



Особенности микробиоты цервикального канала во втором триместре беременности при истмико-цервикальной недостаточности с клиникой вульвовагинита в зависимости от pH влагалищного содержимого

Н.В. Спиридонова¹, М.А. Каганова¹, О.О. Девятова², А.А. Безрукова¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Самара

² ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова»; Россия, г. Самара

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить микробиологический состав цервикального канала при истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) у пациенток с вульвовагинитом в зависимости от уровня pH влагалищного содержимого.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 67 пациенток репродуктивного возраста с клиническими признаками вульвовагинита и ИЦН. При pH влагалищной жидкости > 4,5 пациенткам эмпирически был рекомендован препарат Метрогил плюс, эти женщины составили основную группу (n = 40). При pH влагалищной жидкости ≤ 4,5 женщинам эмпирически рекомендовали препарат Тержинан, эти женщины вошли в группу сравнения (n = 27). Фиксировали исходные антропометрические, социальные, клинико-анамнестические данные, особенности течения настоящей беременности и паритет, затем производили осмотр и взятие материала для анализов (бактериоскопию, pH-метрию влагалищной жидкости, бактериологическое исследование). На 9–11-й день госпитализации проводили повторное исследование в зеркалах, оценивали динамику клинических симптомов, показатель pH и данные бактериоскопического исследования мазка. Регистрировали удовлетворенность лечением и комплаентность пациенток; нежелательные явления, связанные с приемом препарата.

Результаты. По частоте выявления в основной группе лидирующие позиции занимали различные виды *Staphylococcus* spp. (n = 17; 42,5%). Их распространенность в группе сравнения — 12 (44,4%). Обнаруженные виды *Staphylococcus* spp. преимущественно принадлежали к условно-сапрофитной флоре и в норме не относились к патогенам, за исключением *Staphylococcus haemolyticus*, который выявлен у 11 (27,5%) участниц основной группы и у 3 (11,1%) группы сравнения. В группе сравнения *Lactobacillus* spp. выявлены чаще, чем в основной группе: 12 (44,4%) против 9 (22,5%) (p = 0,05). В группе сравнения найдены только *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, в основной группе они преобладали, но также наблюдались *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus paracasei*. При pH > 4,5 посев из цервикального канала характеризовался разнообразием условно-патогенных микроорганизмов и представителей нормальной микрофлоры. После проведенного лечения в обеих группах отсутствовали жалобы на патологические влагалищные выделения из влагалища. При объективном осмотре визуализировались нормализация окраски стенок влагалища, умеренные выделения. Показатель pH влагалищной жидкости значимо снизился у женщин основной группы и остался в пределах нормативных значений в группе сравнения.

Заключение. У большинства пациенток с вульвагинитом и ИЦН во втором триместре в посевах из цервикального канала отмечено снижение распространенности, а также абсолютного и относительного количества *Lactobacillus* spp. При этом повышение pH влагалища ассоциировано с изменением качественного соотношения лактобацилл.

Ключевые слова: микробиота цервикального канала, истмико-цервикальная недостаточность, pH влагалищного содержимого, вульвовагинит.

Вклад авторов: Каганова М.А., Спиридонова Н.В., Безрукова А.А., Девятова О.О. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования:

Спиридонова Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 443100, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80. <https://orcid.org/0000-0003-3928-3784>. E-mail: nvspiridonova@mail.ru
Каганова Мария Александровна (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 443100, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80. <https://orcid.org/0000-0001-5879-418x>. E-mail: mkaganova@yandex.ru
Девятова Ольга Олеговна — врач акушер-гинеколог ГБУЗ СО «СГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова». 443100, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80. E-mail: dewyatowa.olya@yandex.ru
Безрукова Алина Андреевна — ассистент кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 443100, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80. E-mail: bezrukova@yandex.ru



ВВЕДЕНИЕ

Нарушение биоценоза влагалища и цервикального канала у беременных ассоциировано с рядом акушерских осложнений, в частности с невынашиванием беременности. Некоторые авторы считают, что дисбиоз влагалища является этиопатогенетическим фактором развития и прогрессирования истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) [1–3]¹.

У здоровых женщин детородного возраста вагинальный биотоп на 95–98% представлен лактобациллами. Именно они выполняют барьерную функцию и обеспечивают высокий уровень противомикробной защиты за счет продукции молочной кислоты, ингибирующей рост патогенной микрофлоры и создающей кислую среду во влагалище (рН < 4,5) [4, 5]. Снижение количества лактобацилл приводит к уменьшению продукции молочной кислоты и, соответственно, к увеличению рН влагалища — это один из критериев бактериального вагиноза, описанных Амселем.

Наличие клиники вульвовагинита не всегда сопряжено с изменением рН влагалища, поэтому интересным направлением в изучении микробиоты влагалища и цервикального канала является анализ роста микрофлоры при вульвовагините в зависимости от рН влагалища [6], что позволит впоследствии выбрать оптимальную тактику ведения пациенток с ИЦН.

