

ОСОБЕННОСТЬ ВЛАГАЛИЩНОЙ МИКРОБИОТЫ У ЖЕНЩИН С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

© Елена Александровна Бойцова¹, Тамара Васильевна Косенкова¹,
Наталья Михайловна Богданова², Валерия Павловна Новикова²,
Маргарита Николаевна Болдырева³, Ольга Вольдемаровна Лаврова⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

³ ФБГУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА РФ, Москва. 115478, Москва, Каширское шоссе, дом 24

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Валерия Павловна Новикова — д.м.н, профессор, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ СПбГПМУ, академик МАНЭБ. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Резюме. Абстракт. Экспозиция материнских бактерий (кишечника, кожи, влагалища, ротовой полости, матки, околоплодных вод и т.д.) при естественных родах определяет создание устойчивой микрофлоры кожи, респираторного, урогенитального тракта и кишечника новорожденного, что обладает протективным эффектом в отношении формирования аллергических заболеваний. Патологическое течение беременности (угроза прерывания, гестоз) может изменять характер материнской влагалищной микрофлоры, и, как следствие, нарушать процесс становления микробиоценоза у ребенка еще внутриутробно, что способствует ранней манифестации кожных проявлений аллергии.

Ключевые слова: беременность, микробиота, взаимосвязь вагинальной микробиоты и особенностей течения беременности у женщин, страдающих бронхиальной астмой.

FEATURE OF THE VAGINAL MICROBIOTA IN WOMEN WITH ASTHMA, DEPENDING ON THE COURSE OF PREGNANCY

© Elena A. Boytsova¹, Tamara V. Kosenkova¹, Natalya M. Bogdanova², Valeria P. Novikova²,
Margarita N. Boldyreva³, Olga V. Lavrova⁴

¹ V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, St. Petersburg, ul. Akkuratova, 2

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ Institute of Immunology, Moscow. 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24

⁴ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Valeria P. Novikova — doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of medical and social problems in pediatrics, NITS SPBGPMU, academician of the MANEB. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Abstract. Exposure of maternal bacteria (intestine, skin, vagina, oral cavity, uterus, amniotic fluid, etc.) during natural childbirth determines the creation of stable microflora of the skin, respiratory, urogenital tract and intestines of the newborn, which has a protective effect against the formation of allergic diseases. Pathological course of pregnancy (threat of termination, preeclampsia) can change the nature of the maternal vaginal microflora, and, as a result, disrupt the process of the formation of the microbiocenosis in a child still in utero, which contributes to the early manifestation of skin manifestations of allergy.

Key words: pregnancy, microbiota, interrelation of vaginal microbiota and features of the course of pregnancy in women with bronchial asthma.

Известно, что одной из главных причин раннего дебюта atopических заболеваний у современных детей является наследственная отягощенность, при этом генетическая предрасположенность к аллергии носит полигенный характер, а риск развития аллергических заболеваний значительно выше у детей, рожденных от родителей с аллергопатологией. Так называемый «атопический марш» у детей с наследственной отягощенностью дебютирует уже в первые дни и недели жизни, а сама аллергическая патология приобретает коморбидный характер [1]. Кроме того, особую роль в раннем дебюте atopических заболеваний играют эпигенетические факторы, такие как неблагоприятное течение беременности, которые способны оказать влияние на состояние иммунного ответа и микробиом беременной женщины, следствием чего может быть увеличение или, наоборот, снижение риска развития аллергии у ребенка в последующем [2, 3].

Известно, что первый год жизни — самое критическое время в становлении микробиома кишечника, состав и свойства которого во многом определяются той средой, в которой растет и развивается ребенок [4]. Первичная колонизация кишечника ребенка происходит задолго до рождения под влиянием кишечной, вагинальной (*Lactobacillus species*), кожной (*Staphylococcus*, *Corynebacteria*), микрофлоры ротовой полости матери (*Fusobacteriumnucleatum*, *Streptococcusuprofitum*, *Bergeyellasuprofitum*, *Porphyromonasgingivalis*, *Rothiadentocariosa*, *Filfactoralocis*) [5]. При этом бактерии микробиоты влагалища определяются как в пуповинной крови, плаценте, амниотической жидкости, так и в оболочках плода [6, 7]. При естественных родах бактериальный состав кишечника новорожденного обычно сходен с материнским и наиболее близок к вагинальной микробиоте матери с доминированием таких микроорганизмов как *Bifidobacterium longum*, *infantis*, *Bacteroidetes*, *Lactobacillus species*, *Prevotella*, *Atopobium* [8, 9].

