

Значение Микробиоты В Патогенезе Осложнений Беременности

Л. Р. Агабабян¹, Хуррамова Ф. Б.², Раупова Ф³, Раджабова С.⁴

Аннотация: Микробиота человека играет важную роль в поддержании здоровья, включая период беременности, когда изменения в составе микробиоты могут влиять на течение беременности и развитие осложнений. Исследования показывают, что дисбаланс микробиоты, включая микробиоту влагалища и кишечника, связан с такими заболеваниями, как преэклампсия, диабет беременности, инфекции мочевых путей, преждевременные роды и другие акушерские патологии. Влияние микробиоты на иммунную, метаболическую и воспалительную регуляцию может существенно изменить здоровье матери и плода. Применение пробиотиков, диетотерапия и антибиотики являются основными методами коррекции нарушений микробиоты у беременных женщин. Поддержание здорового состава микробиоты через питание и пробиотики помогает предотвратить инфекционные и воспалительные осложнения, что способствует нормальному течению беременности.

Ключевые слова: Микробиота, беременность, преэклампсия, диабет беременности, инфекции мочевых путей, пробиотики, диетотерапия, дисбиоз, воспаление, иммунный ответ.

Introduction

Микробиота человека представляет собой комплекс микроорганизмов, живущих в симбиозе с хозяином, поддерживающих гомеостаз в организме. В контексте беременности важнейшими являются изменения, происходящие в микробиоте влагалища и кишечника. Исследования показали, что в период беременности происходят изменения в составе микробиоты, что связано с гормональными и иммунными сдвигами. Например, в первом триместре наблюдается увеличение числа лактобацилл во влагалище, что способствует защите от инфекций, таких как бактериальный вагиноз и кандидоз [8]. Изменения в составе кишечной микробиоты могут влиять на воспалительные реакции и обмен веществ, что, в свою очередь, может оказывать влияние на течение беременности и развитие осложнений [12].

В последние годы значительно возрос интерес к изучению роли микробиоты в развитии различных заболеваний и состояний, включая осложнения беременности. Микробиота, как совокупность микроорганизмов, обитающих в различных системах организма человека (в том числе в кишечнике, влагалище, дыхательных путях), оказывает влияние на иммунную, метаболическую и воспалительную регуляцию, что имеет ключевое значение в течение беременности. Влияние микробиоты на здоровье матери и плода стало предметом многочисленных исследований, что позволило выявить связь между ее состоянием и развитием таких осложнений, как преэклампсия, диабет беременности, преждевременные роды, инфекции и другие.

Method

Микробиота и иммунный ответ при беременности. Иммунная система женщины претерпевает значительные изменения в течение беременности, чтобы адаптироваться к присутствию плода и предотвратить его отторжение. Однако эти изменения также могут увеличить восприимчивость к инфекциям и воспалительным процессам. Согласно исследованиям, микробиота оказывает существенное влияние на функционирование иммунной



системы, регулируя как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ. Дисбаланс микробиоты, или дисбиоз, может привести к хроническому воспалению и нарушению нормальной иммунной регуляции, что увеличивает риск развития таких заболеваний, как преэклампсия.

Некоторые исследования показывают, что снижение разнообразия микробиоты, особенно в кишечнике, может привести к активации воспалительных каскадов, что способствует развитию преэклампсии. Патогенетическая роль микробиоты заключается в активации иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты и макрофаги, которые, в свою очередь, способствуют воспалению и могут повлиять на развитие гипертензии и повреждения сосудистого эндотелия (Bäckhed et al., 2015).

Ряд исследований продемонстрировал, что разнообразие кишечной микробиоты имеет прямую связь с функциями иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты и макрофаги. Нарушение этого баланса может приводить к хроническому воспалению, что, в свою очередь, способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, таких как преэклампсия (Bäckhed et al., 2015). Микробиом беременной женщины изменяется в ответ на гормональные, иммунные и метаболические изменения, происходящие в организме. Исследования показывают, что микробиота влагалища играет ключевую роль в поддержании нормальной микробной экосистемы, что, в свою очередь, помогает предотвратить инфекционные осложнения, такие как бактериальный вагиноз и кандидоз. Также кишечный микробиом оказывает влияние на воспалительные процессы, иммунную реактивность и обмен веществ, что может оказывать воздействие на течение беременности.