Цель исследования: изучить микробиологический состав цервикального канала при ИЦН у пациенток с клиникой вульвовагинита в зависимости от уровня рН влагалищного содержимого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 67 пациенток репродуктивного возраста, проходивших стационарное лечение в отделении патологии беременности СГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова (г. Самара) с диагнозом ИЦН, требую-

щей предоставления медицинской помощи матери (О34.4). Исследование проводилось с 10 марта 2019 года по 10 марта 2020 года с последующим наблюдением за течением беременности и особенностями родов.

Критериями включения стали прогрессирующая одноплодная беременность, диагноз ИЦН, клинически верифицированный диагноз вульвовагинита, письменное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: многоводие, многоплодие, врожденные пороки развития плода и другие ситуации, когда пролонгирование беременности противопоказано, ВИЧ-инфекция, гепатит В, С.

Диагноз устанавливали на основании жалоб пациенток, данных объективного осмотра, результатов УЗИ. Критерием постановки диагноза ИЦН служила общепринятая картина при УЗИ: бессимптомное укорочение длины сомкнутых стенок цервикального канала менее 25 мм и/или дилатация цервикального канала более 10 мм на всем протяжении.

Осуществляли рН-метрию, микроскопию мазков, микробиологическое исследование цервикального канала, анализ методом ПЦР на *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*.

Все пациентки уже на амбулаторном этапе начали получать вагинальную форму микронизированного прогестерона в дозе 200 мг в сутки для терапии ИЦН. На стационарное лечение они были направлены для решения вопроса о дальнейшей коррекции ИЦН.

В первый день (скрининг, включение в исследование) мы получали письменное информированное согласие пациентки, проверяли соответствие критериям включения и исключения. Фиксировали исходные антропометрические, социальные, клинико-anamnestические данные, особенности течения настоящей беременности и паритет, затем производили

¹ Письмо Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2018 г. № 15-4/10/2-7991 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) “Истмико-цервикальная недостаточность”». URL: <http://docs.cntd.ru/document/552443348> (дата обращения — 11.03.2021).

осмотр и взятие материала для анализов (бактериоскопию, рН-метрию влагалищной жидкости, бактериологическое исследование).

При рН влагалищной жидкости > 4,5 и клинических признаках вульвовагинита пациенткам эмпирически был рекомендован препарат Метрогил плюс в виде геля интравагинально по одному полному аппликатору 2 раза в сутки (утром и вечером) 5 дней, эти женщины составили основную группу (n = 40). При рН влагалищной жидкости ≤ 4,5 и клинических признаках вульвовагинита пациенткам эмпирически был рекомендован препарат Тержинан (тернидазол + неомицин + нистатин + преднизолон) в форме вагинальных таблеток (по 1 вагинальной таблетке на ночь), эти пациентки вошли в группу сравнения (n = 27).

Препарат Метрогил гель содержит метронидазол, предназначен для местного использования; представляет собой комбинированный препарат, воздействие которого обусловлено наличием в его составе двух веществ: метронидазола и клотримазола. Метронидазол активен в отношении простейших, грамотрицательных и грамположительных анаэробов, среди них *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* spp. Клотримазол оказывает фунгицидное и бактерицидное действие, проявляет активность в отношении грибов *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, грамположительных бактерий *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Echerichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*².

Нами изучены результаты бактериологического анализа влагалищного и цервикального содержимого путем культивирования аэробных и анаэробных микроорганизмов на специальных питательных средах, а также данные микроскопического исследования мазков из влагалища и цервикального канала, окрашенных по Граму. При микроскопии мазка оценивалось количество клеток плоского эпителия, лейкоцитов, наличие палочковой, кокковой либо смешанной флоры, в том числе патогенной: гонококков, трихомонад и т. д. Степень микробной обсемененности определяли методом секторального посева, выражая степень колонизации в КОЕ/мл. Родовую и видовую идентификацию культур осуществляли путем изучения морфологических, культуральных и биохимических свойств выделенных микроорганизмов.

Результаты посевов представлены в трех вариантах. Первый вариант — это частота выявления микроорганизма у пациенток в группе (абсолютное число и проценты). Второй вари-

ант — абсолютное количество выявленного микроорганизма в виде геометрического среднего десятичного логарифма. Третий вариант представлен в виде относительного количества, получен из отношения абсолютного количества искомого микроорганизма к абсолютному количеству общей бактериальной массы (ОБМ), выражен в процентах и показывает процентное соотношение микроорганизмов в составе групп.

На 9–11-й день госпитализации проводили повторное исследование в зеркалах, оценивали динамику клинических симптомов, показатель рН и данные бактериоскопического исследования мазка. Регистрировали удовлетворенность лечением и комплаентность пациенток; нежелательные явления, связанные с приемом препарата.

Результаты исследования обрабатывали при помощи программ Statistica 10.0, SPSS 13. Для описания количественных данных использована медиана (Me), а для интервальной оценки — верхний (Q1) и нижний (Q3) квартили, так как исследуемые выборки не подчиняются закону нормального распределения (несоответствие нормальному распределению определено методом Шапиро — Уилка). В случае результатов бактериологических посевов данные представлены в виде геометрической средней ($M_{геом}$).