Нормальная вагинальная микрофлора здоровых женщин отличается многообразием видового состава и включает строгие и факультативные анаэробы и, в меньшей степени, аэробные микроорганизмы [10–12]. Во время беременности происходит изменение эстрогенного фона, что приводит к повышению содержания гликогена во влагалище и увеличению колонизации лактобактериями с уменьшением количества аэробных и анаэробных микроорганизмов. Характерной особенностью вагинального микробиоценоза в период гестации явля-

ется не только однородность микробного сообщества, но и его стабильность. Устойчивость вагинальной микробиоты на протяжении беременности препятствует распространению восходящей инфекции на плодные оболочки и ткани плода, которая может привести к повышению риска развития преждевременных родов, кровотечений в III триместре беременности, предлежания плаценты, а иногда и антенатальной гибели плода [13–15].

Восхождению инфекции может способствовать такая особенность условно-патогенных микроорганизмов, как продукция ферментов, гидролизующих цервикальную слизь, а также разрушающих структуру плодных оболочек. При этом, антимикробная активность околоплодных вод проявляется лишь кратковременным бактериостатическим эффектом (3–6 часов), после чего амниотическая жидкость начинает исполнять роль питательной среды, в которой беспрепятственно размножаются и накапливаются различные возбудители. Начало преждевременных родов часто связывают со способностью условно-патогенных микроорганизмов вырабатывать фосфолипазу, аналогичную фосфолипазам амниотического эпителия и способную запускать простагландиновый каскад, определяющий начало и развитие родовой деятельности при любом сроке беременности [16, 17]. Также известно, что лактофлора обладает защитной, ферментативной, витаминообразующей и иммуностимулирующей активностью, что определяет её значимость для нормального функционирования женской репродуктивной системы в целом и формирования нормальной микрофлоры ребенка, что лежит в основе протективного эффекта в отношении формирования аллергопатологии у ребенка в постнатальном периоде [18]. При этом молекулярные механизмы, посредством которых стабильность бактериального сообщества способствует физиологическому течению беременности, реализации протективного потенциала лактофлоры в отношении развития плода, исхода родов и состояния здоровья новорожденного до конца еще не установлены и нуждаются в дальнейшем изучении.

Целью нашего исследования стало изучение характера вагинальной микробиоты у женщин, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести в зависимости от особенностей течения беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследовано 37 женщин в возрасте от 25 до 45 лет, которые включались в исследова-

ние на 36–38 неделе беременности. Количественную и качественную оценку микрофлоры влагалища осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В исследуемых образцах методом ПЦР определяли следующие показатели: контроль взятия материала (КВМ), общая бактериальная масса (ОБМ), абсолютные значения микроорганизмов с последующим расчетом относительных показателей. Абсолютные значения показателей ОБМ, КВМ и диагностируемых микроорганизмов в результатах ПЦР представлены в виде десятичного логарифма (lg), который рассчитан по номеру порогового цикла и ориентировочно соответствуют количеству искомой ДНК, выраженной в геном-эквивалентах в образце (ГЭ/обр.). Для более объективного анализа рассчитываются относительные количественные показатели микробиоты, отражающие количество конкретных микроорганизмов по отношению к общей бактериальной массе. Относительные показатели представлены в виде разницы десятичных логарифмов соответствующей группы микроорганизмов и общей бактериальной массы. Содержание микроорганизмов в значениях менее –2 расценивалось как доля этих бактерий в ОБМ менее 1%. Величины от –2 до –1, от –1 до –0,4, от –0,4 и выше указывали на долю микроорганизмов в ОБМ 1–10%, 10–40% и более 40% соответственно.

При оценке результатов исследования все женщины делились на две группы — основную, в которой встречалась акушерско-

гинекологическая патология (гестоз, угроза прерывания беременности, анемия) и сравнения, в которой у женщин данной патологии не отмечалось. Так, гестоз первой половины беременности встречался у 32,4% женщин, второй половины — у 10,8%. Угроза прерывания беременности на различных сроках отмечалась у 37,8% беременных. Анемию в первой половине беременности имели 8% женщин, во второй- 43%.

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере с использованием лицензионных компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics 23. При анализе распределений количественных данных определяли среднее значение и доверительный интервал. Для расчета достоверности различий малых выборок использовался непараметрический критерий Манна — Уитни. Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У обследованных беременных женщин в вагинальном секрете были идентифицированы различные микроорганизмы, основные из которых представлены анаэробной микрофлорой (табл. 1).