На сегодняшний день накоплены данные, указывающие на связь нарушений микробиоты с рядом акушерских патологий.

Result and Discussion

Согласно результатам исследований, наличие дисбиоза влагалища, характеризующегося снижением числа лактобацилл и преобладанием анаэробных бактерий, может быть связано с увеличением риска преждевременных родов. Одним из основных факторов является нарушение барьерной функции микробиоты, что способствует активации воспалительных процессов и инфекциям [8;12]. Нарушение микробиоты влагалища может увеличить предрасположенность к инфекциям мочевыводящих путей, таким как цистит, что особенно актуально для женщин, находящихся в положении [2;16]. Нарушения в составе кишечной микробиоты могут быть связаны с развитием преэклампсии через влияние на иммунный ответ и воспалительные механизмы. Снижение разнообразия микробиоты и дисбаланс между грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами может способствовать хроническому воспалению и активации системного воспаления, что связано с развитием преэклампсии [10]. Некоторые исследования указывают на важность кишечной микробиоты в патогенезе гестационного диабета. Снижение количества бифидобактерий и повышение численности Firmicutes, а также другие изменения в кишечном микробиоме могут быть связаны с инсулинорезистентностью и метаболическими нарушениями в период беременности [12;14].

Коррекция нарушений микробиоты у беременных женщин в основном осуществляется с использованием пробиотиков, диетотерапии и, в некоторых случаях, антибиотиков.

Пробиотики. Применение пробиотиков во время беременности оказалось эффективным в восстановлении баланса микробиоты влагалища и кишечника. Пробиотики, содержащие лактобактерии и бифидобактерии, оказывают положительное воздействие на восстановление нормального состава микробиоты, подавление патогенных микроорганизмов и улучшение иммунной функции. Некоторые исследования подтверждают, что пробиотики могут снижать частоту инфекций мочеполовых путей и бактериального вагиноза у беременных [9; 13].

Питание играет важную роль в регулировании микробиоты. Продукты, богатые клетчаткой, пробиотическими культурами (например, кефир и йогурт), а также уменьшение потребления



сахара и жиров способствуют восстановлению здоровой микробиоты кишечника и вагинальной микрофлоры [2;5]. Диетотерапия, ориентированная на баланс микробиоты, является важной составляющей в профилактике осложнений беременности.

В случае инфекций, требующих антибиотикотерапии, важно минимизировать длительность и частоту применения антибиотиков, чтобы предотвратить ухудшение состояния микробиоты. Тем не менее, при возникновении тяжелых инфекций антибиотики играют важную роль, особенно при лечении инфекций мочевыводящих путей или бактериального вагиноза, которые могут привести к осложнениям беременности [6;17].

Трансплантация фекальной микробиоты (ФМТ) является новаторским методом, который используется для восстановления микробиоты кишечника в случае тяжелых дисбактериозов, не поддающихся стандартному лечению. Однако применение этого метода в акушерской практике требует дальнейших исследований и оценок безопасности для беременных женщин [15;16].