Остальные признаки относились к бинарным качественным переменным по типу «есть/нет», частоты приведены в абсолютных числах и процентах. Качественные признаки анализировали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 либо двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ факторов риска формирования вульвовагинита по тому или иному типу в зависимости от рН влагалища не выявил значимых различий: участницы обеих групп были сопоставимы по возрасту, весоростовым показателям, акушерскому анамнезу (табл. 1). Так, средний возраст пациенток в основной группе составил $30,30 \pm 6,22$ года, в группе сравнения — $30,96 \pm 4,38$ года ($p = 0,677$).

В основном женщины были среднестатистического роста и телосложения. Обращает на себя внимание отсутствие пациенток с ожирением. Низкий ИМТ как раз характерен для женщин с недифференцированными дисплазиями соединительной ткани (фактор риска формирования ИЦН).

Большинство участниц были повторнородящими, однако преждевременные роды в анамнезе имелись лишь

Таблица 1 / Table 1

Клинико-anamнестические данные пациенток исследуемых групп, Me (IQR)

Параметры	Основная группа (n = 40)	Группа сравнения (n = 27)	P
Возраст, годы	31,00 (25,00–35,75)	32,00 (27,00–34,00)	0,677
Рост, см	164,00 (162,00–168,00)	165,00 (163,00–168,00)	0,512
Масса тела, кг	68,00 (59,25–79,50)	65,00 (55,00–73,00)	0,163
Индекс массы тела, кг/см ²	25,12 (22,22–28,56)	22,49 (20,81–26,37)	0,082
Число родов в анамнезе	1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	0,487
Срок неразвивающейся беременности в анамнезе, недели	6,00 (6,00–8,00)	7,50 (5,00–7,50)	0,759
Количество госпитализаций за данную беременность	1,00 (0,00–2,00)	0,00 (0,00–1,00)	0,078

² Инструкция к препарату Метрагил-плюс. Лекарственный справочник Геотар. URL: <https://www.lsgеotar.ru/metrogil-plus-5635.html> (дата обращения — 11.03.2021).

у 2 (5,0%) пациенток основной группы и у 1 (3,7%) пациентки группы сравнения ($p = 0,242$), кесарево сечение в анамнезе — у 1 (2,5%) женщины из основной группы и у 2 (7,4%) из группы сравнения ($p = 0,341$).

Аборты в анамнезе отсутствовали у 25 (62,5%) пациенток в основной группе и у 22 (81,5%) беременных группы сравнения ($p = 0,111$), один аборт в был у 12 (30%) пациенток основной группы и у 3 (11,1%) в группе сравнения, 2 и более абортов — у 3 (7,5%) и 2 (7,4%) женщин соответственно ($p = 0,078$).

Выкидыши до 12 недель беременности в анамнезе имели 4 (10%) участницы основной группы и 4 (14,8%) группы сравнения ($p = 0,635$), выкидыши в сроке беременности от 12 до 22 недель — 2 (5,0%) и 2 (7,4%) пациентки соответственно ($p = 0,683$); у 7 (17,5%) женщин в основной группе и у 2 (7,4%) в группе сравнения ($p = 0,44$) в анамнезе была неразвивающаяся беременность на сроке 6,0 недель и 7,5 недели соответственно ($p = 0,759$).

При поступлении в стационар у всех пациенток выполнено УЗИ, результаты представлены в таблице 2. При средней длине шейки матки 24,5 мм в основной группе и 24 мм в группе сравнения женщины были своевременно госпитализированы в стационар, что обеспечивается 100%-ным определением длины шейки матки при первом скрининговом исследовании в Самарской области и четким соблюдением клинических рекомендаций по динамическому наблюдению за длиной шейки матки у пациенток группы риска.

Из данных таблицы 2 следует, что пациентки обеих групп были сопоставимы по сроку беременности, предполагаемой массе плода, толщине плаценты и индексу амниотической жидкости, патологические изменения в плаценте отсутствовали в обеих группах.

Так как клинически верифицированный диагноз вульвовагинита являлся критерием включения в исследование, у всех участниц выявляли те или иные признаки заболевания.

При объективном гинекологическом осмотре в зеркалах гиперемия и отек слизистой влагалища обнаружены

у 23 (57,5%) пациенток основной группы и у 15 (55,6%) в группе сравнения, у них же при бактериоскопии влагалищных выделений (при увеличении $\times 1000$) найдено более 10 лейкоцитов в поле зрения, среди этих пациенток в основной группе у 6 (15,0%) также выявлены нити мицелия (рис. 1).

Обильные пенистые выделения имели место у 16 (40,0%) женщин основной группы и у 11 (40,7%) в группе сравнения, у них же при бактериоскопии количество лейкоцитов было в пределах 6–9 в поле зрения.

Лишь у 1 (2,5%) пациентки основной группы и у 1 (3,7%) из группы сравнения обнаружены обильные беловатые выделения, а при бактериоскопии обнаружено незначительное количество лейкоцитов (до 5 в поле зрения) с наличием обильной кокко-бациллярной флоры.

