



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, они вошли в группу сравнения (n = 27). Фиксировали исходные антропометрические, социальные, клиничко-anamnestические 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 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: Спиридонова Н.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, утверждение рукописи для публикации; Каганова М.А., Безрукова А.А., Девятова О.О. — обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Спиридонова Н.В., Каганова М.А., Девятова О.О., Безрукова А.А. Особенности микробиоты цервикального канала во втором триместре беременности при истмико-цервикальной недостаточности с клиникой вульвовагинита в зависимости от pH влагалищного содержимого. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 12–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-12-19



Cervical Canal Microbiota Features in Second Trimester of Pregnancy in Insufficiencia Istmocervical with Clinical Signs of Vulvovaginitis Depending on Vaginal Discharge pH

N.V. Spiridonova¹, M.A. Kaganova¹, O.O. Devyatova², A.A. Bezrukova¹

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 80 Polevaya Str., Samara, Russian Federation 443100

² N. I. Pirogov Samara Municipal Clinical Hospital No.1; 80 Polevaya Str., Samara, Russian Federation 443100

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. eLIBRARY.RU SPIN: 9003-6455. <https://orcid.org/0000-0003-3928-3784>. E-mail: nvs Spiridonova@mail.ru
(Окончание на с. 13.)

ABSTRACT

Study Objective: To study the microbiological composition of cervical canal in insuficiencia istmicocervical (IIC) in patients with vulvovaginitis depending on vaginal discharge pH.

Study Design: perspective study.

Materials and Methods. The study included 67 patients of reproductive age with clinical signs of vulvovaginitis and IIC. Where vaginal discharge pH was > 4.5 , patients were prescribed empirical Metrogil Plus; these women comprised the study group ($n = 40$). Where vaginal discharge pH was ≤ 4.5 , patients were prescribed empirical Tergynan; these women were controls ($n = 27$). Baseline anthropometric, social, clinical and anamnestic data, pregnancy characteristics and parity were recorded; then women underwent examination, and samples were collected for analysis (bacterioscopy, vaginal discharge pH measurement, bacteriological test). On day 9–11 of hospitalisation, patients had another speculum examination; clinical symptoms dynamics, pH and bacterioscopic test results were evaluated. Satisfaction with therapy, compliance and therapy-related adverse events were recorded.

Study Results. Various *Staphylococcus* spp. were the most prevalent cause of the conditions in the study group ($n = 17$; 42.5%). In controls this value was 12 (44.4%). *Staphylococcus* spp. were mostly opportunistic saprophytic flora and usually were not pathogens, except for *Staphylococcus haemolyticus*, which was found in 11 (27.5%) patients in the study group and in 3 (11.1%) controls. *Lactobacillus* spp. was diagnosed more often in controls than in the study group: 12 (44.4%) vs. 9 (22.5%) ($p = 0.05$). The control group was diagnosed only with *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*; they also prevailed in the study group, together with *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus paracasei*. At pH > 4.5 , cervical canal culture was characterised with a variety of opportunistic pathogens and normal flora.

After the therapy, patients in both groups did not complain of vaginal discharges. Physical examination demonstrated normal vaginal wall colour and moderate discharges. Vaginal discharge pH was significantly lower in the study group and was normal in controls.

Conclusion. The majority of patients with vulvovaginitis and IIC in the second trimester of pregnancy had lower prevalence as well as lower absolute and relative amount of *Lactobacillus* spp. in their cervical canal discharge. At the same time, increase in vaginal pH is associated with changes in the quality ratio of lactic acid bacilli.

Keywords: cervical canal microbiota, insuficiencia istmicocervical, vaginal discharge pH, vulvovaginitis.

Contributions: Spiridonova, N.V. — study design; data for analysis, approval of the manuscript for publication; Kaganova, M.A., Bezrukova, A.A. and Devyatova, O.O. — thematic publications review; statistical data processing; text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Spiridonova N.V., Kaganova M.A., Devyatova O.O., Bezrukova A.A. Cervical Canal Microbiota Features in Second Trimester of Pregnancy in Insuficiencia Istmicocervical with Clinical Signs of Vulvovaginitis Depending on Vaginal Discharge pH. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 12–19. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-12-19

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 позволяет 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 влагалища 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, требующей предоставления медицинской помощи матери (О34.4). Исследование проходило 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

Казанова 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. eLIBRARY.RU SPIN: 1520-7204. <https://orcid.org/0000-0001-5879-418X>. E-mail: tkaganova@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. eLIBRARY.RU SPIN: 7105-4287. E-mail: bezzrukova@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 12.)

