herpes human virus type 6</i> (0)	<i>Herpes human virus type 6</i> (4,2%)	0,4
Смешанные инфекции		
<i>Ureaplasma urealyticum</i> + <i>Herpes human virus type 4</i> (0)	<i>Ureaplasma urealyticum</i> + <i>Herpes human virus type 4</i> (8,3%)	0,2
<i>Chlamydia trachomatis</i> + <i>Mycoplasma hominis</i> + <i>Ureaplasma</i> spp.+ <i>Herpes human virus type 4</i> (5,9%)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Streptococcus pyogenes</i> + <i>Ureaplasma urealyticum</i> (4,2%)	0,8
Всего инфицированных плацент		
64,7%	37,5%	0,06

Смешанные инфекции диагностировали реже, чем моноинфекции. В основной группе моноинфекции были выявлены в 68,8%, смешанные инфекции – в 5,9%, в группе сравнения – в 25,1 и 12,5%, соответственно. Чаще всего в обеих группах как моноинфекцию, так и в структуре смешанной инфекции определяли *Ureaplasma* species в 68,8% в основной группе и в 25,0% в группе сравнения. Остальные исследуемые микроорганизмы, такие как *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Cytomegalovirus*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes human virus type 4*, *Herpes human virus type 6* выявляли в единичных случаях. Высокая частота инфицирования плаценты *Ureaplasma* species при преждевременных родах, осложненных ПРПО, связана с высоким уровнем колонизации генитального тракта этим микроорганизмом и нарушением целостности плодных оболочек, что облегчает путь для восходящей инфекции. В плацентах обеих групп не была выявлена ДНК *Herpes simplex virus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Обсуждение результатов исследования

В результате наших исследований выявлено, что у беременных с ПРПО активизация герпесвирусной инфекции наблюдалась в 6,0 раз, а цитомегаловирусной инфекции – в 10,0 раз чаще, чем у женщин с нормальными срочными родами. По результатам исследований Т.Н.Савченко и соавт. [10] активизацию герпесвирусных инфекций (вирус простого герпеса, цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр) у беременных женщин определяли в 58,3% случаев. Наиболее часто выявляли активную форму цитомегаловирусной инфекции.

По данным R.Romero et al. [11] частота инфициро-

вания при нарушении плодных оболочек составляет 70%, что значительно выше, чем у пациенток с неповрежденным плодным пузырем (25%). Так как, по мнению некоторых исследователей, вирусная инфекция может predispose к присоединению бактериальной инфекции [12], необходимо дальнейшее изучение роли системных или местных вирусных инфекций во время беременности. При использовании метаанализа обсервационных данных в области эпидемиологии было выявлено, что частота встречаемости *Chlamydia trachomatis* у беременных с угрозой преждевременных родов составляет примерно 9% против 1% у пациенток без угрозы [13]. ДНК *Chlamydia trachomatis* в амниотической жидкости встречалась в 2% случаев у пациенток с ПРПО [14]. В нашем исследовании у женщин с ПРПО с угрозой преждевременных родов *Chlamydia trachomatis* определяли в 6,45% случаев.

Проведенное нами исследование показывает (табл. 2), что в группе женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО, снижение количества *Lactobacillus* наблюдали в 61,3% случаев (умеренный и выраженный дисбиоз), что сопровождалось пролиферацией условно-патогенной микрофлоры с преобладанием *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Gardnerella vaginalis*/*Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp. По данным R.G.Brown et al. [15] вагинальный микробиом, обедненный *Lactobacillus* spp., является фактором риска развития ПРПО примерно в 25% случаев, при этом наблюдается увеличение относительного количества потенциально патогенных видов, включая *Prevotella*, *Peptoniphilus*, *Dialister*, *Streptococcus*, *Catonella*, *Parvimonas* и *Anaerococcus*.