Необходимо отметить, что у участниц основной группы показатель pH влагалища была 5,0 (4,8–5,0), вероятно, за счет высокого эстрогенного фона, присущего беременности. В группе сравнения до лечения медиана pH составила 4,5 (4,5–4,5).

При анализе результатов бактериологического исследования отделяемого цервикального канала (табл. 3) статистически значимые различия между группами не найдены: роста микроорганизмов на стандартных средах не было у 11 (27,5%) беременных основной группы и у 8 (29,6%) из группы сравнения, т. е. практически у каждой третьей беременной не удается на современных средах оценить микробиоценоз цервикального канала, и соответственно ОБМ для них рассчитать не представлялось возможным. Для тех беременных, у которых выявлен хоть какой-то рост микроорганизмов, нами рассчитана ОБМ (суммарный показатель роста микроорганизмов). Выявлено, что в основной группе ОБМ была незначительно выше ($10^{3,70}$), чем в группе сравнения ($10^{3,37}$).

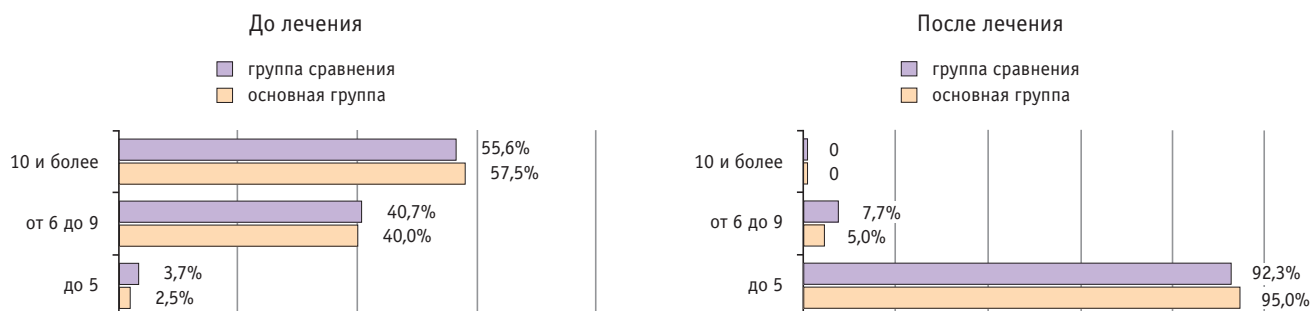
По частоте выявления в основной группе лидирующие позиции занимали различные виды *Staphylococcus* spp. ($n = 17$; 42,5%). Их распространенность в группе сравнения — 12 (44,4%). Обнаруженные виды *Staphylococcus* spp.

Таблица 2 / Table 2

Данные ультразвукового исследования при госпитализации у пациенток исследуемых групп, Me (IQR)

Показатели	Основная группа (n = 40)	Группа сравнения (n = 27)	p
Срок беременности, недели	24,75 (21,13–27,38)	28,50 (21,00–30,50)	0,271
Предполагаемая масса плода, г	585,50 (394,75–1121,75)	1020,55 (430,75–1838,25)	0,226
Толщина плаценты, мм	26,00 (23,00–29,75)	30,50 (21,75–34,00)	0,263
Индекс амниотической жидкости, мм	130,00 (115,00–145,00)	130,00 (115,00–141,00)	0,965

Рис. 1. Количество лейкоцитов в поле зрения (при увеличении $\times 1000$) до и после лечения в основной группе и группе сравнения



Результаты посева из цервикального канала при истмико-цервикальной недостаточности в зависимости от уровня рН влагалища

Микроорганизмы	Основная группа (n = 40)		Группа сравнения (n = 27)		χ^2 , p
	n (%)	$M_{\text{геом}}$	n (%)	$M_{\text{геом}}$	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (10,0)	$10^{3,00}$	7 (25,9)	$10^{3,50}$	$\chi^2 = 2,98$; p = 0,080
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	11 (27,5)	$10^{4,44}$	3 (11,1)	$10^{5,50}$	$\chi^2 = 2,62$; p = 0,10
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (2,5)	$10^{2,00}$	2 (7,4)	$10^{3,00}$	$\chi^2 = 0,91$; p = 0,341
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (2,5)	$10^{4,00}$	0	–	$\chi^2 = 0,69$; p = 0,408
<i>Enterococcus faecalis</i>	12 (30,0)	$10^{4,20}$	7 (25,9)	$10^{4,00}$	$\chi^2 = 0,13$; p = 0,717
<i>Escherichia coli</i>	7 (17,5)	$10^{4,83}$	2 (7,4)	$10^{5,00}$	$\chi^2 = 1,41$; p = 0,231
<i>Streptococcus vestibularis</i>	0	–	2 (7,4)	$10^{4,00}$	$\chi^2 = 3,05$; p = 0,080
<i>Lactobacillus gasseri</i>	3 (7,5)	$10^{4,00}$	0	–	$\chi^2 = 2,12$; p = 0,142
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1 (2,5)	$10^{6,00}$	5 (18,5)	$10^{4,33}$	$\chi^2 = 5,07$; p = 0,024
<i>Lactobacillus crispatus</i>	4 (10,0)	$10^{5,00}$	7 (25,9)	$10^{4,50}$	$\chi^2 = 2,98$; p = 0,080
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1 (2,5)	$10^{6,00}$	0	–	$\chi^2 = 0,69$; p = 0,408
<i>Candida albicans</i>	6 (15,0)	$10^{5,00}$	2 (7,4)	$10^{6,00}$	$\chi^2 = 0,88$; p = 0,347
<i>Candida krusei</i>	1 (2,5)	$10^{5,00}$	0	–	$\chi^2 = 0,69$; p = 0,408
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2,5)	$10^{6,00}$	2 (7,4)	$10^{2,00}$	$\chi^2 = 0,91$; p = 0,341
Общая бактериальная масса, lg	29 (72,5)	$10^{3,70}$	19 (70,4)	$10^{3,37}$	$\chi^2 = 0,04$; p = 0,849