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).

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 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 $\leq 4,5$ 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 оценивались 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 вариант — 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 ($M_{\text{геом}}$).

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, весо-ростовым 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 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

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

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 больные 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,

Таблица 1 / Table 1

Клинико-anamnestические данные пациенток исследуемых групп, Me (IQR)
Clinical and anamnesic information of patients, Me (IQR)

Параметры / Parameter	Основная группа / Study group (n = 40)	Группа сравнения / Comparison group (n = 27)	P
Возраст, годы / Age, years	31,00 (25,00–35,75)	32,00 (27,00–34,00)	0,677
Рост, см / Height, cm	164,00 (162,00–168,00)	165,00 (163,00–168,00)	0,512
Масса тела, кг / Body weight, kg	68,00 (59,25–79,50)	65,00 (55,00–73,00)	0,163
Индекс массы тела, кг/м ² / BMI, kg/m ²	25,12 (22,22–28,56)	22,49 (20,81–26,37)	0,082
Число родов в анамнезе / Parity	1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	0,487
Срок неразвивающейся беременности в анамнезе, недели / Previous missed miscarriage duration, weeks	6,00 (6,00–8,00)	7,50 (5,00–7,50)	0,759
Количество госпитализаций за данную беременность / No. of hospitalisations during this pregnancy	1,00 (0,00–2,00)	0,00 (0,00–1,00)	0,078

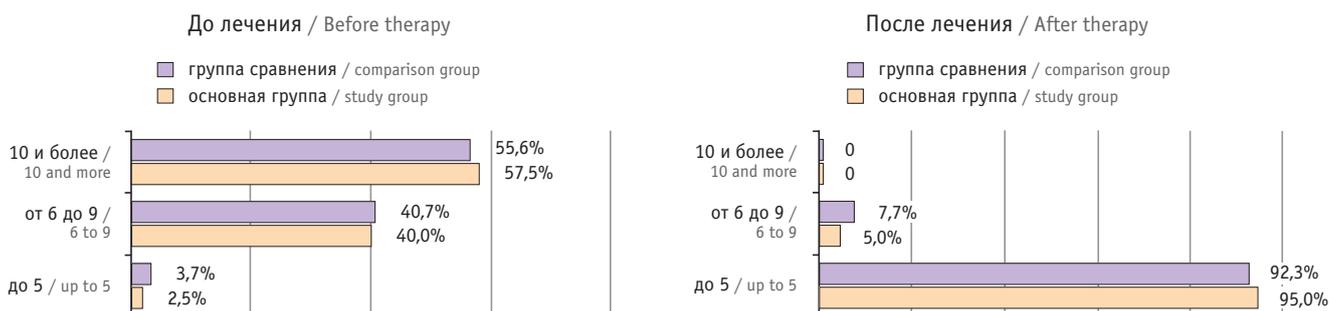
Таблица 2 / Table 2

Данные ультразвукового исследования при госпитализации у пациенток исследуемых групп, Me (IQR)
Results of ultrasound examinations during hospitalisation of study patients, Me (IQR)

Показатели / Parameter	Основная группа / Study group (n = 40)	Группа сравнения / Comparison group (n = 27)	p
Срок беременности, недели / Gestational age, weeks	24,75 (21,13–27,38)	28,50 (21,00–30,50)	0,271
Предполагаемая масса плода, г / Expected fetus weight, g	585,50 (394,75–1121,75)	1020,55 (430,75–1838,25)	0,226
Толщина плаценты, мм / Placenta thickness, mm	26,00 (23,00–29,75)	30,50 (21,75–34,00)	0,263
Индекс амниотической жидкости, мм / Amniotic fluid index, mm	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

