

© С. В. Рищук, А. А. Малышева, 2014
УДК 618.15-008.87-07-085

С. В. Рищук
докт. мед. наук

А. А. Малышева

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

Эндогенная микробиота влагалища и ее нарушение. Диагностика и принципы коррекции

Представлены терминология и современные взгляды, касающиеся микробиоты влагалища. Дана характеристика эндогенных и экзогенных триггерных факторов, приводящих к нарушению вагинального микробиоценоза. Рассмотрены механизмы эндокринной и иммунной регуляции эндогенной микробиоты влагалища, а также взаимоотношения эндогенной микрофлоры и возбудителей экзогенных половых инфекций. Дана характеристика разновидностей дисбиоза влагалища, этапов развития эндогенной инфекции и её клинических проявлений. Представлены диагностические подходы и принципы коррекции дисбиоза с учётом выраженности эндогенной инфекции.

Ключевые слова: эндогенная микробиота влагалища, регуляция микробиоты, половая экзоинфекция, разновидности дисбиоза, принципы коррекции

Микробиота влагалища, как и других биотопов человека, является многообразной — от бактерий и простейших до хламидий 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 современный уровень науки и более чем столетний период исследований, наши представления о микробиоте человека по-прежнему остаются рамочными. Системные проблемы ее изучения наглядно представлены на модели исследования микробиоты кишечника. Так, из 1 200 известных обитателей кишечника человека только 12 % выявляется одновременно с помощью молекулярных и методов культуры клеток. 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 видов, обитающих в желудочно-кишечном тракте и других биотопах, может исчисляться тысячами. Однако молекулярно-биологические методы изучения микробиоты не должны вытес-

нить методы культуры клеток. Подробные фенотипические и молекулярно-генетические характеристики представителей микрофлоры человека необходимы для успешного поиска новых пробиотиков [1].

Микрофлора влагалища изменяется в течение всей жизни (препубертатный период, репродуктивные годы и постменопауза), в течение менструального цикла, а также ежедневно и ежесуточно. Способность комменсальных микроорганизмов предохранять регион от вторжения собственной микрофлоры из других полостей и микрофлоры полового партнера является уникальной. При этом окружение слизистой оболочки пребывает в постоянных изменениях, которые обусловлены гормонами, диетой, мочеиспусканием, дефекацией, менструацией, гигиеническими процедурами и инфекциями. Указанные обстоятельства существенно влияют на качество жизни женщины.

Вариабельность и полиморфность микрофлоры влагалища, или эндогенной микробиоты влагалища, дают право сомневаться в правомочности 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

Сергей Владимирович Рищук
e-mail: s.rishchuk@mail.ru

Таблица 1
Эндогенная микробиота вагины [6, 7]

Микроорганизм	Частота обнаружения*, %	Условная патогенность
Факультативные анаэробные бактерии		
<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	+
Облигатные анаэробные бактерии		
<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	+
Грибы рода <i>Candida</i>		
Грибы	13–16/15–20	+

* Вариация частоты встречаемости связана с вариациями данных разных авторов

микробиоте, или эндогенном микробиоценозе. Как частный случай, можно рассматривать урогенитальную эндогенную микрофлору, или урогенитальную эндогенную микробиоту, которая обитает на определенном участке и составляет определенный биотоп. Если быть точнее, то биотоп — это участок среды обитания эндогенной микрофлоры, характеризующийся однородными условиями существования. Эндогенная микрофлора данного конкретного биотопа составляет его микробиоценоз, или микробиоту. Поэтому каждому биотопу соответствует свой микробиоценоз, или микробиота. Частным случаем 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) [2, 3]. Облигатная флора является постоянной и претендует на название «нормальной». Ее взаимоотношение с макроорганизмом формируется на одной из разновидностей симбиоза — мутуализме (от лат. *mutuus* — взаимный), который предполагает извлечение из совместного существования макро- и микроорганизма взаимных выгод. При этом микроорганизм живет в определенном биотопе, не причиняя вреда макроорганизму (отсутствие факторов патогенности), и обеспечивает колонизационную резистентность в данном биотопе [4]. Колонизационная резистентность определяется как совокупность механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоре и предотвращающих заселение хозяина посторонними микроорганизмами, то есть реализуются ее микробицидные и фунгицидные свойства [5].

Эндогенная микробиота вагины представлена в табл. 1. Критериями, которые позволяют отнести микроорганизм к облигатной микрофлоре, являются следующие: встречаемость почти у 100 % популяции здоровых женщин и отсутствие факторов патогенности. Таким условиям удовлетворяют из факультативных анаэробных бактерий только *Lactobacillus spp.* У 30–60 % женщин они могут сочетаться с облигатными анаэробными лактобациллами, еще 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 простей-

Таблица 2

Основные эндогенные и экзогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища

ЭНДОГЕННЫЕ ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ
Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, беременности, после родов и абортов
Нарушение в системе общего и местного иммунитета
Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счет индукции лизогении в лактофлоре
Снижение удельного веса H_2O_2 -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)
Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой оболочки 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)
Пороки развития и анатомические деформации после разрывов при родах, хирургических вмешательствах и/или лучевой терапии
Инородные тела во влагалище и матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, маточные кольца, внутриматочные средства и др., спермициды
Воздействие разных химических и физических факторов (в том числе облучения)
Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание)
Инфицирование возбудителями половых инфекций (хламидиями, трихомонадами, нейссериями и др.)

шие (в том числе *Trichomonas vaginalis*), целесообразно отнести к факультативной части вагинальной микробиоты. Эта группа микроорганизмов встречается в определенной части популяции женщин и обладает условной патогенностью.