«Конец XX – начало XXI в. отличаются созданием многих средств для дотации лактобактерий организму человека, прежде всего женского. Если вспомнить начало этой работы от назначения препаратов, содержащих 100 000 лактобактерий, и сравнить с миллиардными количествами колониеобразующих единиц, назначаемых на сегодняшний день, становятся очевидными перспективность и вариативность современных технологий в отношении модулирования как количества микроорганизмов и их комбинаций, так и путей их введения. Работа эта бесконечна...» [3; 4]. Учитывая растущее число выявляемых связей между микробиомом кишечника матери и исходами беременности для матери и ребенка, модуляция микробиома кишечника представляет собой интересное направление для разработки методов профилактики заболеваний. Эти данные привели к росту числа пред- и пробиотических вмешательств, направленных на профилактику различных осложнений беременности и оптимизацию состояния здоровья младенцев, при этом пробиотики в настоящее время являются наиболее хорошо изученными. В связи с большой неоднородностью исследований с точки зрения используемых пробиотиков, продолжительности применения и изучаемых осложнений, существует необходимость в систематической оценке влияния пробиотических добавок, используемых отдельно или в сочетании с фармакологическими и нефармакологическими препаратами, на профилактику осложнений беременности. Систематический обзор, проведенный Кохрейном в 2021 году, призвал к осторожности при использовании пробиотиков во время беременности. В свой анализ они включили шесть исследований, в которых приняли участие в общей сложности 1440 человек, и пришли к выводу, что неясно, оказывают ли пробиотики какое-либо влияние на риск развития ГСД [3;6]. Кроме того, было обнаружено, что пробиотики повышают риск развития ПЭ и не влияют на увеличение веса матери во время беременности. Кроме того, Jarde et al. провели систематический обзор 19 исследований (n = 4098) и не обнаружили однозначной связи между приемом пробиотических добавок и улучшением клинических исходов у женщин и их младенцев [11;15]. Важно отметить, что польза пробиотических добавок для микробиома кишечника небеременных здоровых взрослых людей также широко обсуждается, несмотря на то, что было проведено большое число исследований [4;5;17].

Однако, имеются сведения об обосновании патогенетической коррекции дисбиоза влагалища и кишечника беременных женщин посредством применения пробиотиков на основании изучения роли микрофлоры кишечного и вагинального биотопов в развитии преждевременных родов, гестационного диабета, преэклампсии. В обзоре К.Р.Бондаренко и соавт. содержится информация о безопасности и эффективности перорального использования пробиотика, включающего штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14, в различные сроки гестационного периода. [1]. Ю.Э.Доброхотова и соавт. указывают, что вагинальная микробиота представляет собой первую линию защиты от патогенных микроорганизмов репродуктивного тракта. Изменения в составе нормального вагинального микробиома могут нарушать гомеостаз влагалищной среды, снижая защитные возможности организма и тем самым повышая восприимчивость женщины к инфекциям нижнего отдела репродуктивного



тракта. Кроме того, вагинальная микробиота играет важную роль во время беременности и родов, формируя микробиом новорожденного ребенка. Несмотря на важность изучения закономерностей доминирования различных видов лактобактерий в вагинальном биотопе, в настоящее время мало данных об их протективной функции в отношении женского репродуктивного тракта, что остается предметом изучения. Этот пробел в знаниях представляет собой проблему для разработки эффективных и применимых на практике методов лечения с помощью пробиотических препаратов с последующей оценкой их эффективности для защиты и улучшения репродуктивного здоровья женской популяции [2; 10].

Следовательно, для определения того, могут ли пробиотики и пребиотики улучшить исходы беременности для матери или ребенка, необходимы дополнительные хорошо спланированные исследования.

Изменения микробиоты влагалища во время беременности также связаны со здоровьем матери и ребенка [7]. Использование пробиотиков, содержащих штамм *Lactobacillus casei rhamnosus*, в лечении пациенток с бактериальным вагинозом существенно улучшает результаты терапии и способствует активной нормализации микробиоценоза влагалища [2;8]

Многочисленные клинические исследования, проведенные на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, показали эффективность штаммов *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 как у беременных, так и у небеременных, продемонстрировав ряд преимуществ изучаемого средства в следующих ситуациях: период менструации, подростковый возраст, комбинация с местной терапией, в течение рабочего дня, при осложнениях беременности, связанных с кровянистыми выделениями из половых путей, и с целью восстановления нормального биоценоза как в кишечнике, так и во влагалище. [3; 6].