Fig. 1. WBC per HPF ($\times 1,000$ magnification) before and after therapy in the study and control groups



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 имелись 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 рН влагалища был равен 5,0 (4,8–5,0), вероятно, за счет высокого эстрогенного фона, присущего беременности. В группе сравнения до лечения медиана рН 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). 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. 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 $pH > 4,5$ (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 в 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 $10^{3,37}$

Таблица 3 / Table 3

Результаты посева из цервикального канала при истмико-цервикальной недостаточности в зависимости от уровня рН влагалища
Cervical canal culture in insufficiencia istmicocervical depending on vaginal pH

Микроорганизмы / Microorganism	Основная группа / Study group (n = 40)		Группа сравнения / Comparison group (n = 27)		χ^2 , p
	n (%)	$M_{геом} / M_{геом}$	n (%)	$M_{геом} / M_{геом}$	
<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 / Total bacterial mass, lg	29 (72,5)	$10^{3,70}$	19 (70,4)	$10^{3,37}$	$\chi^2 = 0,04$; p = 0,849

в группе сравнения), многообразии 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 pH и результаты бактериоскопического исследования мазка.

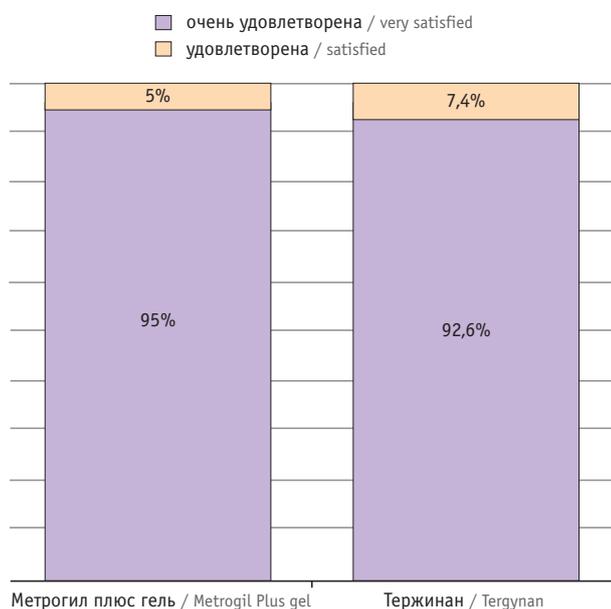
После проведенного лечения в обеих группах отсутствовали жалобы на патологические выделения из влагалища. При объективном осмотре визуализировались нормализация окраски стенок влагалища, умеренные выделения. Несмотря на исходно высокое число лейкоцитов у участниц обеих групп, после проведенного лечения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

Мы регистрировали удовлетворенность терапией и compliance 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 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 ($p = 0,277$).

Рис. 2. Степень удовлетворенности пациенток проводимым лечением

Fig. 2. Patient satisfaction with therapy



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, ацидофильная 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. В исследовании [22] при доношенной беременности роста микрофлоры не было у каждой третьей пациентки при преждевременном разрыве плодных оболочек, схожие данные мы получили в этом исследовании, тогда как при физиологически протекающей доношенной беременности рост микрофлоры в цервикальном канале с использованием тех же сред отсутствовал в 50% случаев.

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 биоте 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 посе-

вах 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, ассоциированных 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 метроэндометриты. 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 / REFERENCES

1. Доброхотова Ю.С., Степанян А.В., Шустова В.В. 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 Obstetrician-Gynecologist. 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 методик. 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. Postgraduate Bulletin of the Volga Region. 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.

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).

- 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. Invest.* 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. [Prilepskaya V.N., Bayramova G.R. Etiopathogenesis, diagnosis and modern approaches to bacterial vaginosis therapy. *Russian Medical Journal.* 2002; 10(18): 795–7. (in Russian)]
 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. [Titova S.I., Goncharova N.G. Assessment of clinical efficiency, safety and tolerance of a combination of probiotics and enterosorbent in bacterial vaginosis therapy. *Lechaschi Vrach.* 2008; 10: 74–7. (in Russian)]
 22. Казанова 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., Хаяутин 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 цервикально-вагинальной 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: 27.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 25.02.2021