При изучении характера вагинальной микробиоты у беременных женщин в зависимости от наличия или отсутствия гестоза было установлено, что у женщин с гестозом первой

Таблица 1

Состав вагинальной микрофлоры у обследованных беременных женщин

Выявляемые микроорганизмы, идентифицированные методом ПЦР в исследовании				
Нормофлора	Аэробные микроорганизмы	Анаэробные микроорганизмы	Микоплазмы	Грибы
Lactobacillus spp.	Сем. Enterobacteriaceae	Gardnerella vaginalis/ Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.	Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium	Candida spp
	Streptococcus spp.	Eubacterium spp.	Ureaplasma (urealyticum + parvum)	
	Staphylococcus spp	Sneathia spp./Leptotrichia spp./ Fusobacterium spp.		
		Megasphaera spp./Veillonella spp./ Dialister spp.		
		Lachnobacterium spp./Clostridium spp.		
		Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.		
		Peptostreptococcus spp.		
		Atopobium vaginae		

половины беременности отмечалось повышение количества *Gardnerella vaginalis* и *Eubacterium spp.* при снижении *Lactobacillus*

spp., но достоверных различий в количестве данных микроорганизмов получено не было (рис. 1).

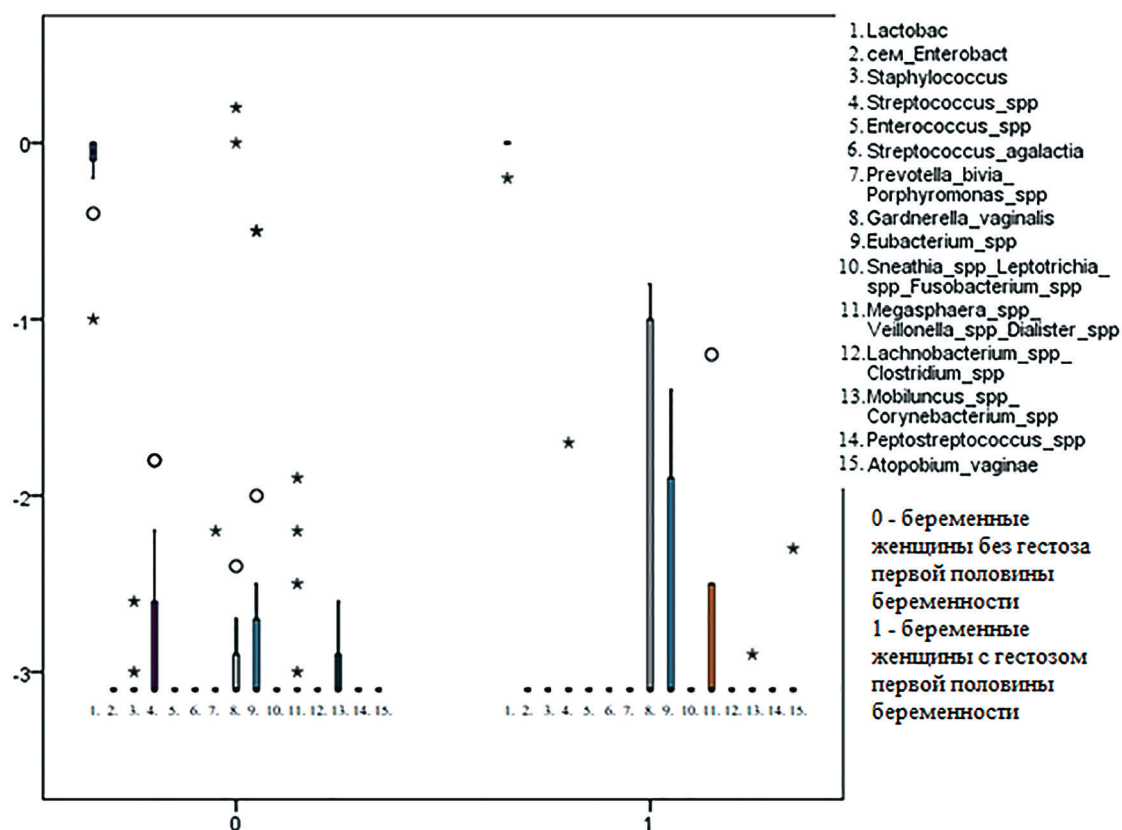


Рис. 1. Микробиота влагалища беременных женщин с наличием и отсутствием гестоза первой половины беременности