преимущественно принадлежали к условно-сапрофитной флоре и в норме не относились к патогенам, за исключением *Staphylococcus haemolyticus*, который выявлен в основной группе в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения: у 11 (27,5%) участниц против 3 (11,1%) (p = 0,10).

В группе сравнения в равном соотношении со *Staphylococcus* spp. были представлены *Lactobacillus* spp. — 12 (44,4%) случаев, тогда как в основной группе *Lactobacillus* spp. встречались значимо реже — 9 (22,5%) (p = 0,05). Обращает на себя внимание более высокое содержание считающихся наиболее активными *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* в группе сравнения. *Lactobacillus crispatus* является самой активной и распространенной лактобациллой среди всех обнаруженных. В основной группе лактобациллы отличались не только по количественному составу, но и по качественному. В этой группе встречались лактобациллы с более слабыми функциональными особенностями (*Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus paracasei*), которые отсутствовали в группе сравнения. Очевидно, с качеством и количеством лактобактерий связана степень закисления влагалищной среды.

В основной группе чаще наблюдались признаки присутствия грибов: у 7 (17,5%) пациенток были нити мицелия в мазках и результатах бактериологических посевов, тогда как в группе сравнения — лишь 2 случая. Согласно данным литературы [7], повышение рН влагалища приводит к активизации грибкового роста, что мы и наблюдали в своем исследовании.

При рН > 4,5 (основная группа) посев из цервикального канала характеризовался разнообразием условно-патогенных микроорганизмов и представителей нормальной микрофлоры. Обращало на себя внимание относительно более высокое распространение *E. coli* и *Enterococcus faecalis* в этой группе (см. табл. 2).

Klebsiella pneumoniae выявлена в одном случае, однако в достаточно высоком титре (10^6) в основной группе и двух случаях в группе сравнения, но в низком титре (10^2).

Интересно отметить, что, несмотря на незначительное преобладание ОБМ в основной группе ($10^{3,70}$ против $10^{3,37}$ в группе сравнения), многообразие микроорганизмов практически не различалось, что хорошо видно по индексу Шеннона (незначительно более высокий индекс Шеннона в группе сравнения характеризует микробиом как более разнообразный: $0,51 \pm 0,15$ против $0,26 \pm 0,08$ в основной группе, p = 0,156) и по индексу Симпсона (более низкий индекс Симпсона в группе сравнения также характеризует микробиом как более разнообразный: $0,70 \pm 0,09$ против $0,80 \pm 0,06$ в основной группе, p = 0,160).

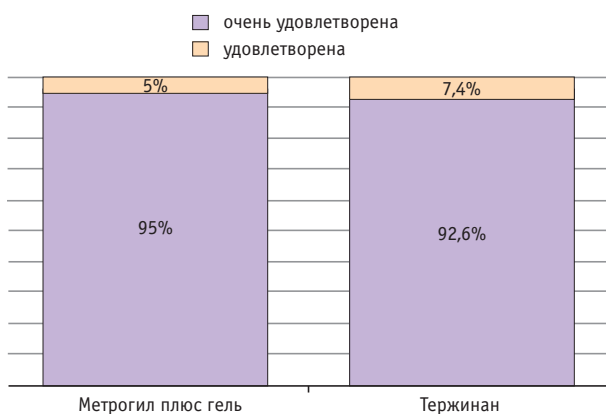
На 9–11-й день госпитализации проводили повторное исследование в зеркалах, оценивали динамику клинических симптомов, показатель рН и результаты бактериоскопического исследования мазка.

После проведенного лечения в обеих группах отсутствовали жалобы на патологические влагалищные выделения из влагалища. При объективном осмотре визуализировались нормализация окраски стенок влагалища, умеренные выделения. Несмотря на исходно высокое число лейкоцитов у участниц обеих групп, после проведенного лечения у подавляющего большинства пациенток количество лейкоцитов после лечения было до 5 в поле зрения (см. рис. 1). Показатель рН влагалищной жидкости значимо снизился у женщин основной группы и остался в пределах нормативных значений в группе сравнения.

Мы регистрировали удовлетворенность терапией и комплаентность пациенток. Более 90% участниц были очень удовлетворены терапией (рис. 2), все пациентки закончили курс лечения, нежелательных явлений не было.