При изучении микробиоты влагалища после ПРПО Т.Paramel Jayaprakash et al. [16] отметили, что ни один

из микробиомов не представлял собой классический бактериальный вагиноз, а также не был связан со специфическим типом профиля микробиома, связанным с латентностью или неонатальными исходами. Однако два микроорганизма, связанных с дисбактериозом влагалища – *Megasphaera* spp. тип I и *Prevotella* spp. были обнаружены во всех образцах. В наших исследованиях эти возбудители в сочетании с другими патогенами встречались чаще всего (78,9 и 81,2%, соответственно). А.М.Рисманов et al. [17] отметили высокую распространенность возбудителей семейства Молликутов (*Mycoplasma* и/или *Ureaplasma* spp.), которые были обнаружены методом ПЦР у 81% женщин, в том числе *Ureaplasma* species – в 53%. В случае нашего исследования уреоплазма была выявлена у 51,6% беременных.

Одно из широко распространенных мнений заключается в том, что часть случаев ПРПО вызвана колонизацией влагалища патогенными бактериями, которые активируют местную врожденную иммунную систему, вызывая воспалительный каскад реакций, и приводит к несвоевременному ремоделированию и нарушению архитектуры плодных оболочек и, в конечном счете, к преждевременному их разрыву [18, 19]. Поэтому выявление условно-патогенной микрофлоры, особенно во втором триместре беременности, требует постоянного наблюдения и при необходимости – своевременного лечения.

При изучении инфицированности последа в зависимости от длительности безводного периода Н.Н.Елизарова и соавт. [20] выявили наличие микрофлоры от 27,4 до 34,4% случаев. Определялись *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Чаще всего выявляли грамположительные бактерии: *Staphylococcus epidermidis* и *Enterococcus faecalis*. По данным С.Сох et al. [19] при исследовании образцов плаценты у женщин с преждевременными родами *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* и *Streptococcus agalactiae* (GBS) были обнаружены в 19,3, 3,5, 17,5 и 15,8% случаев, соответственно; *Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma hominis* не определялись. *Urea-*

*plasma parvum* была достоверно ассоциирована с хориоамнионитом ( $p=0,02$ ), который чаще встречался у женщин, родивших во втором (35,7%), по сравнению с третьим триместром беременности (13,9%). В нашем исследовании *Ureaplasma* species в тканях плаценты женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО, диагностировали в 58,8% случаев.

### Выводы

1. У беременных женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО, при исследовании микробиоты влагалища нормоценоз у пациенток основной группы определялся в 13,1 раза реже, а выраженный дисбиоз – в 3,0 чаще, чем в группе сравнения.

2. В основной группе выявлен высокий уровень активизации перинатально-значимых вирусных инфекций. Маркеры цитомегаловирусной инфекции у беременных с преждевременными родами диагностировали в 10, а вируса простого герпеса – в 6 раз чаще, чем в группе сравнения.

3. Характеристика микробиоты влагалища во время беременности потенциально может дать информацию прогностического, диагностического и терапевтического значения. Своевременная диагностика микробиоценоза влагалища и инфекций, передающихся половым путем, особенно у женщин, имеющих в анамнезе преждевременные роды или беременность, осложненную ПРПО, и проведенная своевременная коррекция выявленных нарушений поможет избежать в дальнейшем серьезных осложнений во время беременности.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Romero R., Sudhansu K.D., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes // Science. 2014. Vol.345, Iss.6198. P.760–765. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>
2. Белкина Т.Д., Иванова Е.И., Макарова Е.А., Ноздрин Н.Н., Порфирьева Б.Н., Прохоров Б.Б., Терентьев Н.Е., Черковец М.В., Шмаков Д.И., Щербакова Е.М. Глава 5. Питание населения // Природные и социально-экономические факторы, определяющие условия жизни и здоровья населения: оценка и прогноз. М.:ИНИП РАН; 2014. С.77–95. URL: <https://ecfor.ru/publication/factory-opredelyayushhie-usloviya-zhizni-naseleniya>
3. Ришук С.В., Пунченко О.Е., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и её регуляция // Бюллетень Оренбургского центра УрО РАН. 2013. №4. С.9. EDN: RUGQMX.
4. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В. Восстановление микробиоты влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом // Медицинский совет. 2022. Т.16, №5. С.25–30. EDN: FJENDH. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>
5. Kosti I., Lyalina S., Pollard K.S., Butte A.J., Sirota M. Meta-Analysis of Vaginal Microbiome Data Provides New Insights Into Preterm Birth // Front Microbiol. 2020. Vol.11. Article number: 476. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00476>

6. Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Муравьева В.В., Донников А.Е., Мишина Н.Д., Припутневич Т.В. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек // Акушерство и гинекология. 2019. №12. С.64–73. EDN: GAOUBK. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.66-74>
7. Синякова А.А., Болотских В.М., Герасимова Е.Н., Савичева А.М. Динамическая оценка состояния микрофлоры влагалища в первом и во втором триместрах беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т.66, №5. С.76–77. EDN: YLAOSQ.
8. Островская О.В., Ивахнишина Н.М., Власова М.А., Наговицына Е.Б., Морозова О.И., Бутко Т.М., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Сафонова А.П., Скачкова Т.С. Сильвейстрова Т.Н., Романюк Т.Н., Шипулин Г.А. Способ выявления возбудителей внутриутробных инфекций в аутопсийном материале от погибших плодов и новорожденных: методические рекомендации. Хабаровск, 2012. 23 с.
9. Nelson D., Hanlon A., Nachamkin I., Haggerty C., Mastrogianis D., Liu C., Fredricks D.N. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis- associated bacteria and preterm delivery // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2014; Vol.28, Iss.2. P.88–96. <https://doi.org/10.1111/ppe.12106>
10. Савченко Т.Н., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Воропаева Е.А., Доброхотова Ю.Э., Кофиади И.А., Агаева М.И. Особенности изменения вагинального биотопа при различном течении герпесвирусной инфекции во время беременности // Иммунология. 2017. Т.38, №2. С.96–100. EDN: YUECXB. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-2-96-100>
11. Romero R., Gomez-Lopez N., Kusanovic J.P., Pacora P., Panaitescu B., Erez O., Yoon B.H. Clinical Chorioamnionitis at Term: New Insights into the Etiology, Microbiology, and the Fetal, Maternal and Amniotic Cavity Inflammatory Responses // Nagygyaszati Szuleszeti Tovabbkepzo Szemle. 2018 Vol.20, Iss.3. P.103–112. PMID: 30320312; PMCID: PMC6177213.
12. Bopegamage S., Kacerovsky M., Tambor V., Musilova I., Sarmirova S., Snelders E., de Jong A.S., Vari S.G., Melchers W.J., Galama J.M. Preterm prelabor rupture of membranes (PPROM) is not associated with presence of viral genomes in the amniotic fluid // J. Clin. Virol. 2013. Vol.58, Iss.3. P.559–563. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.09.013>
13. Kanninen T.T., Quist-Nelson J., Sisti. G., Berghella V. Chlamydia trachomatis screening in preterm labor: A systematic review and meta-analysis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2019. Vol.240. P.242–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.06.032>
14. Kacerovsky M., Romero R., Pliskova L., Bolehovska R., Hornychova H., Matejkova A., Vosmikova H., Andrys C., Kolackova M., Laudanski P., Pelantova V., Jacobsson B., Musilova I. Presence of Chlamydia trachomatis DNA in the amniotic fluid in women with preterm prelabor rupture of membranes // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2021. Vol.34, Iss.10. P.1586–1597. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1640676>
15. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., Lee Y.S., Smith A., Chan D., Lewis H., Kindinger L., Terzidou V., Bourne T., Bennett P.R., MacIntyre D.A. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes // Transl. Res. 2019. Vol.207. P.30–43. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.12.005>
16. Paramel Jayaprakash T., Wagner E.C., van Schalkwyk J., Albert A.Y., Hill J.E., Money D.M. High Diversity and Variability in the Vaginal Microbiome in Women following Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM): A Prospective Cohort Study // PLoS One. 2016. Vol.11, Iss.11. Article number: e0166794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166794>
17. Peaceman A.M., Lai Y., Rouse D.J., Spong C.Y., Mercer B.M., Varner M.W., Thorp J.M., Ramin S.M., Malone F.D., O'Sullivan M.J., Hankins G.D. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation // Am. J. Perinatol. 2015. Vol.32, Iss.1. P.57–62. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1373846>
18. Chandiramani M., Bennett P.R., Brown R., Lee Y., MacIntyre D.A. Vaginal microbiome – pregnant host interactions determine a significant proportion of preterm labour // Fetal Matern. Med. Rev. 2014. Vol.25, Iss.1. P.73–78. <https://doi.org/10.1017/S0965539514000059>
19. Cox C., Saxena N., Watt A.P., Gannon C., McKenna J.P., Fairley D.J., Sweet D., Shields M.D., Cosby S.L., Coyle P.V. The common vaginal commensal bacterium *Ureaplasma parvum* is associated with chorioamnionitis in extreme preterm labor // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2016. Vol.29, Iss.22. P.3646–3651. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1140734>
20. Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Туриёва М.В., Колесникова Н.Б., Павловская Д.В., Гришкевич Е.В. Инфекционные особенности последа при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22-36 недель в зависимости от продолжительности безводного периода // Мать и Дитя в Кузбассе. 2017. №2(69). С.17–22. EDN: YUHNRD.