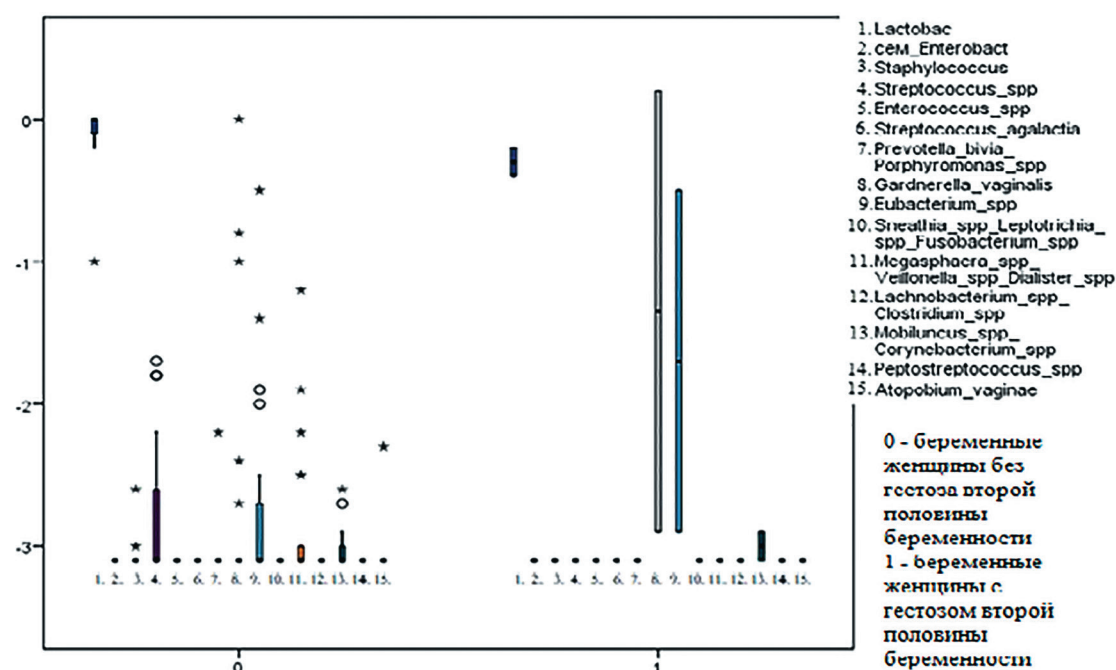


Рис. 2. Микробиота влагалища беременных женщин с наличием и отсутствием гестоза второй половины беременности

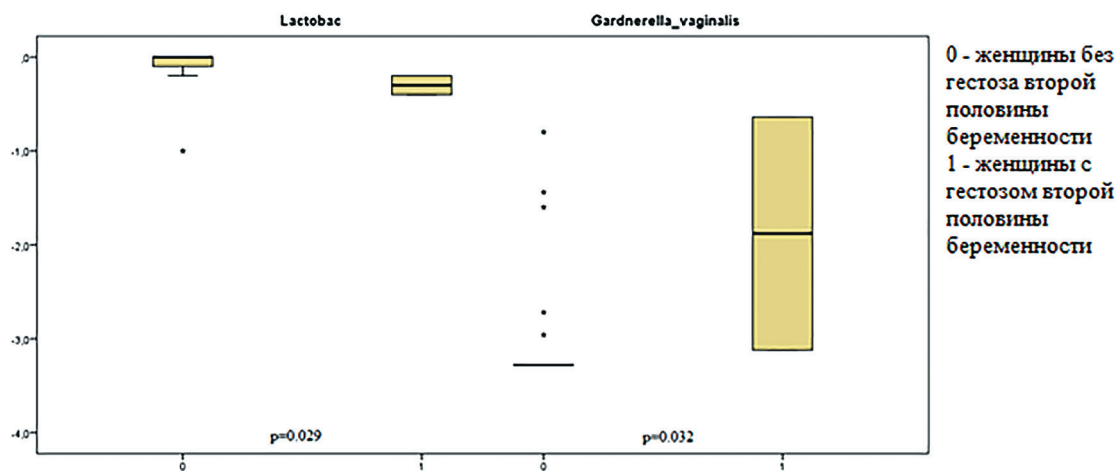


Рис. 3. Уровень *Lactobacillus* spp. и *Gardnerella vaginalis* у беременных женщин с наличием и отсутствием гестоза второй половины беременности