После исчезновения клинических проявлений и нормализации результатов бактериоскопического исследования пациенткам устанавливали акушерский пессарий. В дальнейшем проводилось наблюдение за ними до родов с фиксацией особенностей течения беременности и родов. Беременность протекала без особенностей, до 34 недель пациентки получали вагинальные формы микронизированного

Рис. 2. Степень удовлетворенность пациенток проводимым лечением



прогестерона в дозе 200 мг, в 37–38 недель акушерский пессарий удаляли. В каждой группе наблюдалось по одному случаю преждевременных родов: — 2,5% в основной группе и 3,7% в группе сравнения ($p = 0,277$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные методы оценки микробного состава влагалища в очередной раз показали, что физиологически протекающая беременность характеризуется стабильным вагинальным бактериальным составом с доминированием *Lactobacillus* spp. и низкой общей бактериальной обсемененностью [8–10]. Увеличение стабильности вагинальной микробиоты во время беременности частично объясняется повышенным уровнем эстрогенов, который, как считается, стимулирует отложение гликогена в вагинальных эпителиальных клетках, что, в свою очередь, благоприятствует колонизации *Lactobacillus* spp. [11]. Напротив, неблагоприятные исходы беременности, такие как преждевременный разрыв плодных оболочек и невынашивание, связаны с уменьшением количества *Lactobacillus* spp. и доминированием сообществ с более высоким бактериальным разнообразием [12–18].

Нормальная микрофлора влагалища здоровой женщины репродуктивного возраста содержит грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-аэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы, при этом 95–98% всех микроорганизмов представлены *Lactobacillus* spp. [19]. Снижение числа *Lactobacillus* spp. свидетельствует о дисбиозе влагалища. Так, по данным В.Н. Прилепской и Г.Р. Байрамовой [20], перекись-продуцирующие лактобактерии выявляются у 5% женщин с бактериальным вагинозом, у 37% с промежуточным типом биоценоза и у 61% с нормоценозом. Значит, кислотофильная микрофлора является естественным микробиологическим барьером на пути проникновения экзогенных микроорганизмов во влагалище.

При культуральном исследовании во влагалище здоровой женщины репродуктивного возраста можно выявить более 30 видов микроорганизмов [21], но все равно *Lactobacillus* spp. доминируют. Содержимое цервикального канала является зеркальной проекцией влагалищного биотопа, и рост тех или иных микроорганизмов в цервикальном канале в высоком титре (10^5 и более) свидетельствует об их высоком содержании во влагалище. Так в исследовании [22] при доношенной беременности роста микрофлоры не было

у каждой третьей пациентки при преждевременном разрыве плодных оболочек, схожие данные получили мы в этом исследовании. Тогда как при физиологически протекающей доношенной беременности рост микрофлоры в цервикальном канале с использованием тех же сред отсутствовал в 50% случаях.

Частота выявления *Lactobacillus* spp. была выше у пациенток с уровнем pH 4,5 и ниже (44,4% случаев), тогда как при pH более 4,5 *Lactobacillus* spp. находили лишь у 22,5% женщин, что подтверждает теорию формирования ощелачивания среды влагалища при замещении *Lactobacillus* spp. другими видами микроорганизмов [20].

Из всего разнообразия представителей вагинальных лактобацилл доминирующими являются четыре вида: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners* [21]. По данным литературы, в биотопе здоровых женщин преобладают *L. crispatus* [22, 23], а *L. gasseri* и *L. iners* в 4 раза чаще встречаются у женщин с бактериальным вагинозом [24–26]. В нашем исследовании в группе сравнения были обнаружены только *L. crispatus* и *L. jensenii*, наиболее сильные «защитники» влагалищного биотопа, тогда как в основной группе наблюдались и *L. gasseri*.

Согласно результатам исследования [22], непатогенные виды *Staphylococcus* spp. в небольшом количестве ($10^{3,3}$ – $10^{3,9}$) являются наиболее распространенными представителями биотопа цервикального канала, что подтверждают наши результаты — более 40% в обеих группах. При развитии дисбиотических процессов общая бактериальная обсемененность представителями *Staphylococcus* spp. повышается — растут частота их выявления и абсолютное количество; также появляются патологические формы (*S. haemolyticus*), у которых установлена четкая ассоциация с аэробным вагинитом [27–30].

Вторым по частоте выявления в бактериологических посевах цервикального канала в нашей работе стал *E. faecalis*. Распространенность *E. faecalis* в биотопе цервикального канала здоровой женщины составляет 13%, при наличии воспалительных заболеваний возрастает в 2 раза [31]. В нашем исследовании частота выявления *E. faecalis* составила 30% в основной группе и 25,9% в группе сравнения.

Streptococcus vestibularis найдены нами у двух пациенток в группе сравнения. В целом, по данным литературы, это условно-патогенный микроорганизм, который является естественным обитателем организма человека и локализуется преимущественно в кишечнике, носоглотке и влагалище. По данным центра по контролю и профилактике заболеваний³, в 30% случаев *St. vestibularis* колонизирует влагалище, что является вариантом нормы.