## REFERENCES

1. Romero R., Sudhansu K.D., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014; 345(6198):760–765. <https://doi.org/10.1126/science.125181>
2. Belkina T.D., Ivanova E.I., Makarova E.A., Nozdringa N.N., Porfiryeva B.N., Prokhorov B.B., Cherkovets N.V.,



- Shmakov D.I., Shcherbakov E.M. [Chapter 5. Nutrition of the population. In: Natural and socio-economic factors that determine the living conditions and health of the population: assessment and forecast]. Moscow: INP RAS; 2014:77–95 (in Russian). Available at: <https://ecfor.ru/publication/factory-opredelyayushhie-usloviya-zhizni-naseleniya>
3. Rischuk S.V., Punchenko O.E., Malysheva A.A. [Endogenous microbiota vagina and its regulation]. *Bulletin of the Orenburg Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences* 2013; (4):9 (in Russian).
4. Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V. [Recovery of the vaginal microbiota in patients with bacterial vaginosis]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2022; (5):25–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30> (in Russian).
5. Kosti I., Lyalina S., Pollard K.S., Butte A.J., Sirota M. Meta-Analysis of Vaginal Microbiome Data Provides New Insights Into Preterm Birth. *Front. Microbiol.* 2020; 11:476. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00476>
6. Khodzhaeva Z.S., Guseynova G.E., Muravjeva V.V., Donnikov A.E., Priputnevich T.V. [Characteristics of the vaginal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes]. *Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2019; (12): 64–73 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.66-74>
7. Siniakova A.A., Bolotskikh V.M., Gerasimova E.N., Savicheva A.M. [Dynamic assessment of the state of vaginal microflora in the first and second trimesters of pregnancy in women with a history of miscarriage]. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2017; 66(S):76–77 (in Russian).
8. Ostrovskaya O.V., Ivakhnishina N.M., Vlasova M.A., Nagovitsyna E.B., Morozova O.I., Butko T.A., Shipulina O.Yu., Domonova E.A., Safonova A.P., Skachkova T.S., Sil'veystrova O.Yu., Romanyuk T.N., Shipulin G.A. [Method of identifying pathogens of intrauterine infections in autopsy material from dead fetuses and newborns: methodical recommendation. Khabarovsk; 2012 (in Russian).
9. Nelson D., Hanlon A., Nachamkin I., Haggerty C., Mastrogianis D., Liu C., Fredricks D.N. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis- associated bacteria and preterm delivery. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2014; 28(2):88–96. <https://doi.org/10.1111/ppe.12106>
10. Savchenko T.N., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Voropaeva E.A., Dobrokhotova Yu.E., Kofiadi I.A., Agaeva M.I. [Peculiarities of changes in the vaginal biotope for various herpes virus infection during pregnancy]. *Immunologiya* 2017; 38(2):96–100 (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-2-96-100>
11. Romero R., Gomez-Lopez N., Kusanovic J.P., Pacora P., Panaitescu B., Erez O., Yoon B.H. Clinical Chorioamnionitis at Term: New Insights into the Etiology, Microbiology, and the Fetal, Maternal and Amniotic Cavity Inflammatory Responses. *Nogyogyszati Szuleszeti Tovabbkepzo Szemle* 2018; 20(3):103–112. PMID: 30320312; PMCID: PMC6177213.
12. Bopegamage S., Kacerovsky M., Tambor V., Musilova I., Sarmirova S., Snelders E., de Jong A.S., Vari S.G., Melchers W.J., Galama J.M. Preterm prelabor rupture of membranes (PPROM) is not associated with presence of viral genomes in the amniotic fluid. *J. Clin. Virol.* 2013; 58(3):559–563. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.09.013>