Облигатная микробиота обладает очень важным свойством — колонизационной резистентностью, механизмы которой следующие: 1) блокирование рецепторов адгезии для посторонних микроорганизмов; 2) конкуренция с последними за пищевые субстанции; 3) стимуляция подвижности эпителия слизистой оболочки и процесса его обновления на поверхности ворсинок; 4) продукция короткоцепочечных жирных кислот, пероксидов, бактериоцинов, лизоцима и других антимикробных субстанций; 5) детоксикация ксенобиотиков (в том числе микробного происхождения) за счет их адсорбции или биотрансформации; 6) индукция иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам; 7) продукция стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности; 8) косвенный (непрямой) антагонизм, или подавление персистентных характеристик аллохтонных микроорганизмов [2, 4].

Под влиянием эндогенных и экзогенных факторов происходит постоянное изменение микрофлоры влагалищного биотопа (табл. 2).

Микробиота влагалищного биотопа изменяется в зависимости от возраста (табл. 3). Существует ряд факторов женского организма, которые контролируют и корректируют состав вагинальной микрофлоры. Наиболее неблагоприятными периодами в плане снижения качества и количества облигатной бактериальной микрофлоры являются препубертатный и постменопаузальный. В эти периоды снижается количество гликогена, значение pH становится нейтральным и ухудшается рецепция лактофлоры к влагалищному эпителию, что, в свою очередь, приводит к преобладанию облигатных анаэробов. Вероятной причиной происходящего может быть изменение уровня эстрогенов.

Если говорить о причинах формирования дисбиотического процесса влагалища, то основными, на наш взгляд, могут быть следующие: 1) изменение pH влагалищного содержимого (причины как эндогенные, так и экзогенные); 2) индукция лизогении в лактофлоре, приводящая к уничтожению пула облигатной лактофлоры и, в результате этого, снижению колонизаци-

Таблица 3

Физиологическое состояние влагалища у здоровых женщин на протяжении жизни [2]

Показатель	Возрастной период			
	беременность, новорожденность	препубертатный	постпубертатный	постменопаузный
Уровень эстрогенов	+++ Высокий	+ Низкий	+++ Высокий	+ Низкий
Значение <i>pH</i>	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 ↓

онной резистентности; 3) нарушение в системе общего и местного иммунитета; не последнюю роль в этом случае может играть эндокринный статус и половые инфекции.

Механизм влияния изменения *pH* является наиболее показательным при формировании бактериального вагиноза — дисбиоза влагалища с преобладанием анаэробной составляющей факультативной микрофлоры (рис. 1). Доказано, что адгезия вагинальных штаммов лактобацилл на эпителиальных клетках зависит от их фибронектинсвязывающей способности. Причем взаимодействие микроорганизмов с фибронектином специфично, наиболее эффективно при низких значениях *pH* (4,0) и зависит от времени инкубации. Увеличение способности связывания фибронектина у вагинальных штаммов лактобацилл при низких значениях *pH* может играть роль в поддержании экологического баланса вагинального биотопа. Важно, что благодаря утилизации гликогена, лактобациллы сами поддерживают необходимый уровень *pH* [8].

Немаловажное значение при этом имеет уровень эстрогенов, определяющий количество

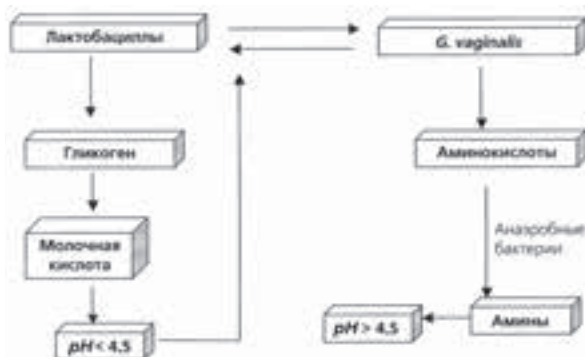


Рис. 1. Влияние увеличения *pH* вагинальной среды на микрофлору влагалища

гликогена и плотность рецепторов на эпителиальных клетках к лактофлоре. Сдвиг *pH* влагалищного содержимого в щелочную сторону (> 4,5), происходящий под воздействием разных экзогенных и эндогенных факторов, является неблагоприятным фактором для жизнедеятельности нормальной ацидофильной микрофлоры и приводит к размножению анаэробных бактерий. Вероятно, это происходит по причине снижения адгезивной способности лактобацилл из-за снижения аффинитета и количества их рецепторов на вагинальном эпителии [4]. Усиление ощелачивания вагинальной среды происходит дополнительно за счет метаболизма самих анаэробов под воздействием микробных декарбоксилаз и образования биогенных диаминов (кадаверина, путресцина и других продуктов). При этом создаются благоприятные условия для размножения некоторых представителей факультативной части микрофлоры — энтеробактерий, бактерий рода *Mycoplasma* и рода *Ureaplasma*.

Специфика метаболизма некоторых бактерий обуславливает характерные проявления данного дисбиотического процесса и появление ряда осложнений. Например, у бактероидов, фузобактерий, а также анаэробных стрептококков и гарднерелл была выявлена высокая способность к продукции фосфолипазы A_2 . Последняя, в свою очередь, активирует продукцию простагландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы. У беременных женщин бактериальные протеазы и липазы могут воздействовать на хориоамниотическую мембрану, приводя ее к разрыву. Нарушение целостности хориоамниотической оболочки в совокупности с увеличением концентраций простагландинов в амниотической жидкости инициируют прежде-

временные роды. Органические кислоты, продуцируемые грамотрицательными анаэробами, а также бактериями рода *Mobiluncus* (в частности, янтарная кислота), ингибируют функциональную активность полинуклеарных нейтрофилов, с чем связывают малое количество последних или их полное отсутствие в выделениях из влагалища при бактериальном вагинозе. *G. vaginalis* могут продуцировать токсические биопродукты, к которым относятся муколитические ферменты и гемолизин. Гемолизин является также лейкотоксическим фактором, вызывающим структурные и функциональные нарушения лейкоцитов в виде их разбухания и снижения направленного лейкотаксиса. Воздействуя на эритроциты, гемолизин также вызывает образование многочисленных пор в эритроцитарной мембране. Одним из факторов супрессии лейкоцитов является сукцинат — продукт метаболизма бактерий рода *Bacteroides*, также присутствующих в большом количестве в вагинальных образцах женщин с бактериальным вагинозом. Сукцинат ингибирует хемотаксическую способность лейкоцитов и их фагоцитарную способность.