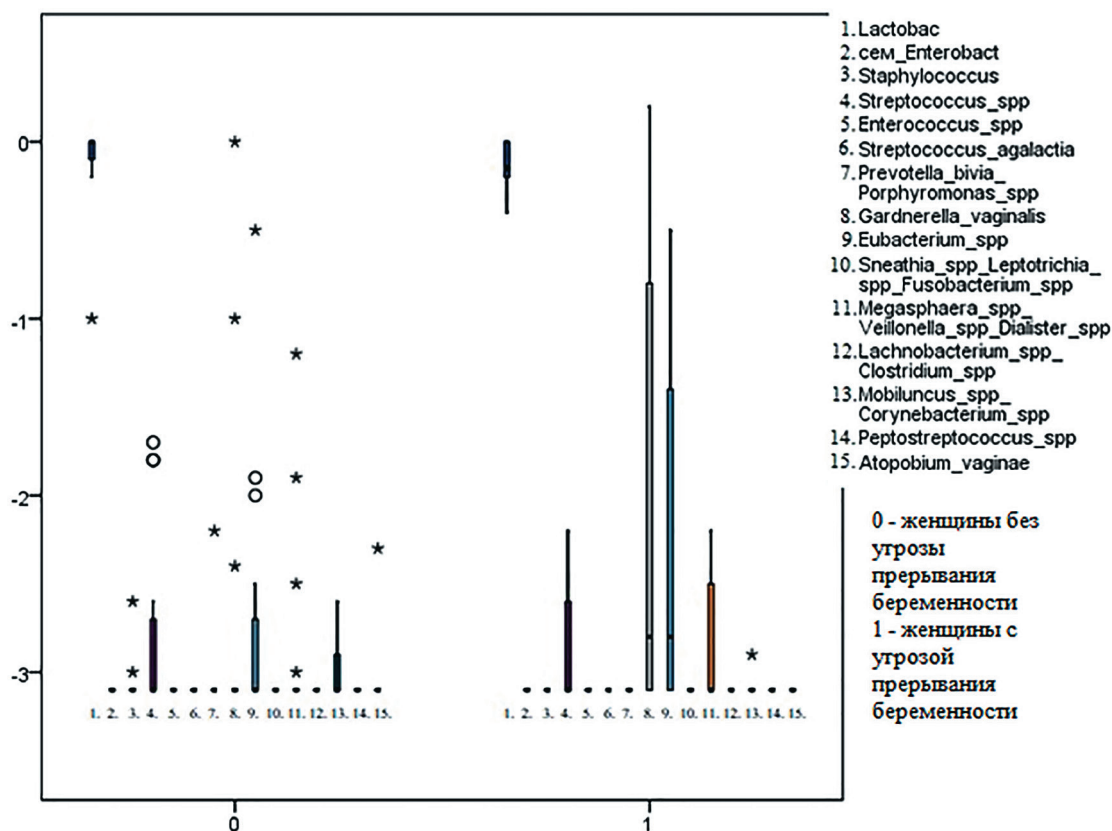


Рис. 4. Микробиота влагалища беременных женщин с наличием и отсутствием угрозы прерывания беременности

При анализе состава микробиоты влагалища и наличия гестоза второй половины беременности было установлено достоверное повышение количества *Gardnerella vaginalis* ($p=0,032$) и снижение *Lactobacillus* spp. (статистически значимыми оказались различия в уровне *Lactobacillus* spp. ($p=0,29$)): у беременных без гестоза во второй половине беремен-

ности: $-0,09$ ($-0,009$; $-0,190$) lg ГЭ/об., по сравнению с беременными, у которых развился гестоз: $-0,3$ ($-0,97$; $-1,57$) lg ГЭ/об.). При этом, отмечалось также повышение *Eubacterium* spp., однако, достоверной разницы в показателях получено не было (рис. 2, рис. 3).

При анализе состава микробиоты влагалища и наличия угрозы прерывания на различ-

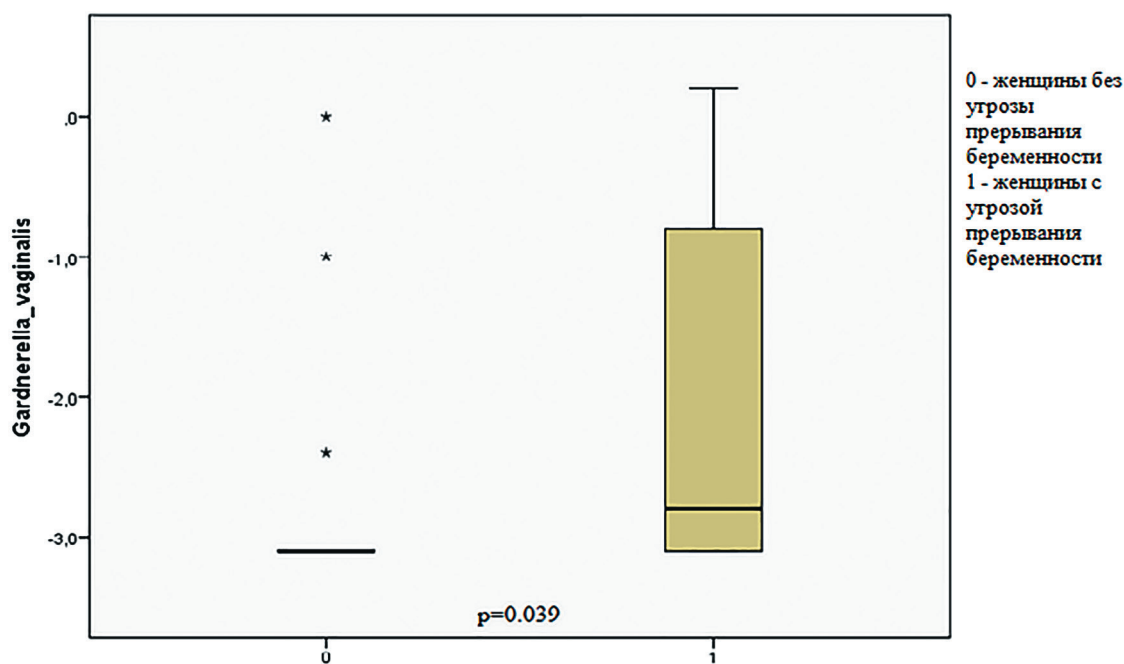


Рис. 5. Уровень *Gardnerella vaginalis* у беременных женщин с наличием и отсутствием угрозы прерывания беременности

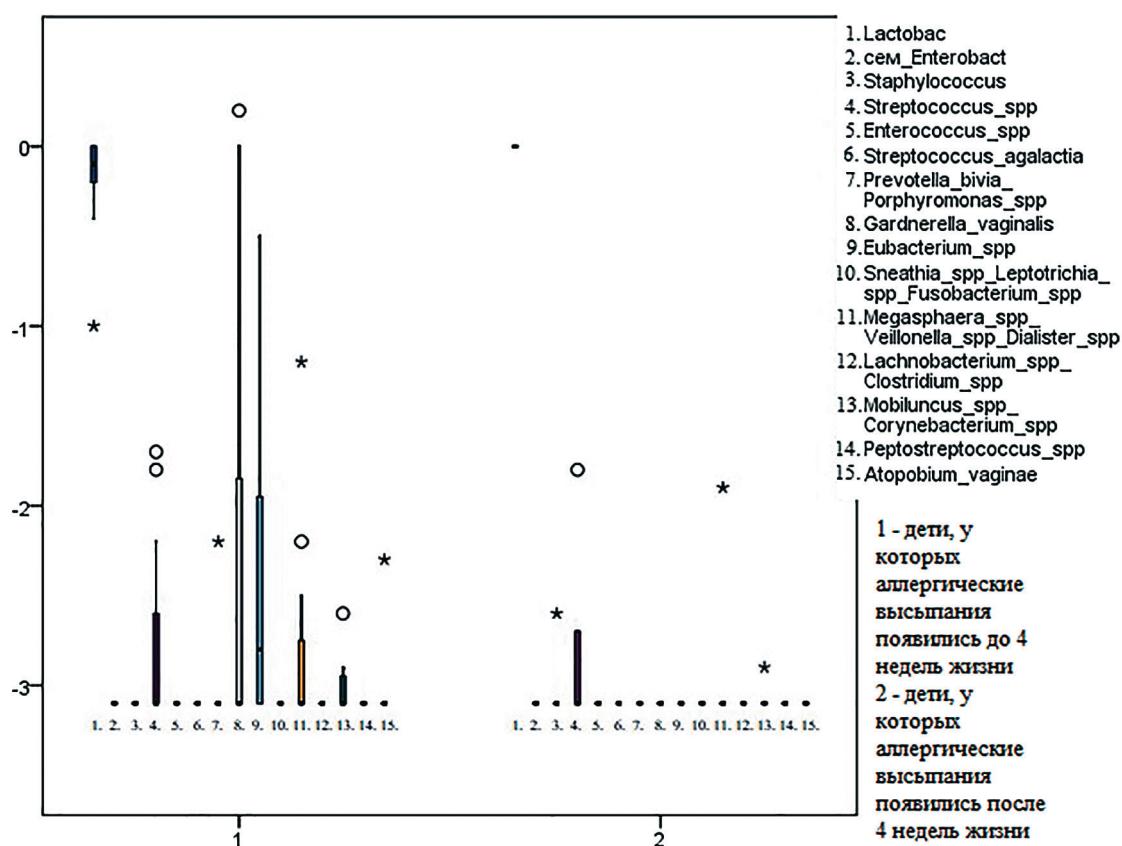


Рис. 6. Микробиота влагалища беременных женщин и возраст появления аллергических высыпаний у детей

ных сроках беременности выявлены достоверные различия в уровне *Gardnerella vaginalis* ($p=0,039$) (рис. 4 и 5).

Анемия во время беременности не выявила достоверных различий в составе микробиоты влагалища у обследованных женщин.