13. Kanninen T.T., Quist-Nelson J., Sisti. G., Berghella V. Chlamydia trachomatis screening in preterm labor: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 240:242–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.06.032>
14. Kacerovsky M., Romero R., Pliskova L., Bolehovska R., Hornychova H., Matejkova A., Vosmikova H., Andrys C., Kolackova M., Laudanski P., Pelantova V., Jacobsson B., Musilova I. Presence of Chlamydia trachomatis DNA in the amniotic fluid in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(10):1586–1597. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1640676>
15. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., Lee Y.S., Smith A., Chan D., Lewis H., Kindinger L., Terzidou V., Bourne T., Bennett P.R., MacIntyre D.A. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Transl. Res.* 2019; 207:30–43. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.12.005>
16. Paramel Jayaprakash T., Wagner E.C., van Schalkwyk J., Albert A.Y., Hill J.E., Money D.M. High Diversity and Variability in the Vaginal Microbiome in Women following Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM): A Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11(11):e0166794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166794>
17. Peaceman A.M., Lai Y., Rouse D.J., Spong C.Y., Mercer B.M., Varner M.W., Thorp J.M., Ramin S.M., Malone F.D., O'Sullivan M.J., Hankins G.D. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am. J. Perinatol.* 2015; 32(1):57–62. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1373846>
18. Chandiramani M., Bennett P.R., Brown R., Lee Y., MacIntyre D.A. Vaginal microbiome – pregnant host interactions determine a significant proportion of preterm labour. *Fetal Matern. Med. Rev.* 2014; 25(1):73–78. <https://doi.org/10.1017/S0965539514000059>
19. Cox C., Saxena N., Watt A.P., Gannon C., McKenna J.P., Fairley D.J., Sweet D., Shields M.D., Cosby S.L., Coyle P.V. The common vaginal commensal bacterium *Ureaplasma parvum* is associated with chorioamnionitis in extreme preterm labor. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(22):3646–3651. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1140734>
20. Elizarova N.N., Artimuk N.V., Turieva M.V., Kolesnikova N.B., Pavlovskaya D.V., Grishkevich E.V. [Infection peculiarities of placenta in women with premature rupture of membranes at 22-36 weeks depend on latency]. *Mother and Baby in Kuzbass* 2017; (2):17–22 (in Russian).



**Информация об авторах:**

**Марина Александровна Власова**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

**Стефания Викторовна Супрун**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

**Оксана Степановна Кудряшова**, научный сотрудник, врач акушер-гинеколог, группа медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

**Ольга Антоновна Лебедько**, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

**Александра Викторовна Космачева**, врач акушер-гинеколог, группа медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

**Author information:**

**Marina A. Vlasova**, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

**Stefania V. Suprun**, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

**Oksana S. Kudryashova**, MD, Obstetrician-gynecologist, Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

**Olga A. Lebed'ko**, MD, PhD, DSc (Med.), Director of the Khabarovsk Branch of Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

**Aleksandra V. Kosmacheva**, MD, Obstetrician-gynecologist, the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Поступила 28.03.2023  
Принята к печати 18.04.2023

Received March 28, 2023  
Accepted April 18, 2023