Таким образом, функции лейкоцитов подавляются синергическим эффектом как гемолизина гарднереллы, так и сукцинатом бактероидов [2, 8, 9].

Совсем новым является объяснение снижения количества лактофлоры влагалища за счет индукции лизогении (рис. 2) [10].

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 [10, 11].

Влияние иммунного статуса, эндокринных факторов, а также некоторых экзогенных половых инфекций, и их сочетания на формирование дисбиоза влагалища было представлено в целой серии научных работ. Здоровье репродуктивного тракта женщины зависит от сложных механизмов регуляции и кооперации эпителия слизистой оболочки половых путей, местной микрофлоры, клеток



Рис. 2. Индукция лизогении в лактофлоре

иммунной системы и продуцируемых ими биологически активных веществ и гормональной регуляции. При этом важнейшая роль отводится эндокринным влияниям, которые являются, чаще всего, опосредованными — путем воздействия на систему иммунитета.

Стимулирующее и ингибирующее действие гормонов и вегетативных нервных стимулов на адаптивную иммунную систему (клеточная и гуморальная составляющая) представлено на рис. 3 [12].

Доказано, что влияние на иммунную систему женских половых путей оказывают стероидные гормоны. Так, группа антипротеаз, которая представлена секреторным ингибитором лейкоцитарных протеаз (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI) и элафином (elafin), а также уровень β -defensins зависимы от эстрогенов и прогестерона, эффект которых не однонаправленный в разные фазы менструального цикла [13, 14].

Подготавливая репродуктивный тракт к беременности, эстрогены и прогестерон перестра-



Рис. 3. Действие гормонов и вегетативных нервных стимулов на адаптивную иммунную систему [12]

ивают иммунную систему в маточных трубах, матке, цервикальном канале и влагалище. Эпителиальные клетки этих органов, подверженные гормональной регуляции, играют решающую роль в межклеточной коммуникации и секретируют *IgA* и *IgG* в просвет репродуктивного тракта. Эпителий матки и труб экспрессирует рецепторы *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 [14]. Резистентность влагалища к инфекции во многом определяется насыщенностью организма эстрогенами, которые стимулируют пролиферацию многослойного плоского эпителия и повышают продукцию гликогена в поверхностных клетках. Поэтому наиболее значимое угнетение резидентной флоры наблюдают при дисфункции яичников, менее существенное — при гиперпролактинемии и изменении уровня гормонов гипофиза [15].

Большой интерес представляют работы, выполненные на экспериментальных животных с удаленными яичниками. Показано значительное различие в микрофлоре между здоровыми крысами и крысами с овариэктомией. У последних микрофлора характеризовалась меньшей численностью бактерий, отсутствием анаэробов, меньшим количеством стрептококков и энтерококков. Однако *C. perfringens*, *Bacteroides*, *S. epidermidis* и *S. aureus* были обнаружены в больших количествах. Назначение только одного эстрадиола привело к восстановлению лактобациллярной флоры [16]. В опытах на обезьянах с гистерэктомией, получавших лечение эстрогенами, была показана невосприимчивость их к инфекции обезьяньего вируса иммунодефицита. В то же время, животные, которых лечили прогестероном, как и те, которых не лечили совсем (контрольная группа), оказались высоко восприимчивыми к заражению.

Гормональному влиянию подвержены не только местные иммунные факторы женских половых путей и облигатная эндогенная микрофлора, но и некоторые экзогенные патогены, например *Chlamydia trachomatis*. Доказано, что гормональный фон во время внедрения патогенов может иметь протективный эффект. При изучении экспрессии генов хламидии и типа включений в ткани (стадий развития) обнаружена зависимость проявления инфекции от

доминирования эстрогенов. Была изучена перестройка генов хламидии под влиянием эстрогенов и прогестерона. Оба гормона приводили к значительному сдвигу в экспрессии генов самих хламидий (25 % транскриптом). Эстрадиол оказывал регуляцию на 151 ген, включенный в липидный и нуклеотидный метаболизм. Важно то, что эстрадиол регулировал 6 генов хламидий (*omcB*, *trpB*, *cydA*, *cydB*, *pyk* и *yggV*), это предполагает стрессовый ответ — аналогичный, как при образовании их aberrантных форм. Авторы также наблюдали морфологические изменения, характерные для персистенции хламидий. Прогестерон регулировал энергетический метаболизм патогенов. Полученные данные помогают понять причину персистенции хламидий в тканях и неудачу антибиотикотерапии [17].

С другой стороны, экзогенная хламидийная инфекция проявлялась хроническим воспалительным процессом в придатках матки, который, в свою очередь, сопровождался нарушением яичникового ответа на гонадотропную стимуляцию и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла на фоне абсолютной и относительной гиперэстрогемии, а также возникла транзиторная гиперпролактинемия. Бесплодие у больных хламидиозом обусловлено не только локальными воспалительными изменениями придатков матки, но и дисфункцией гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-тиреоидной системы в сочетании с повышением содержания кортизола и тестостерона сыворотки крови.

Представленный материал является свидетельством достаточно сложного взаимоотношения эндокринной и иммунной систем как эндогенных факторов, изменяющих микробиоту влагалища вплоть до формирования дисбиотического процесса [18]. Возбудители половых инфекций, как разновидность экзогенных факторов, могут также влиять на влагалищный микробиоценоз, вероятнее всего, как непосредственно, так и опосредованно через выше указанные эндокринно-иммунные механизмы. На примере хламидийной инфекции показано непосредственное влияние гормонов и цитокинов на бактериальную клетку (в том числе на ее геном), приводящее к образованию aberrантных форм и персистенции [19].

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, уреаплазм в той же обсемененности и трихомонад в группе

женщин с бактериальным вагинозом [20–26]. Следует отметить, что при хламидийной инфекции на формирование вагиноза оказывает влияние наличие самого патогена во влагалище и/или эндоцервиксе (рис. 4) [20, 21].

Анализ встречаемости анаэробного дисбиоза при различных половых инфекциях показал (рис. 5), что в случае выявления в половых путях *M. hominis* диагностировали «классический» (безлейкоцитарный) его вариант — анаэробный дисбиоз без вагинита (то есть бактериальный вагиноз); в случае обнаружения уреоплазм, трихомонад и хламидий (в виде моно- или микстинфекции) анаэробный дисбиоз сочетался с ва-

гинитом (при этом было повышение количества лейкоцитов в мазке в диапазоне 10–30 в поле зрения) [9, 20, 21, 27, 28].

Что же мы все-таки вкладываем в понятие «дисбиоз», или «дисбактериоз», влагалища или другого биотопа? Это, прежде всего, крайний вариант нарушения соотношения облигатной и факультативной микрофлоры или вариант смешанной эндогенной или аутоинфекции. По Н. А. Гавришевой и Т. В. Антоновой [29], под дисбактериозом необходимо понимать стойкие количественные и качественные изменения в составе бактериальной микрофлоры, обусловленные нарушением микроэкологии биотопа в результа-

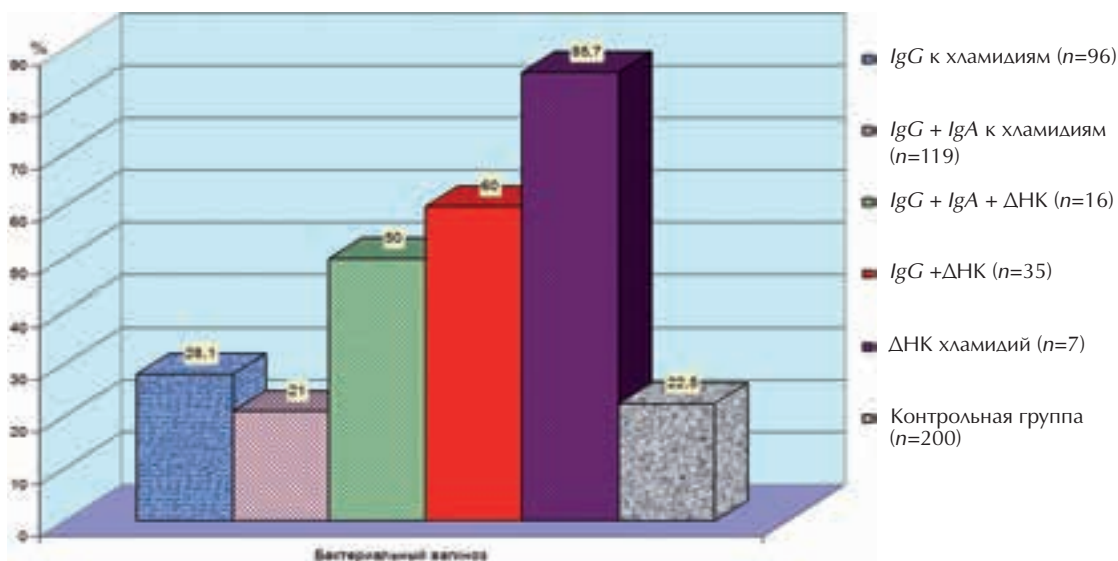


Рис. 4. Частота формирования бактериального вагиноза у больных с хламидийной инфекцией с разными вариантами положительных лабораторных тестов

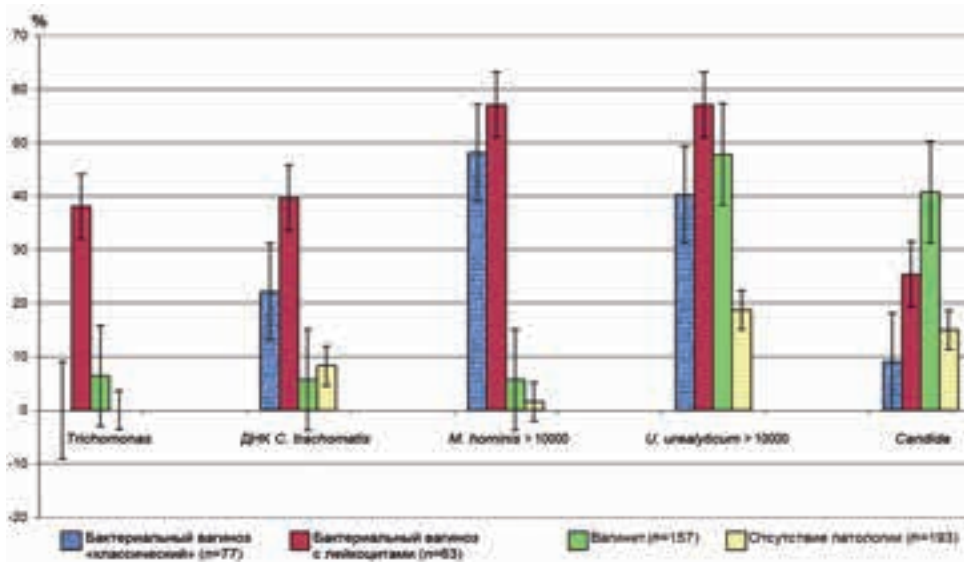


Рис. 5. Выявляемость некоторых патогенов у пациенток с дисбиозом без вагинита и с вагинитом

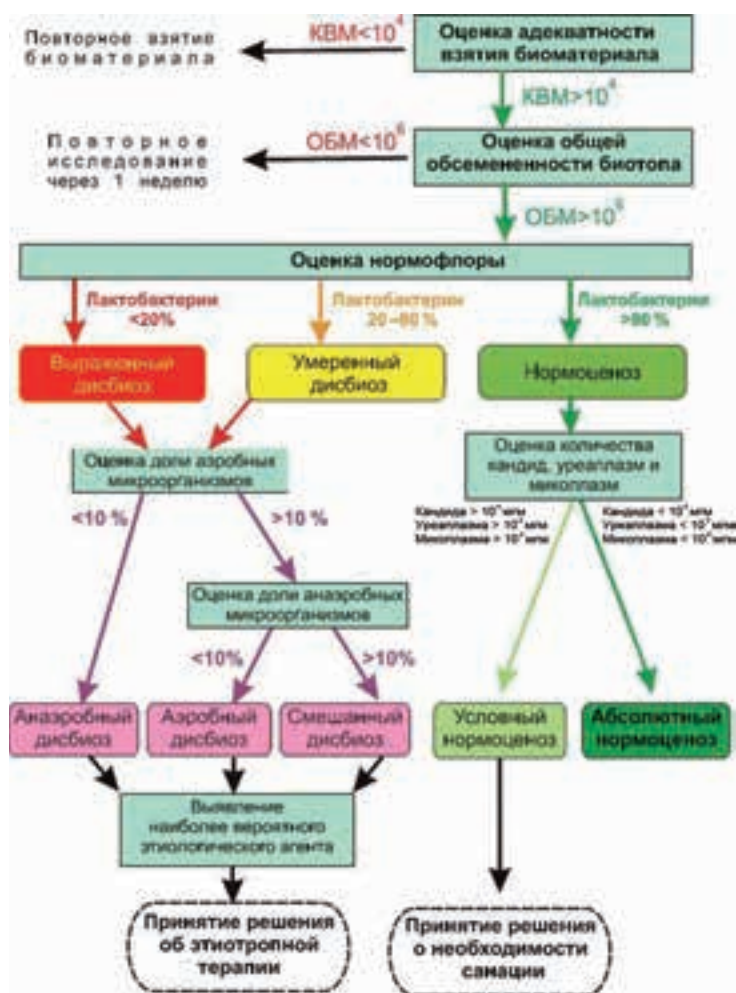


Рис. 6. Разновидности дисбиотического процесса во влагалище [30]

те дефекта механизмов адаптации, защитных и компенсаторных реакций. Большое значение в возникновении аутоинфекционных процессов принадлежит снижению резистентности организма — появление иммунодефицитов.

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

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

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

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

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

Во всех трех случаях доля облигатной бактериальной микрофлоры меньше 80 %, а количество грибов рода *Candida* в норме ($< 10^4$ КОЕ).

Отдельными разновидностями дисбиоза влагалища являются варианты, когда имеет место усиленное накопление грибов рода *Candida* ($> 10^4$ КОЕ) при нормальном количестве облигатной бактериальной микрофлоры, а также при снижении облигатной бактериальной микрофлоры и преобладании факультативной в выше представленных разновидностях.

Таким образом, можно говорить еще о нескольких вариантах дисбиоза:

- **грибковый дисбиоз** — когда имеет место преобладание грибов рода *Candida* на фоне достаточного количества облигатной бактериальной микрофлоры;
- **грибково-бактериальный дисбиоз** — когда преобладают грибы рода *Candida* на фоне уменьшения (< 80 %) облигатной бактериальной микрофлоры. Этот вариант имеет три разновидности:

а) **грибково-анаэробный дисбиоз** — накопление грибов рода *Candida* ($> 10^4$ КОЕ) и преобладание (> 20 %) факультативной анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной;

б) **грибково-аэробный дисбиоз** — накопление грибов рода *Candida* ($> 10^4$ КОЕ) и преобладание (> 20 %) факультативной аэробной бактериальной микрофлоры над облигатной;

в) **грибково-анаэробно-аэробный дисбиоз** — накопление грибов рода *Candida* ($> 10^4$ КОЕ) и преобладание (> 20 %) факультативной аэробной и анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной; причём имеет место преобладание в одинаковой степени обеих групп бактерий.

При анаэробном дисбактериозе, или дисбиозе (бактериальном вагинозе, БВ), из факультативной части эндогенной микрофлоры преобладает, в первую очередь, *G. vaginalis* — самый из-

вестный участник из состава полимикробной флоры БВ-ассоциированных микроорганизмов. Здесь могут присутствовать также *S. agalactiae*, *E. coli*, *Peptostreptococcus species*, *Bacteroides species*, *Prevotella species*, *Mobiluncus species*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *M. hominis*. Этот список недавно пополнился: *Atopobium vaginiae*, *Mycoplasma genitalium*, *Leptotrichia* и *Megasphaera species*, неидентифицированными видами *Clostridium*. Среди «новобранцев» все, кроме микоплазмы, — строгие анаэробы [1, 6]. Примерно в 84 % случаев бактериальный вагиноз сочетается с дисбактериозом кишечника [2]. В этом случае вагиноз, вероятнее всего, является проявлением системного дисбиотического процесса не только в мочеполовой системе при воздействии каких-либо экзогенных и эндогенных факторов, нарушающих эндогенную микрофлору в различных полостях макроорганизма. В этом случае при подтверждении преобладания анаэробов в его 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 полостях органов) можно рассматривать как начальный этап формирования эндогенной инфекции. Эндогенные бактериальные инфекции (ЭБИ) — это неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые комменсальной аутофлорой, которая при определенных условиях проявляет 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 [31].

Этапность формирования эндогенной бактериальной инфекции можно представить следующим образом (рис. 7). На начальном этапе под влиянием эндогенных или экзогенных триггерных факторов формируется дисбиотический процесс, сопровождающийся снижением количества облигатной микрофлоры, который может ограничиваться бактериемией и антигемией, связанными с чрезмерным (пороговым) накоплением факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной микрофлоры. При этом могут иметь место иммунопатологический и антиапоптозный эффекты, а также хромосомные



Рис. 7. Нарушение вагинальной микрофлоры у женщин и его последствия

абerrации, связанные с некоторыми представителями факультативной микрофлоры (в частности, с микоплазмами), приводящие к формированию аутоиммунных реакций, опухолевой трансформации и присоединению вторичной инфекции [32, 33].

На следующем этапе может присоединиться воспалительный процесс в органах мочеполовой системы (вариант местной негенерализованной эндогенной инфекции) с нарушением функции этих органов. При распространении патогенов за пределы мочеполовой системы и формировании воспалительных очагов в органах других систем можно говорить о генерализованной эндогенной инфекции. При этом может отсутствовать размножение бактерий в крови и иметь место транзиторная бактериемия и антигемия, а также отсутствовать другие клинико-лабораторные признаки сепсиса [34]. Однако при выраженном ослаблении иммунорезистентности может формироваться септицемия и септикопиемия со всеми их проявлениями и последствиями.

При инфицировании возбудителями ИППП и формировании при их участии дисбиотического процесса, возникновение и локализация воспалительных очагов в мочеполовой системе будут зависеть от разновидности возбудителя и его тропности к определенным тканям. При этом в возникновении воспалительных очагов и различных осложнений, кроме экзогенного патогена, могут участвовать представители «модифицированной» факультативной эндогенной микрофлоры. Характерные для той или иной экзогенной половой инфекции воспалительные очаги и осложнения представлены в табл. 4 [35].

Из осложнений в первую очередь обращает внимание нарушение фертильности в виде трубно-перитонеальной, эндокринной и маточной его форм. Трубно-перитонеальное бесплодие формируется за счет органического или функционального нарушения проходимости

Таблица 4

**Характерная патология органов мочеполовой системы
при репродуктивно значимых половых инфекциях у женщин [35]**

Патоген	Характерные воспалительные очаги в органах мочеполовой системы	Осложнения
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Уретрит, цистит, цервицит, эндометрит, сальпингит, проктит, периаппендицит, бартолинит, перигепатит, конъюнктивит, венерическая лимфогранулема	Бесплодие, эктопическая беременность, хронические абдоминальные боли, реактивный артрит, поражение гениталий и ЖКТ, осложнения при маточной беременности, 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 тубоовариальные процессы (микст-инфекция), пельвиоперитонит, поли- и моноартралгии, высыпания на коже и тендосиновит

маточных труб из-за воспалительного процесса; эндокринное бесплодие — за счет овуляторных нарушений и нарушений желтого тела, которые бывают при воспалительном процессе в яичниках; маточное бесплодие — за счет 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 разрыва плодного пузыря, преждевременных родов, послеродового эндометрита, хориоамнионита и плацентита, внутриутробного инфицирования плода (8–12 %) и внутриутробной гибели плода. Бывают от вышеуказанных микст-инфекций хронические абдоминальные боли, синдром Fitz–Hugh–Curtis,

реактивный артрит и неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения [35].

При хронизации экзогенной половой инфекции (примерно через 6 мес после инфицирования независимо от наличия или отсутствия терапии) такие патогены, как *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex* 1-го и 2-го типа, *Papillomavirus* и другие, наряду с *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma species* и грибами рода *Candida*, могут находиться в составе факультативной влагалищной условно-патогенной микробиоты вагинального биотопа со всеми особенностями их влияния на местный микробиоценоз. При этом чаще всего (особенно после лечения) хламидийная, герпетическая и папилломавирусная инфекции

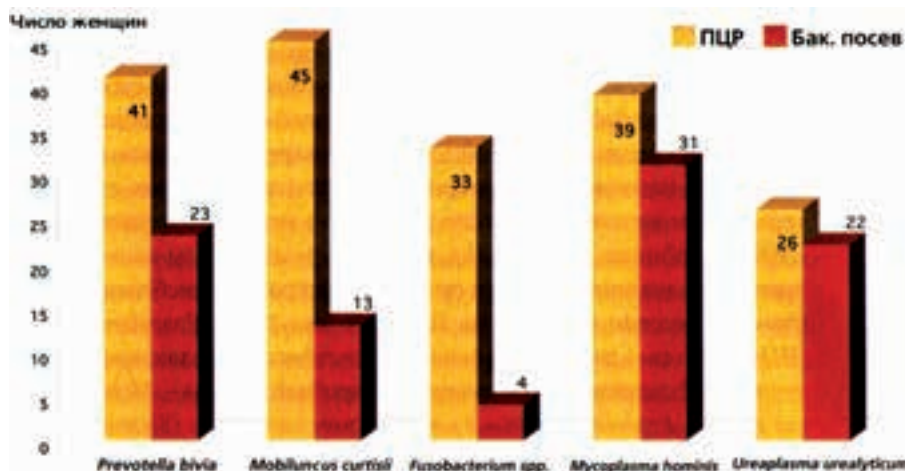


Рис. 8. Сравнительный анализ ПЦР и бактериологического исследования [8]

бывают в латентной форме, а трихомонадная, нейссерияльная и микоплазменная (*Mycoplasma genitalium*) — в виде носительства. При снижении иммунорезистентности всегда имеется потенциальная вероятность их активации. В этом случае они ведут себя как эндогенные инфекции со всем разнообразием их влияния на микрофлору влагалища. В пользу данного аргумента свидетельствует пожизненная персистенция (латенция, сочетающаяся с периодами манифестации) облигатных внутриклеточных паразитов (вирусов и хламидий) в макроорганизме при их постоянном или транзитном (заброс во влагалище из матки и маточных труб при менструациях) присутствии во влагалище в составе факультативной части вагинального биотопа.

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 факультативной ее составляющих возникает эндогенная инфекция со всем многообразием ее клинических проявлений.

Благодаря введению молекулярно-генетических методов, диагностика разновидностей дисбиоза влагалища не вызывает больших затруднений. Был проведен сравнительный анализ эффективности идентификации анаэробов с помощью ПЦР и традиционного бактериологического исследования (рис. 8) и доказана намного большая эффективность молекулярно-биологических методов.

На сегодня создана технология «Фемофлор-16», основанная на использовании ПЦР в режиме реального времени (PCR real-time). Эта технология позволяет дать самую полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта у женщины. Фемофлор позволяет проводить исследование труднокультивируемых анаэробных микроорганизмов и при этом обладает высокой чувствительностью (97 %) и специфичностью (97 %). Молекулярно-генетический метод ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор-16) одновременно идентифицирует до 25 трудно культивируемых микроорганизмов до вида и определяет их количественное содержание, поэтому он может быть использован как альтернативный бактериологическому методу в исследовании условно-патогенных микроорганизмов для ранней диагностики инфекционного процесса во влага-

лице. Основной областью (основные показания) применения данной медицинской технологии является оценка качественного и количественного состава микроорганизмов, составляющих микробиоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста, в том числе при беременности, а именно: 1) определение этиологической причины дисбиотического состояния (что делает возможным осуществление направленной этиотропной терапии); 2) определение степени выраженности дисбиотических нарушений (в результате чего становится возможной индивидуализация объема терапии); 3) оценка эффективности проводимой терапии и результатов лечения; 4) мониторинг восстановления нормальной микрофлоры влагалища [30].

Еще одной альтернативной методологией детекции состояния микроэкологии при различных дисбиотических процессах являются методы хромато-масс-спектрометрии (ХМС) и газожидкостной хроматографии (ГЖХ). По мнению разработчиков этой методологии [36–38], а также специалистов, применяемых ее для оценки состояния микрофлоры слизистой оболочки [39, 40], она весьма эффективна. С помощью этих методов, позволяющих одновременно идентифицировать практически неограниченное количество различных микроорганизмов, удалось количественно оценить состав нормальной микрофлоры женщины и установить соотношение анаэробных и аэробных бактерий во влагалищных выделениях. Однако до настоящего времени ХМС и ГЖХ применяют лишь для научных исследований и они не включены в перечень методов обследования пациентов с бактериальным вагинозом и другими дисбиотическими процессами.

Для исключения экзогенной половой инфекции (хламидийной, трихомонадной, нейссерияльной) Фемофлора недостаточно. Поэтому дополнительно целесообразно также использовать современные диагностические подходы [41, 42].

Коррекция эндогенной инфекции должна включать несколько этапов:

- 1) ликвидацию воспалительных очагов в органах мочеполовой и других системах и связанных с ними осложнений;

- 2) устранение дисбиотического процесса (с учетом его разновидности) — как источника бактериемии и антигенемии и первопричины воспалительных очагов;

- 3) выявление и ликвидацию всех триггерных факторов (в том числе экзогенной инфекции и эндокринопатий), которые могли привести к развитию дисбиоза в будущем.

При лечении воспалительных очагов необходимо применять общеизвестный комплекс, включающий этиотропную антибиотикотерапию, энзимотерапию (для потенцирования антибиотиков), применение органопротекторов, иммуномодулирующую терапию, симптоматическую терапию, психотерапию, применение зубиотиков (коррекция кишечной микрофлоры после окончания приема антибиотиков), противоспаечную и противовоспалительную медикаментозную и физиотерапию.

Устранение дисбиотического процесса влагалища должно предполагать следующее.

1. «Модификацию» факультативной части микробиоты с учетом характера дисбиоза: применение антибактериальных средств, воздействующих на аэробы и анаэробы; антимикотиков, антипротозойных препаратов, бактериофагов. При этом возможны два варианта воздействия («модификации») на факультативную микробиоту — в виде санации от отдельных ее представителей или уменьшения их количества, которое позволит достичь стойкого равновесия между факультативной и облигатной микрофлорой. Санация от некоторых микроорганизмов является желательной из-за возможности негативного их воздействия на вагинальную микробиоту в будущем с повторным возникновением эндогенной инфекции, а также из-за большой вероятности возникновения клиниче-

ских проблем у половых партнеров. Это, прежде всего, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*. При выраженной устойчивости указанных патогенов к антибактериальным препаратам (особенно в случае хламидий — это формирование aberrантных форм или вирусов с пожизненной их персистенцией и длительными периодами латенции) и невозможности их санации первостепенное значение имеет тактика «сдерживания» или минимизация их количества для создания стойкого равновесия с облигатной микрофлорой. Особенно она оправдана в отношении других (менее патогенных) представителей факультативной части влагалищной микробиоты: *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp.*, *Atopobium spp.* и т. д.

2. Усиление облигатной части влагалищной микробиоты с помощью сочетанного применения про- и пребиотиков для создания колонизационной резистентности. Большое значение при этом имеет создание оптимальной (кислой) pH среды.

Таким образом, различные варианты дисбиоза влагалища можно рассматривать как начальный этап эндогенной инфекции, требующий к себе пристального внимания из-за возможности формирования воспалительных очагов и репродуктивных осложнений.

Литература

1. Кочеровец В. И., Бунятян Н. Д. Нормальная микрофлора женских мочеполовых путей и препараты для ее коррекции: Учеб. пособие. М.: АКТЕОН, 2011.
2. Коршунов Н. М., Володин Н. Н., Ефимов Б. А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учеб. пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999.
3. Иммунология и аллергология (цветной атлас): Учеб. пособие / Под ред. А. А. Воробьева и др. М.: Практич. мед., 2006.
4. Бухарин О. В., Вальшев А. В., Гильмутдинова Ф. Г. и др. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006.
5. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М.: Грантъ, 1998. Т. 1.
6. Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г., Сарсания С. И. Бактериальный вагиноз — современные представления, комплексное лечение: Метод. рекомендации. М., 2005.
7. Wilson M. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and diseases // In: Cambridge University Press, 2005.
8. Дмитриев Г. А., Глазко И. И. Бактериальный вагиноз. М.: БИНОМ, 2008.
9. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: Нева Люкс, 2001.
10. Исаева А. С., Латаров А. В., Ильина Е. Н. и др. Поиск лизогенных штаммов вагинальных лактобацилл // В сб.: Матер. Междунар. науч.-практич. конф. «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности». Ульяновск: ГСХА им. П. А. Столыпина, 2013. Т. I. С. 69–73.
11. Blackwell A. L. Vaginal bacterial phaginoses? // Sex. Transmitted Infection. 1999. Vol. 75. P. 352–353.
12. Хаитов Р. М., Ярилин А. А., Пинегин Б. В. Иммунология: Атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
13. Лебедева О. П., Калуцкий П. В., Пахомов С. П. и др. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция (мини-обзор) // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та (Медицина, фармация). 2009. № 12 (67). С. 25–31.
14. 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 Hlth Rev. 2008. Vol. 4. № 2. P. 102–117.

15. Доброхотова Ю. Э., Затицян Н. Г. Гормональный статус и микробиоценоз влагалища // Акуш., гин., репродукция. 2008. № 2 (2). С. 7–9.
16. *Bezirtzoglou E., Vaidarou Ch., Papadaki A. et al.* Hormone therapy alters the composition of the vaginal microflora in ovariectomized rats // *Microb. Ecol.* 2008. Vol. 55. № 4. P. 751–759.
17. *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. Vol. 11. P. 7–9.
18. Мельникова Л. Н. Регуляция репродуктивной функции у женщин, больных генитальным хламидиозом: Автореф. дис. канд. мед. наук. Гомель, 2003.
19. Рищук С. В. Аберрантные формы хламидий как общепатологическая стратегия выживания вида. Особенности диагностики и лечения // *Terra Medica.* 2013. № 2. С. 9–21.
20. Рищук С. В. Клинико-лабораторные аспекты хронических воспалительных заболеваний и дисбиозов у половых партнеров: Дис. докт. мед. наук. СПб., 2006.
21. Рищук С. В., Костючек Д. Ф. Половые пары и половые инфекции. СПб.: Мед. пресса, 2005.
22. *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. Vol. 26. № 3. P. 279–285.
23. *Krohn M. A., Hillier S. L., Eschenbach D. A.* Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women // *J. clin. Microbiol.* 1989. Vol. 7. P. 1266–1271.
24. *Mardh P. A., Elshibly S., Rallings I. et al.* Vaginal flora changes associated with *Mycoplasma hominis* // *J. Obstet. Gynec.* 1997. P. 173–178.
25. *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. and Gynec.* 1988. Vol. 71. P. 89–95.
26. *Van der Meijden W. I., Duijvenvoorden H. J., Both-Patoir H. C. et al.* Clinical and laboratory findings in women with bacterial vaginosis and trichomoniasis versus controls // *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 1988. Vol. 28. № 1. P. 39–52.
27. Назарова Е. К., Гиммельфарб Е. И., Созаева Л. Г. Микробиоценоз влагалища и его нарушения (этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика) // *Клин. лаб. диагностика.* 2003. № 2. С. 25–32.
28. *Henry-Suchet J.* Clinical and colposcopic aspects of bacterial vaginosis // *Rev. franç. Gynéc.* 1993. Vol. 88. № 3. Pt. 2. P. 199–201.
29. Гавришева Н. А., Антонова Т. В. Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты: Учеб. пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006.
30. *Сухих Г. Т., Прилепская В. Н., Трофимов Д. Ю. и др.* Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор®): Инструкция медицинской технологии. М., 2011.
31. Гриценко В. А., Иванов Ю. Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций // *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* 2009. № 2. С. 35–39.
32. *Прозоровский С. В., Раковская И. В., Вульфович Ю. В.* Медицинская микоплазмология. М.: Медицина, 1995. С. 288.
33. Балабанов Д. Н. Антигенемия при урогенитальных микоплазменных инфекциях: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2009.
34. *Сепсис* в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практич. рук. / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М.: Литтерра, 2006.
35. Рищук С. В. Половые инфекции как основная причина ухудшения репродуктивного здоровья семейных пар // *Terra Medica.* 2013. № 3. С. 5–11.
36. *Осипов Г. А. и др.* Способ диагностики кластридиальной анаэробной газовой инфекции: Патент № 2021608, 1994.
37. *Осипов Г. А., Демина А. М.* Хромато-масс-спектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // *Вестн. РАМН.* 1996. № 13 (2). С. 52–59.
38. *Осипов Г. А.* Способ определения родового состава ассоциации микроорганизмов: Патент № 2086642, 1997.
39. *Халатов А. О.* Роль анаэробной микрофлоры в развитии воспалительных заболеваний урогенитальной области мужчин: Аврф. дис. канд. мед. наук. М., 2001.
40. *Дружинин К. В.* Особенности урогенитальной патологии при занятиях физической культурой и спортом: Дис. канд. мед. наук. М., 2006.
41. *WHO.* Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus / Ed. M. Unemo et al. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2013. P. 228.
42. Рищук С. В., Душенкова Т. А. Оптимизация диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых пар // *Terra Medica.* 2013. № 4. С. 20–33.

S. V. Rishchuk, A. A. Malysheva

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

Endogenous microbiota of vagina and its violations. Diagnostics and principles of correction

Terminology and modern views regarding vaginal microbiota are presented. Characteristics of endogenous and exogenous trigger factors leading to disruption of vaginal microbiocenosis are done. The mechanisms of endocrine and immune regulation of endogenous microbiota of the vagina, as well as the relationship of endogenous microflora and pathogens of exogenous genital infections are discussed. The characteristic varieties of dysbiosis vagina, stages of development of endogenous infection and its clinical manifestations are provided. Diagnostic approaches and principles of correction of dysbiosis considering the severity of endogenous infection are presented.

Key words: *endogenous microbiota of vagina, microbiota regulation, exogenous genital infection, variety of dysbiosis, principles of correction*