Перспективы и проблемы в области коррекции микробиоценоза в акушерстве, несмотря на достижения в изучении роли микробиоты в здоровье беременной женщины, ряд вопросов еще остается нерешенными. Это касается, прежде всего, оптимальных схем применения пробиотиков, дозировок и продолжительности терапии. Также необходимо учитывать влияние экологии, стрессов и других факторов, которые могут оказывать воздействие на микробиоту.

Таким образом, коррекция нарушений микробиоценоза в акушерской практике представляет собой важную стратегию в профилактике и лечении осложнений беременности. Однако для достижения более эффективных результатов необходимы дальнейшие исследования и клинические испытания.

Заключение

Результаты исследования подтверждают ключевую роль микробиоты в патогенезе осложнений беременности, таких как преэклампсия, гестационный диабет, инфекции мочевыводящих путей и преждевременные роды. Нарушение микробного баланса влагалища и кишечника может способствовать активации воспалительных процессов, нарушению иммунного ответа и изменению метаболической регуляции, что отрицательно сказывается на здоровье матери и плода. Применение пробиотиков, диетотерапии и, в отдельных случаях, антибиотиков продемонстрировало свою эффективность в восстановлении здорового состава микробиоты, снижении риска инфекционных осложнений и поддержании оптимального течения беременности. Данные выводы подчеркивают важность мониторинга микробиома и внедрения персонализированных подходов к его коррекции в акушерской практике. Однако остаются нерешенные вопросы, касающиеся оптимальных схем применения пробиотиков, дозировок и длительности терапии. Для более глубокого понимания механизмов взаимодействия микробиоты и беременности, а также для разработки эффективных стратегий ее коррекции, необходимы дальнейшие клинические исследования с участием более крупных когорт беременных женщин.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондаренко К. Р., Доброхотова Ю. Э., Новик М. Ю. Возможности профилактики поздних акушерских осложнений путем коррекции эндогенной микробиоты. Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3. – №. 23. – С. 6-14.
2. Доброхотова Ю. Э., Бондаренко К. Р., Шадрова П. А. Роль лактобактерий в восстановлении нормальной микробиоты влагалища. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – №. 2. – С. 126-133.
3. Радзинский В. Е., и др. Пероральные пробиотики: механизм двойного действия в коррекции дисбиозов. Что известно? Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – Т. 11. – №. 5. – С. 85-90.
4. Собель Дж. Д., и др. Микробные причины вагинита. Клинические микробиологические обзоры. 2017;30(3):577-603.
5. Кира Е. Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища. Акушерство и гинекология. – 2017. – №. 5. – С. 32-38.
6. Davidson S, Barrett H, Price S, Callaway L, Dekker Nitert M. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, 4:CD009951, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009951.pub3>.
7. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, Sun CL, Goltsman DSA, Wong RJ, Shaw G, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci* 2015, 112:11060-11065.
8. Domingues RM, Rodrigues JF, Santos J, et al. Microbiota dynamics and its impact on vaginal health during pregnancy: a comprehensive review. *Curr Opin Microbiol*. 2021;74:1-8.
9. Isolauri E, Salminen S, von Wright M, et al. Probiotics and Prebiotics: Basic Principles and Applications. Wiley-Blackwell; 2015.
10. Jang Y, Kim M, Hong S, et al. Probiotics and their effect on preventing and treating infections during pregnancy: A systematic review. *J Korean Med Sci*. 2020;35(1):e72.
11. Jarde A, Lewis-Mikhael A-M, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J, McDonald SD. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):14.
12. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):715-725.
13. Mendling W, Ziklo N, Smith C, et al. Vaginal microbiota and the risk of preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;246:65-69.
14. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol*. 2016;7:1031.
15. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2018;145(3):573-583.
16. Zhang C, Yang L, Yao J, et al. Gut microbiome changes in pregnancy and the development of gestational diabetes. *Front Microbiol*. 2020;11:568.
17. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*. 2018;174(7):1388-1405.e21.