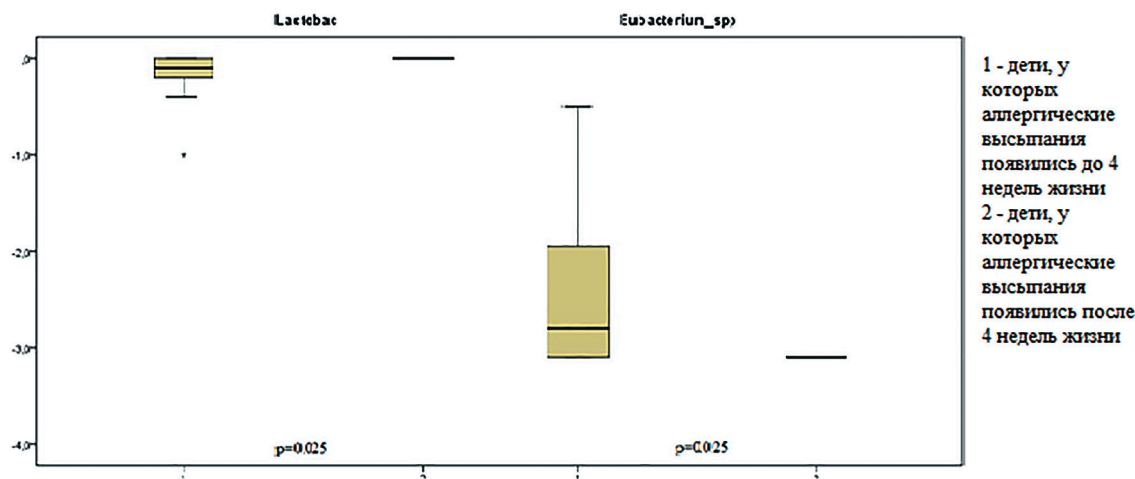


Рис. 7. Уровень *Lactobacillus spp.* и *Eubacterium spp.* у беременных женщин и возраст первых аллергических высыпаний у детей

При анализе состава микробиоты влагалища и возраста первых кожных проявлений аллергии у ребенка было установлено, что матери детей, у которых кожные проявления аллергии дебютировали в первые 4 недели жизни, в составе микрофлоры влагалища имели сниженное количество *Lactobacillus spp.* ($p=0,025$) и повышенное количество анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp., Eubacterium spp. и Megasphaera spp./Veillonella spp./ Dialister spp.*), но достоверные различия получены лишь для *Eubacterium spp.* ($p=0,025$) (рис. 6 и рис. 7).

Таким образом, проведенные исследования позволяют сказать, что:

- у беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой, идентифицированная влагалищная микробиота представлена нормофлорой (*Lactobacillus species*), а также большим разнообразием в основном анаэробных микроорганизмов;
- наибольшее влияние на характер влагалищной микробиоты оказывали: угроза прерывания беременности на различных сроках, а также гестоз 2 половины беременности;
- наиболее чувствительной к изменению характера течения беременности оказалась нормофлора (*Lactobacillus species*) и анаэробный представитель вагинальной микрофлоры (*Gardnerella vaginalis*);
- при наличии у беременной женщины угрозы прерывания или гестоза второй половины беременности у обследованных отмечалось снижение содержания *Lactobacillus species* и повышение *Gardnerella vaginalis*;
- у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой при ранней манифестации

кожных симптомов аллергии (до 4-х недель) отмечалось снижение *Lactobacillus spp.* и повышение *Eubacterium spp.*;

- у беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой, наличие угрозы прерывания и гестоза второй половины беременности может рассматриваться как эпигенетические факторы, которые, изменяя микробиоту влагалища, могут тем самым отрицательно влиять на вертикальное становление микробиома ребенка и способствовать ранней манифестации кожных проявлений аллергии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015; 15(3): 237–42. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000159.
2. Косенкова Т.В., Панасенкова Е.В., Богданова Н.М., Бойцова Е.А. Влияние экологии окружающей среды на состояние системы иммунитета у детей, больных БА. Материалы конференции «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи». Нижний Новгород; 2016: 122–132.
3. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(4): 331–41. DOI: 10.138/nri1057.
4. Agostoni C., Braegger C., Decsi T., Kolacek S., Koletzko B., Mihatsch W., et al. Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(6): 662–9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182169253.
5. Pandey P.K., Verma P., Kumar H., Bavdekar A., Patole M.S., Shouche Y.S. Comparative analysis of fecal

- microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp. prevalence in vaginally born infants. *J Biosci.* 2012; 37(6): 989–98.
6. Guttmacher A.E., Maddox Y.T., Spong C.Y. The Human Placenta Project: placental structure, development, and function in real time. *Placenta.* 2014;35(5): 303–4. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.02.012.
 7. Stout M.J., Conlon B., Landeau M., Lee I., Bower C., Zhao Q., et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208(3): 226.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.01.018.
 8. Dogra S., Sakwinska O., Soh S.E., Ngom-Bru C., Brück W.M., Berger B., et al. Rate of establishing the gut microbiota in infancy has consequences for future health. *Gut Microbes.* 2015; 6(5): 321–5. DOI: 10.1080/19490976.2015.1078051.
 9. Jost T., Lacroix C., Braegger C.P., Chassard C. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS One.* 2012; 7(8): e44595. DOI: 10.1371/journal.pone.0044595.
 10. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG.* 2009; 116(10): 1315–1324.
 11. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Бактериальный вагиноз. М.: Бином; 2008.
 12. Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских половых органов и препараты для ее коррекции. М.: Актеон; 2011.
 13. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА; 2012.
 14. Подгорная А.В., Махмутахмедов А.Ш. Влияние беременности на биоценоз влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017; 11(3): 43–49.
 15. Ворошилина Е.С. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? *Акушерство и гинекология.* 2011; 1: 58.
 16. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome.* 2014; 2(18): 267–274.
 17. Dingens A.S., Fairfortune T.S., Reed S., Mitchell C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 278.
 18. Бондаренко К.Р., Озолина Л.А. и др. Особенности влагалищной микробиоты в период гестации. М.: Вестник РГМУ; 2014(4): 127–132.
 19. Clin Immunol. 2015; 15 (3): 237–42. DOI: 10.1097 / ACI.0000000000000159.
 20. Kosenkova T.V., Panasenkova Ye.V., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A. Vliyaniye ekologii okruzhayushchey sredy na sostoyaniye sistemy immuniteta u detey, bol'nykh BA. [The influence of environmental ecology on the state of the immune system in children with BA]. *Materialy konferentsii «Aktual'nyye voprosy sovershenstvovaniya meditsinskoy pomoshchi».* Nizhniy Novgorod; 2016: 122–132. (in Russian).
 21. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(4): 331–41. DOI: 10.1038/nri1057.
 22. Agostoni C., Braegger C., Decsi T., Kolacek S., Koletzko B., Mihatsch W., et al. Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(6): 662–9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182169253.
 23. Pandey P.K., Verma P., Kumar H., Bavdekar A., Patole M.S., Shouche Y.S. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp. prevalence in vaginally born infants. *J Biosci.* 2012; 37(6): 989–98.
 24. Guttmacher A.E., Maddox Y.T., Spong C.Y. The Human Placenta Project: placental structure, development, and function in real time. *Placenta.* 2014; 35(5): 303–4. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.02.012.
 25. Stout M.J., Conlon B., Landeau M., Lee I., Bower C., Zhao Q., et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208(3): 226.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.01.018.
 26. Dogra S., Sakwinska O., Soh S.E., Ngom-Bru C., Brück W.M., Berger B., et al. Rate of establishing the gut microbiota in infancy has consequences for future health. *Gut Microbes.* 2015; 6(5): 321–5. DOI: 10.1080/19490976.2015.1078051.
 27. Jost T., Lacroix C., Braegger C.P., Chassard C. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS One.* 2012; 7(8): e44595. DOI: 10.1371/journal.pone.0044595.
 28. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG.* 2009; 116(10): 1315–1324.
 29. Dmitriyev G.A., Glazko I.I. Bakterial'nyy vaginoz. M.: Binom; 2008. (In Russian)
 30. Kocherovets V.I., Bunyatyan N.D. Normal'naya mikroflora zhenskikh polovykh organov i preparaty dlya yeye korrektsii. M.: Akteon; 2011 (In Russian).
 31. Kira Ye.F. Bakterial'nyy vaginoz. M.: MIA; 2012. (In Russian).

REFERENCES

1. Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy*

14. Podgornaya A.V., Makhmutkhodzhayev A.SH. Vliyaniye beremennosti na biotsenoz vlagalishcha. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya. 2017; 11(3): 43–49. (In Russian).
15. Voroshilina Ye.S. Biotsenoz vlagalishcha s točki zreniya kolichestvennoy polimeraznoy tsepnoy reaktsii: chto yest' norma? Akusherstvo i ginekologiya. 2011; 1: 58. (In Russian).
16. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. Microbiome. 2014; 2(18): 267–274. (In Russian).
17. Dingens A.S., Fairfortune T.S., Reed S., Mitchell C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study. [Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study]. BMC Pregnancy Childbirth. 2016; 16(1): 278. (In Russian).
18. Bondarenko K.R., Ozolinya L.A. i dr. Osobennosti vlagalishchnoy mikroekosistemy v period gestatsii. M.: Vestnik RGMU; 2014(4): 127–132. (In Russian).