Что касается *E. coli*, роль этого микроорганизма в этиопатогенезе нарушений биоценоза влагалища неоднозначна. Чаще всего *E. coli* ассоциирована с заболеваниями мочевыводящих путей, описаны случаи неонатального сепсиса, особенно при сверхранних преждевременных родах, послеродового эндометрита. Частота выявления *E. coli* в посевах, согласно данным литературы, составляет 2,5–8% [22, 29, 30]. В нашей работе у пациенток основной группы *E. coli* в посевах наблюдалась в 2,4 раза чаще — 17,5% против 7,4% в группе сравнения, однако выводы о влиянии на pH влагалища *E. coli* делать рано.

В целом большинство вышеперечисленных условно-патогенных микроорганизмов входят в список бактерий, ассоци-

³ Centers for Disease Control and Prevention. Active bacterial core surveillance (ABCs): bact facts interactive Beta v8.2. URL: <https://www.cdc.gov/BactFacts/index.html> (дата обращения — 11.03.2021).

ированных с аэробным вагинитом (*S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. coli*), и в многочисленных работах продемонстрирована их связь с неблагоприятными исходами беременности [23, 24], такими как ИЦН, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, ранний неонатальный сепсис, хориоамниониты и послеродовые метрэндометриты. Одним из доказанных факторов риска ИЦН являются также дисбиотические нарушения влагалища [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства пациенток с вульвовагинитом и истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) во втором триместре

в посевах из цервикального канала отмечено снижение распространенности, а также абсолютного и относительного количества *Lactobacillus* spp. При этом повышение pH влагалища ассоциировано с наличием *L. gasseri* и *L. paracasei*, тогда как при нормальном pH лактобацилл в принципе больше и данные виды отсутствовали. Из всех лактобацилл в обеих группах доминируют *L. crispatus*.

Проведенное исследование продемонстрировало высокую клиническую эффективность препарата Метрогил плюс вагинальный гель и препарата Тержинан вагинальные таблетки у беременных женщин с неспецифическим вульвовагинитом и ИЦН с учетом pH влагалища.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доброхотова Ю.С., Степанян А.В., Шустова В.Б. Истмико-цервикальная недостаточность: современная базовая терапия. Фарматека. 2015; 3: 38–43. [Dobrokhotova Yu.S., Stepanyan A.V., Shustova V.B. Cervical insufficiency: modern basic treatment. Pharmateka. 2015; 3: 38–43. (in Russian)]
2. Brown R., Gagnon R., Delisle M.-F.; Maternal Fetal Medicine Committee. Cervical insufficiency and cervical cerclage. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2013; 35(12): 1115–27. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30764-7
3. Гродницкая Е.Э., Шаманова М.Б., Палей О.С. и др. Микробиоценоз влагалища и пути его коррекции у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности в поздние сроки гестации в анамнезе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 11(1): 22–5. [Grodnitskaya E.E., Shamanova M.B., Paley O.S. et al. Vaginal microbiocenosis and ways of its correction in women with a history of habitual abortion in late gestation periods. Russian Bulletin of Obstetrics and Gynecology. 2011; 11(1): 22–5. (in Russian)]
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА; 2012. 472 с. [Kira E.F. Bacterial vaginosis. M.: MIA; 2012. 472 p. (in Russian)]
5. Будиловская О.В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65(4): 34–43. [Budilovskaya O.V. Current views on vaginal lactobacilli in women of reproductive age. J. Obstet. Women's Dis. 2016; 65(4): 34–43. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD65434-43
6. Стулова С.В., Мельников В.А., Тезиков Ю.В., и др. Диагностические критерии бактериального вагиноза в процессе эволюции лабораторных методов. Аспирантский вестник Поволжья. 2019; 19(5–6): 25–9. [Stulova S.V., Melnikov V.A., Tezikov Yu.V. et al. Diagnostic criteria of bacterial vaginosis in the process of evolution of laboratory methods. Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya. 2019; 2019; 19(5–6): 25–9. (in Russian)]
7. Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2020; 19(1): 5. DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4
8. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 15(108 suppl.1): S4680–7. DOI: 10.1073/pnas.1002611107
9. MacIntyre D.A., Chandiramani M., Lee Y.S. et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. Sci. Rep. 2015; 5: 8988. DOI: 10.1038/srep08988
10. Freitas A.C., Chaban B., Bocking A. et al. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women. Sci. Rep. 2017; 7(1): 9212. DOI: 10.1038/s41598-017-07790-9
11. Spear G.T., French A.L., Gilbert D. et al. Human alpha-amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. J. Infect. Dis. 2014; 210(7): 1019–28. DOI: 10.1093/infdis/jiu231
12. Al-Memar M., Bobdiwala S., Fourie H. et al. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study. BJOG. 2020; 127(2): 264–74. DOI: 10.1111/1471-0528.15972
13. Kindinger L.M., MacIntyre D.A., Lee Y.S. et al. Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage. Sci. Translatl. Med. 2016; 8(350): 350ra102. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag1026
14. Kindinger L.M., Bennett P.R., Lee Y.S. et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. Microbiome. 2017; 5(1): 6. DOI: 10.1186/s40168-016-0223-9
15. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R. et al. 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. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.12.005
16. DiGiulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J. et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015; 112(35): 11060–5. DOI: 10.1073/pnas.1502875112
17. Vornhagen J., Armistead B., Santana-Ufret V. et al. Group B streptococcus exploits vaginal epithelial exfoliation for ascending infection. J. Clin. Investig. 2018; 128(5): 1985–99. DOI: 10.1172/JCI97043
18. Seale A.C., Bianchi-Jassir F., Russell N.J. et al. Estimates of the burden of group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children. Clin. Infect. Dis. 2017; 65(suppl.2): S200–19. DOI: 10.1093/cid/cix664
19. Уварова Е.В., Казакова А.В., Артюх Ю.А. Соотношение аэробной и анаэробной микрофлоры влагалища в различные периоды полового созревания. Современные проблемы науки и образования. 2017; 1: 124. [Uvarova E.V., Kazakova A.V., Artyukh Yu.A. The correlation of aerobic and anaerobic vaginal microflora at different stages of sexual development. Modern Problems of Science and Education. 2017; 1: 124. (in Russian)]
20. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза. Рус. мед. журн. 2002; 10(18): 795–7.
21. Титова С.И., Гончарова Н.Г. Оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости комбинации пребиотика и энтеросорбента в терапии бактериального вагиноза. Лечащий врач. 2008; 10: 74–7.
22. Каганова М.А., Спиридонова Н.В., Казакова А.В. и др. Особенности микробиоты цервикального канала при дородовом излитии околоплодных вод и доношенной беременности. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 77–84. [Kaganova M.A., Spiridonova N.V., Kazakova A.V. et al. Features of the cervical canal microbiota in prenatal amniorrhea and full-term pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2019; 5: 77–84. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.5.77-84
23. Исаева А.С., Летаров А.В., Ильина Е.Н. и др. Видовая идентификация влагалищных лактобацилл, выделенных у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 60–4. [Isayeva A.S., Letarov A.V., Ilyina E.N. et al. Species identification of vaginal lactobacilli isolated in reproductive-age women. Obstetrics and Gynecology. 2012; 3: 60–4. (in Russian)]
24. Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В. Влагалищные лактобактерии — современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе. Акушерство и гинекология. 2013; 7: 18–23. [Melkumyan A.R., Priputnevich T.V. Vaginal lactobacilli: current approaches to species identification and to the study of their role in the microbial community. Obstetrics and Gynecology. 2013; 7: 18–23. (in Russian)]

25. Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J. et al. Bacterial population in the vaginas of healthy adolescent women. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2009; 22(1): 11–18. DOI: 10.1016/j.jpag.2008.01.073
26. Ворошилина Е.С., Плотко Е.Э., Хаютин Л.В. и др. Преобладание *Lactobacillus iners* в микробиоценозе влагалища женщин с умеренным дисбиозом ассоциировано с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища. *Вестник РГМУ.* 2017; 2: 47–52. [Voroshilina E.S., Plotko E.E., Khayutin L.V. et al. Prevalence of *Lactobacillus iners* in the vaginal microbiota of women with moderate dysbiosis is associated with clinical symptoms of infectious inflammatory condition of the vagina. *Medical Journal of Pirogov Russian National Research Medical University.* 2017; 2: 47–52. (in Russian)]
27. Donders G.G.G., Bellen G., Grinceviciene S. et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res. Microbiol.* 2017; 168(9–10): 845–58. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.004
28. Rumyantseva T.A., Bellen G., Savochkina Y.A. et al. Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294(1): 109–14. DOI: 10.1007/s00404-015-4007-4
29. Гомберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2010; 10(2): 32–4. [Gomberg M.A. Bacterial vaginosis and associated new infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2010; 10(2): 32–4. (in Russian)]
30. Власова М.А., Островская О.В., Супрун С.В. и др. Оценка состояния микробиоценоза генитального тракта у беременных женщин с преждевременным разрывом околоплодных оболочек с применением теста «Фемофлор». *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2014; 54: 92–6. [Vlasova M.A., Ostrovskaya O.V., Suprun S.V. et al. Evaluation of genital tract microbiocenosis in pregnant women with preterm rupture of membranes using “Femoflor” test. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2014; 54: 92–6. (in Russian)]
31. Егорова Ю.В., Нестеров А.С. Характеристика цервиковагинальной микробиоты у женщин с урогенитальным хламидиозом. *Современные проблемы науки и образования.* 2014; 6: 1188. [Egorova Yu.V., Nesterov A.S. The characteristic of women cervico-vaginal microbiota with urogenital chlamydiosis. *Modern Problems of Science and Education.* 2014; 6: 1188. (in Russian)]
32. Kaambo E., Africa C.W.J. The threat of aerobic vaginitis to pregnancy and neonatal morbidity. *Afr. J. Reprod. Health.* 2017; 21(2): 108–18. ■

Поступила / Received:

Принята к публикации / Accepted: