

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

ОСОБЕННОСТИ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЦЕРВИЦИТЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

**Данусевич И.Н.,
Наделяева Я.Г.,
Лазарева Л.М.,
Немченко У.М.
Колесникова Л.И.**

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003 ул. Тимирязева, 16,
Иркутск, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Данусевич Ирина Николаевна,
e-mail: irinaemails@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Изучение микробиома в условиях вялотекущего процесса и малосимптомной клинической картины у женщин с невынашиванием беременности позволит понять роль микробного фактора в развитии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ).

Цель исследования. Изучить состав вагинальной микробиоты при хроническом цервиците и хроническом эндометрите для оценки объема диагностических обследований у пациенток с невынашиванием беременности.

Материалы и методы. В обсервационном исследовании приняли участие 113 пациенток с невынашиванием беременности, ассоциированным с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Респондентки заполнили анкеты, им было проведено общеклиническое, гинекологическое и инструментальное обследование. Оценка микробиоты вагинального содержимого включала микробиологические, молекулярно-биологические и бактериологические методы. Статистический анализ данных проводился с применением программы Statistica 6.1 StatsoftInc., США.

Результаты. Во всех исследуемых группах были выявлены ассоциации микроаэрофилов с представителями микоплазм ($p > 0,05$); облигатно-анаэробная и факультативно-анаэробная флора преобладала у пациенток с ХЭ и ХЦ с ХЦ ($\chi^2 = 0,014$, $p < 0,05$); ВПЧ в ассоциации с облигатно-анаэробной и факультативно-анаэробной флорой наблюдались в группах с наличием хронического цервицита ($p < 0,001$); герпесвирусная инфекция была выявлена в группах с ХЦ и ХЭ с преобладанием ЦМВ-инфекции у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 0,045$, $p < 0,05$), при этом, количество лактобацилл не имело существенных различий. Видовое разнообразие влагалищного биотопа при хроническом эндометрите не зависело от активности плазматических клеток в эндометрии, микробиота выявлялась в низких не патогенных титрах (10^2 – 10^4 КОЕ/мл).

Заключение. Необходимо учитывать качественный и количественный состав дисбиотических изменений вагинальной микробиоты для улучшения диагностики этиологического фактора и обоснования проведения углубленного обследования, включая оценку иммунного статуса, в целях улучшения эффективности профилактики невынашивания беременности, ассоциированной с ХВЗОМТ.

Ключевые слова: репродуктивный возраст, хронический цервицит, хронический эндометрит, невынашивание беременности

Статья поступила: 27.02.2025
Статья принята: 10.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Данусевич И.Н., Наделяева Я.Г., Лазарева Л.М., Немченко У.М., Колесникова Л.И. Особенности вагинальной микробиоты при хроническом цервиците и хроническом эндометрите у женщин с невынашиванием беременности. Acta biomedica scientifica. 2025; 10(3): 12-21. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.2

FEATURES OF VAGINAL MICROBIOTA IN CHRONIC CERVICITIS AND CHRONIC ENDOMETRITIS IN WOMEN WITH MISCARRIAGE

**Danusevich I.N.,
Nadelyaeva Ya.G.,
Lazareva L.M.,
Nemchenko U.M.,
Kolesnikova L.I.**

Scientific center for family health
and human reproduction problems
(Timiryazev Str., 16, 664003 Irkutsk,
Russian Federation)

Corresponding author:
Irina N. Danusevich,
e-mail: irinaemails@gmail.com

RESUME

Background. Studying the microbiome in the conditions of a sluggish process and low-symptom clinical picture in women with miscarriage will help to understand the role of the microbial factor in the development of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (CIP).

The aim. To study the composition of vaginal microbiota in chronic cervicitis and chronic endometritis to assess the scope of diagnostic examinations in case of miscarriage.

Material and methods. The observational study involved 113 patients with miscarriage associated with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs. The respondents filled out questionnaires, underwent general clinical, gynecological and instrumental examination. Evaluation of the microbiota of the vaginal contents included microbiological, molecular biological and bacteriological methods. Statistical analysis of the data was carried out using the Statistica 6.1 Statsoft Inc., USA program.

Results. In all study groups, associations of microaerophiles with mycoplasma representatives were revealed ($p > 0.05$); obligate anaerobic and facultative anaerobic flora prevailed in patients with CE and CE with chronic cervicitis ($\chi^2 = 0.014$, $p < 0.05$); HPV in association with obligate anaerobic and facultative anaerobic flora were observed in groups with chronic cervicitis ($p < 0.001$); herpesvirus infection was detected in groups with chronic cervicitis and CE with a predominance of CMV infection in patients with chronic endometritis ($\chi^2 = 0.045$, $p < 0.05$), while the number of lactobacilli did not have significant differences.

The species diversity of the vaginal biotope in chronic endometritis did not depend on the activity of plasma cells in the endometrium, the microbiota was detected in low non-pathogenic titers (102–104 CFU/ml).

Conclusion. It is necessary to take into account the qualitative and quantitative composition of dysbiotic changes in the vaginal microbiota to improve the diagnosis of the etiological factor and justify an in-depth examination, including an assessment of the immune status, in order to improve the effectiveness of preventing miscarriage associated with chronic pelvic inflammatory disease.

Key words: reproductive age, chronic cervicitis, chronic endometritis, miscarriage

Received: 27.02.2025
Accepted: 10.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Danusevich I.N., Nadelyaeva Ya.G., Lazareva L.M., Nemchenko U.M., Kolesnikova L.I. Features of vaginal microbiota in chronic cervicitis and chronic endometritis in women with miscarriage. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 12–21. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.2

ВВЕДЕНИЕ

Одно из ведущих мест в структуре заболеваний репродуктивной функции у женщин занимают хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов (ХВЗОМТ), развитие которых происходит в основном в результате восходящей инфекции из влагалища [1, 2, 3].

Осложнениями являются нарушения гестационного процесса: O02.1 – несостоявшийся выкидыш; O03.9 – полный или неуточненный самопроизвольный аборт (потеря беременности) без осложнений; O03.4 – неполный самопроизвольный аборт без осложнений; O02.1 – гибель эмбриона (ранняя гибель плода). Привычное невынашивание беременности чаще бывает вызвано персистирующей хронической инфекцией [4, 5]. Данные ранее проведенных исследований показали трудности верификации возбудителя у женщин с невынашиванием беременности в связи с вялотекущим течением воспаления и преобладанием смешанной инфекции [6]. В 80–82 % случаев хронические воспалительные заболевания органов малого таза приводят к бесплодию. Заболевания матки и эндометрия, так называемый «маточный фактор» бесплодия, встречается более чем у половины женщин репродуктивного возраста [5, 7].

Диагностика ХВЗОМТ сложна, поскольку она может быть следствием абсолютных возбудителей, передающихся половым путем, таких как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* [8], или, когда условно-патогенные: облигатно-анаэробные и факультативно-анаэробные и их ассоциации, которые являются частью вагинального микробиома, при нарушенной иммунокомпетентности организма поднимаются в верхние отделы половых путей и вызывают воспаление [1, 5, 9, 10].

Течение хронических заболеваний стёртое, вялотекущее, а возбудитель выявляется у 25 % пациенток. Острое начало воспалительного процесса стало наблюдаться реже из-за частого применения антибиотиков и возникшей к ним резистентности [11]. Как правило, заболевание развивается постепенно, с медленным нарастанием клинической симптоматики [12]. Стертость клинической картины, прогрессивно-волновое течение, трудности диагностики возбудителя создают значительные трудности ранней диагностики воспалительного процесса. Хроническое воспаление не только снижает шанс на излечение, но и тактически меняет подход к ведению таких больных. Таким образом, изучение структуры микробиоты генитального тракта, а также взаимодействие представителей друг с другом внутри микробиоты, позволит оценить их роль в поддержании хронических воспалительных заболеваний генитального тракта для улучшения эффективности профилактики невынашивания беременности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состав вагинальной микробиоты при хроническом цервиците и хроническом эндометрите

для оценки объема диагностических обследований у пациенток с невынашиванием беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обзорное исследование с учетом критериев включения и исключения были включены женщины с невынашиванием беременности (МКБ–10: O62.2), ассоциированным с хроническим эндометритом (ХЭ) (Код МКБ–10: N71.1) и/или хроническим цервицитом (ХЦ) (МКБ–10 N72; МКБ–11-GA04 Цервицит), осмотренные гинекологом на амбулаторном приеме в 2021–2022 гг.

Критерии включения в группу исследования: возраст пациентки 18–45 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; готовность участницы соблюдать все процедуры исследования и доступность участника в течение всего срока исследования; наличие в анамнезе потерь беременности; наличие признаков эндометрита по результатам гистологического исследования; наличие признаков хронического цервицита по результатам кольпоскопии.

Критерии исключения: дисплазии шейки матки умеренной и выраженной степени тяжести; подозрение на опухолевый процесс; наличие ИППП на момент включения; использование антибиотиков, иммуномодуляторов, витаминных препаратов, антибактериальных вагинальных препаратов в течение последних 6 мес.; использование гормонального вагинального кольца для контрацепции; период беременности или кормления грудью.

Все участницы исследования были проанкетированы, им были проведены измерения основных антропометрических параметров и показателей жизненно важных функций. Антропометрические измерения включали рост, вес, окружность талии (WC). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как: вес (кг) / рост (м)². Гинекологический осмотр включал: бимануальный влагалищный осмотр, цитологическое исследование цервикальных мазков с целью исключения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, измерение pH влагалищной жидкости с помощью индикаторных полосок Кольпо-тест pH, проведение расширенной кольпоскопии для оценки состояния шейки матки. Диагноз хронический эндометрит был поставлен на основании данных клинического осмотра, ультразвукового сканирования, гистологического и иммуногистохимического исследования ткани эндометрия. В асептических условиях после обработки влагалища и шейки матки 0,02 % раствором хлоргексидина биглюконата, без обезболивания и расширения цервикального канала, производилась пайпель-биопсия эндометрия или гистероскопия с гистологическим исследованием биоптата. Отбор материала проведен в соответствии с разработанными стандартными операционными процедурами и доставлен в лаборатории для дальнейшего микробиологического, гистологического и иммуногистохимического исследования (определение CD 138 с использованием стандартных

наборов антител «Dako» (Дания)). Результаты реакций для CD138 оценивались по наличию или отсутствию положительной цитоплазматической реакции отдельных клеток в строме эндометрия (плазматические клетки): реакция есть в большинстве клеток (+++); реакция есть менее чем в половине клеток (++) ; реакция есть в единичных клетках (+); нет реакции (0).

Микробиологические методы обследования включали микроскопическое исследование влажных мазков для оценки состояния микробиоценоза влагалища, молекулярно-биологического исследования отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудителей инфекции, передаваемые половым путем и вирус папилломы человека (ВПЧ) («ДНК-Технологии», Россия). Микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные, факультативно- и облигатно-анаэробные микроорганизмы позволило выявить условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) (семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* A и B групп, *Staphylococcus*, *Enterococcus* spp, *Bacteroides* spp. и другие). Мазки из влагалища для бактериологии взяты с соблюдением правил асептики ватным тампоном в пробирку с транспортной средой AMIES без угля (модификация среды STUART (HIMEDIA)). Вагинальное отделяемое засеивали на стандартные питательные среды, проводили учет колониеобразующих единиц (КОЕ). Идентификацию осуществляли с использованием стандартизированных бактериологических алгоритмов, с учетом морфологических, культуральных и биохимических свойств. Оценку микробиоты влагалища, эндометрия проводили с использованием микробиологических методов исследования в соответствии с медицинской технологией «Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища».

Статистический анализ данных проводился с применением программы Statistica 6.1 StatsoftInc., США. Методы статистического анализа включали в себя описательную статистику. Для проверки статистической гипотезы о равенстве двух независимых выборок в случае нормально распределенных непрерывных величин использован параметрический критерий Стьюдента (*t*-test). В случае распределения величин отличного от нормального использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney) и K-Stest Колмогорова – Смирнова (данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего). При анализе таблиц сопряженности 2x2 для оценки статистической значимости различий двух и более относительных показателей использовали непараметрический метод: критерий хи-квадрата (Yates corrected Chi-square). Величина уровня статистической значимости (p) принята равной 0,05. В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2020 ред.), все исследования были одобрены локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 8.4 от 16.11.2020). Все пациентки подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки (138) были распределены в зависимости от поставленного диагноза: первую группу составили 25 женщин группы контроля со средним возрастом $36,8 \pm 6,12$ лет; во вторую группу включено 54 женщины с верифицированным диагнозом хронического эндометрита, средний возраст которых составил $31,2 \pm 0,4$ года; в третью группу включена 21 пациентка с сочетанием хронических цервицита и эндометрита, средний возраст составил $33,8 \pm 6,06$ лет; и 4-я группа – это пациентки с хроническим цервицитом – 38 женщин, средний возраст которых составил $28 \pm 1,1$ лет.

В рамках стандартного обследования всем пациенткам проведено исследование влажных мазков для оценки состояния микробиоценоза влагалища с оценкой количества лейкоцитов в поле зрения и морфологического состава микрофлоры. Результаты представлены в таблице 1.

В группе женщин с ХЭ в сочетании с ХЦ в 50 % образцах констатирован дисбиоз с преобладанием палочковой микрофлоры. В группе с ХЦ встречалась как палочковая, так и коккобацилярная микрофлора. Во всех группах не выявлено повышения лейкоцитов, однако отмечено повышение количества лейкоцитов у женщин с хроническим цервицитом и эндометритом в сравнении с таковым в других исследуемых группах ($p < 0,05$).

Микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные, факультативно-, облигатно-анаэробные микроорганизмы позволило оценить частоту встречаемости условно-патогенных микроорганизмов: у женщин с ХЭ УПМ выявлена в 100 % случаев, у 94 % – с ХЦ, у 76 % – с ХЭ+ХЦ, в группе контроля – у 6 % ($p < 0,05$ в сравнении с контролем). В группе, в целом, количество УПМ находилось в диапазоне 10^2 – 10^7 КОЕ/мл и представлено факультативно-анаэробными грамположительными кокками, факультативными грамотрицательными палочками, дрожжеподобными грибами, микроаэрофилами с представителями микоплазм, представителями герпесвирусной инфекции.

Анализ структуры влагалищной микробиоты в группе с хроническим цервицитом показал наличие 8-ми ассоциаций микробных видов, таких как микроаэрофилы с представителями микоплазм (33 %), ВПЧ в сочетании с УПМ (25 %), кандидоз в сочетании с УПМ (19 %), наличие условно-патогенной микробиоты (11 %) ($\chi^2 = 0,002$, $p < 0,01$) (рис. 1).

Видовое разнообразие вагинальной микробиоты при хроническом цервиците по результатам микробиологического (культурального) исследования отделяемого женских половых органов представлено на рисунке 1.

У пациенток с хроническим эндометритом микробное разнообразие было представлено шестью ассоциациями в виде сочетания уреоплазмы-гарднереллы-микоплазмы у 34 %, УПМ присутствовали в 25 % случаев, сочетание с кандидозной инфекцией

ТАБЛИЦА 1

РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛАГАЛИЩНЫХ МАЗКОВ
У ЖЕНЩИН ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И ГРУППЫ
КОНТРОЛЯ

TABLE 1

RESULTS OF MICROSCOPIC EXAMINATION
OF VAGINAL SMEARS IN WOMEN OF THE EXAMINED
GROUPS AND THE CONTROL GROUP

Точка забора материала	Уретра	Цервикальный канал	Влагалище	Характер микрофлоры
Количество лейкоцитов				
Группа 1 (женщины группы контроля)	3 ± 1,1	10 ± 4,3	12 ± 5,1	Палочковая – 85 % Смешанная – 7 % Коккобациллярная – 8 %
Группа 2 (женщины с ХЭ)	4 ± 1,3	10 ± 3,7	7 ± 3,2*	Палочковая – 49 % Смешанная – 14 % Коккобациллярная – 37 %
Группа 3 (женщины с ХЭ и ХЦ)	2 ± 1,0	10 ± 5,6	23 ± 7,3*	Палочковая – 90 % Смешанная – 10 %
Группа 4 (женщины с ХЦ)	2 ± 0,9	10 ± 3,7	15 ± 5,9	Палочковая – 29 % Смешанная – 39 % Коккобациллярная – 32 %

Примечания: уровень значимости * $p < 0,05$, критерий χ^2 Пирсона. Для палочковой микрофлоры $\chi^2 < 0,001$ между 1 и 2, 4 группами, $\chi^2 < 0,05$ между 2 и 4 группами. Для смешанной микрофлоры $\chi^2 < 0,001$ между 1, 2, 4 и 3 группами. Для коккобациллярной микрофлоры $\chi^2 < 0,001$ между 1, 3 и 2, 4 группами.

наблюдалось у 18 % ($\chi^2 = 0,035$, $p < 0,05$). ЦМВ-инфекция выявлена у 10 %, а ВПГ у 5 % женщин, ВПЧ в сочетании с кандидозом отмечен у 8 % ($p > 0,05$).

Видовое разнообразие вагинальной микробиоты при хроническом эндометрите по результатам микробиологического (культурального) исследования отделяемого женских половых органов представлено на рисунке 2.

Хронический эндометрит и хронический цервицит нередко дополняют друг друга. У пациенток с ХЭ в сочетании с ХЦ микробное разнообразие было представлено 4-мя ассоциациями: сочетание уреоплазмы-гарднереллы у 22 %, УПМ в 26 % случаев, сочетание кандидозной инфекцией с УПМ наблюдалось у 20 %, сочетание ВПЧ с УПМ выявлено у 32 % женщин ($\chi^2 = 0,215$, $p > 0,05$).

Видовое разнообразие вагинальной микробиоты при хроническом эндометрите и цервиците по результатам микробиологического (культурального) исследования отделяемого женских половых органов представлено на рисунке 3.

У пациенток группы контроля по результатам микробиологического (культурального) исследования отделяемого женских половых органов были выявлены гарднереллы в количестве 10^2 КОЕ/мл, лактобактерии в количестве 10^{7-8} КОЕ/мл.

Сравнивая видовое разнообразие микробиоты при ХЦ, ХЭ и при сочетании ХЭ с ХЦ: во всех исследуемых группах с наличием хронического воспаления были выявлены ассоциации микроаэрофилов с представителями микоплазм ($p > 0,05$); УПМ преобладала у пациенток с ХЭ и ХЭ с ХЦ ($\chi^2 = 0,014$, $p < 0,05$); ВПЧ в ассоциации с УПМ преобладала в группах с наличием хронического

цервицита (группы с ХЦ и ХЦ с ХЭ), ($p < 0,001$); герпесвирусная инфекция была выявлена в группах с ХЦ и ХЭ с преобладанием ЦМВ-инфекции у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 0,045$, $p < 0,05$).

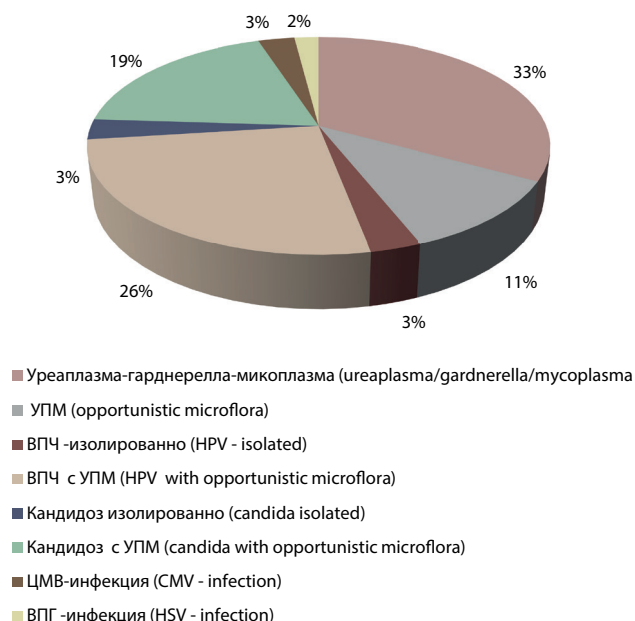


РИС. 1.
Видовое разнообразие вагинальной микробиоты в группе с хроническим цервицитом

FIG. 1.
Species diversity of vaginal microbiota in a group with chronic cervicitis

Результаты нашего исследования показали, что при ХЦ лактобациллы наблюдались в количестве 10^4 КОЕ/мл, при сочетании ХЭ и ХЦ в 10^4 КОЕ/мл, а при ХЭ количество лактобацилл представлено в количестве $10^{4,7}$ КОЕ/мл, что не имело существенных различий.

Показано, что количество лактобацилл, играющих основную роль в защите слизистой от инфицирования, по-разному взаимодействует с представителями условно-патогенной микрофлоры и с патогенной флорой. В таблице 2 представлено микробное разнообразие вагинального биотопа в зависимости от количества лактобацилл.

При количестве лактобацилл 10^{7-8} (Lg КОЕ/мл) наибольшее видовое разнообразие наблюдалось у пациенток с хроническим цервицитом. При количестве лактобацилл 10^{5-7} (Lg КОЕ/мл) видовое разнообразие не имело различий. С низким содержанием лактобацилл ($10^{<5}$ Lg КОЕ/мл) ассоциировано наибольшее микробное разнообразие, которое имели пациентки с ХЭ.

Проведен анализ активности воспаления в ткани эндометрия в группе пациенток с хроническим эндометритом по выявлению плазматических клеток с CD 138, который является диагностическим маркером наличия воспаления в эндометрии. У пациенток с положительной

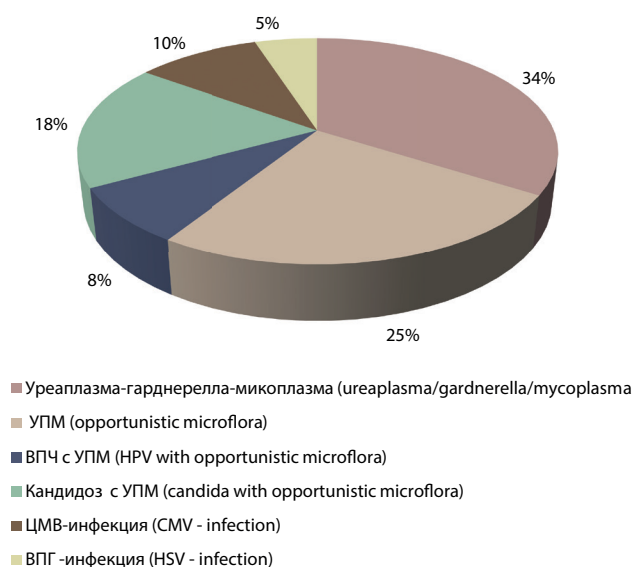


РИС. 2.
Видовое разнообразие вагинальной микробиоты в группе с хроническим эндометритом

FIG. 2.
Species diversity of vaginal microbiota in a group with chronic endometritis

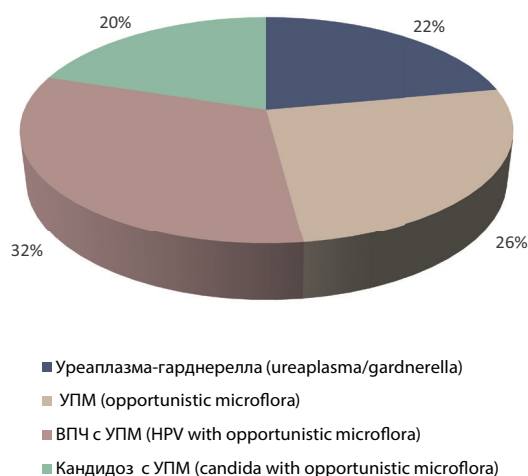


РИС. 3.
Видовое разнообразие вагинальной микробиоты в группе с хроническим эндометритом и цервицитом

FIG. 3.
Species diversity of vaginal microbiota in a group with chronic endometritis and cervicitis

ТАБЛИЦА 2

КОЛИЧЕСТВО ВИДОВ ВАГИНАЛЬНОГО БИОТОПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА ЛАКТОБАЦИЛЛ У ЖЕНЩИН С ХВЗОМТ

TABLE 2

THE NUMBER OF VAGINAL BIOTOPE SPECIES DEPENDING ON THE NUMBER OF LACTOBACILLI IN WOMEN WITH CHRONIC PELVIC INFLAMMATORY DISEASE

Количество лактобацилл	10^{7-8}	10^{5-7}	$10^{<5}$
Количество видов в вагинальном биотопе (n (%))			
Группа 1 (женщины группы контроля)	1 (6 %)	0	0
Группа 2 (женщины с ХЭ)	3 (18 %)	6 (38 %)	7 (44 %)
Группа 3 (женщины с ХЭ и ХЦ)	2 (13 %)	6 (38 %)	4 (25 %)
Группа 4 (женщины с ХЦ)	8 (50 %)	4 (25 %)	3 (19 %)
<i>p</i>	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	$p > 0,05$	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$

Примечание: критерий Хи-квадрат.

цитоплазматической реакцией в большинстве клеток в строме эндометрия выявлено снижение количества лактобацилл ($p < 0,05$) и в составе мазка на микрофлору отмечалось достоверно низкое количество лейкоцитов как в цервикальном канале, так и во влагалище ($p < 0,05$). Видовое разнообразие влагалищного биотопа не отличалось при сравнении между группами, где положительная цитоплазматическая реакция наблюдалась в большинстве клеток стромы эндометрия и группой, где положительная цитоплазматическая реакция наблюдалась менее чем в половине клеток стромы эндометрия, хотя при положительной цитоплазматической реакции в большинстве клеток стромы эндометрия микробиота выявлялась в низких не патогенных титрах (10^2 – 10^4 КОЕ/мл).

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование микроскопии позволяет уточнить характер микрофлоры вагинального отделяемого для выявления сопутствующих вагинальных инфекций (бактериальный вагиноз, трихомониаз, аэробный вагинит, кандидозный вульвовагинит). Оценивая результаты микроскопического исследования влагалищных мазков, у женщин с ХЭ количество эпителиальных клеток преобладало над количеством лейкоцитов, что указывало на вагинальный дисбиоз. Такая же картина наблюдалась в группе женщин с ХЭ в сочетании с ХЦ, в 50 % образцах констатирован дисбиоз с преобладанием палочковой микрофлоры. В группе с ХЦ встречалась как палочковая, так и коккобациллярная микрофлора. Результаты мазка на микрофлору показали отсутствие повышения количества лейкоцитов в 3-х общепринятых точках забора материала, что не исключает наличие легкого течения или хронизации инфекционного процесса [1, 2].

У 94 % пациенток с хроническим цервицитом по результатам молекулярно-биологических и бактериологических методов исследования влагалищного содержимого выявлены условно-патогенные микроорганизмы. Анализ структуры влагалищной микробиоты показал наличие 8-ми ассоциаций микробных видов, таких как микроаэрофилы с представителями микоплазм у 33 %, ВПЧ в сочетании с УПМ у 25 %, кандидоз в сочетании с УПМ у 19 %, наличие условно-патогенной микробиоты у 11 % ($\chi^2 = 0,002$, $p < 0,01$). Наибольшее видовое разнообразие наблюдалось у пациенток с хроническим цервицитом при количестве лактобацилл 10^{7-8} (Лг КОЕ/мл).

При наличии хронического эндометрита у 100 % женщин были выявлены условно-патогенные микроорганизмы. Микроскопическая характеристика мазка указывала на наличие коккобациллярной флоры в 37 % случаев, что свидетельствовало в пользу вагинита. Вагинальная микробиота по результатам молекулярно-микробиологического исследования отделяемого влагалищного секрета представлено шестью ассоциациями в виде сочетания уреаплазмы-гарднереллы-микоплазмы

у 34 %, УПМ присутствовали в 25 % случаев, сочетание с кандидозной инфекцией наблюдалось у 18 % ($\chi^2 = 0,035$, $p < 0,05$). ЦМВ-инфекция выявлена у 10 %, а ВПГ у 5 % женщин, ВПЧ в сочетании с кандидозом отмечен у 8 % ($p > 0,05$). Наибольшее микробное разнообразие у пациенток с ХЭ ассоциировано с низким содержанием лактобацилл ($10^{<5}$ Лг КОЕ/мл), что подтверждает важную роль лактобактерий в поддержании иммунологической состоятельности слизистой влагалища. Проведен анализ активности воспаления в ткани эндометрия по выявлению плазматических клеток с CD 138. Видовое разнообразие влагалищного биотопа не отличалось при сравнении между группами, где положительная цитоплазматическая реакция наблюдалась в большинстве клеток стромы эндометрия и группой, где положительная цитоплазматическая реакция наблюдалась менее чем в половине клеток стромы эндометрия, хотя при положительной цитоплазматической реакции в большинстве клеток стромы эндометрия микробиота выявлялась в низких, не патогенных титрах (10^2 – 10^4 КОЕ/мл), на фоне сниженного количества лактобацилл ($p < 0,05$), что в основном характерно для хронического вялотекущего процесса при нарушенной иммунокомпетентности организма.

При сочетании ХЭ и ХЦ – условно-патогенные микроорганизмы были выявлены у 76 % пациенток. Микробное разнообразие было представлено 4-мя ассоциациями: сочетанием уреаплазмы-гарднереллы в 22 % случаев, УПМ (семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* A и B групп, *Enterococcus* spp, *Bacteroides* spp. и другие) в 26 % случаев, сочетание кандидозной инфекцией с УПМ наблюдалось в 20 %, сочетание ВПЧ с УПМ выявлено у 32 % женщин ($\chi^2 = 0,215$, $p > 0,05$). Наибольшее видовое разнообразие вагинальной микробиоты у пациенток в сочетании ХЭ и ХЦ встречалось при количестве лактобацилл 10^{5-7} (Лг КОЕ/мл).

Хронический эндометрит и хронический цервицит нередко дополняют друг друга, наличие хронического цервицита является одним из диагностических маркеров ХЭ [13]. Сравнивая видовое разнообразие микробиоты при ХЦ, ХЭ и при сочетании ХЭ с ХЦ: во всех исследуемых группах с наличием хронического воспаления были выявлены ассоциации микроаэрофилов с представителями микоплазм ($p > 0,05$); УПМ преобладала у пациенток с ХЭ и ХЭ с ХЦ ($\chi^2 = 0,014$, $p < 0,05$); ВПЧ в ассоциации с УПМ преобладала в группах с наличием хронического цервицита (группы с ХЦ и ХЦ с ХЭ), ($p < 0,001$); герпесвирусная инфекция была выявлена в группах с ХЦ и ХЭ с преобладанием ЦМВ-инфекции у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 0,045$). Результаты нашего исследования подтверждают современные тенденции преобладания условно-патогенной микрофлоры при ХВЗОМТ [14, 15, 16]. Преобладание УПМ у пациенток с хроническим цервицитом можно расценивать как причину хронизации воспаления и инициации инфицирования эндометрия [5, 17]. Преобладание у женщин с хроническим цервицитом папилломавирусной инфекции в вагинальной микробиоте объясняется тропностью ВПЧ к тканям шейки

матки, и возможно связано с острым течением воспаления. ЦМВ – инфекция чаще позиционируется как оппортунистическая инфекция и выявляется на фоне иммунодефицитных состояний. Преобладание данного возбудителя у пациенток с ХЭ свидетельствует о том, что имеет место нарушенная иммунокомпетентность организма у пациенток с ХЭ [10, 17, 18].

Состав микробиоты влагалища играет важную роль в поддержании здоровья влагалища. Лактобациллы, как самый многочисленный вид, представленный во влагалищном биотопе, обеспечивают стабильность количественного и видового состава нормальной микрофлоры посредством образования биопленки в результате специфической адгезии на эпителиальных клетках влагалища, что поддерживает «здоровье влагалища» и нормальную ее экосистему [19].

Данные о количестве лактобацилл, по данным литературы, во влагалище здоровой женщины составляет от 10^5 до 10^9 КОЕ/мл, что составляет около 95 % всей микрофлоры влагалища, с преобладанием анаэробной флоры [10, 12]. Известно, что из более, чем 150 видов лактобацилл лишь менее 10 встречаются во влагалище здоровой женщины.

Результаты нашего исследования показали, что количество лактобацилл существенно не отличалось в группах женщин с ХВЗОМТ. Показано, что количество лактобацилл, играющих основную роль в защите слизистой от инфицирования, по-разному взаимодействует с представителями условно-патогенной микрофлоры и с патогенной флорой. Количество лактобактерий 10^8 КОЕ/мл чаще наблюдалось у пациенток с хроническим цервицитом; пациентки с ХЭ и хроническим цервицитом чаще имели количество лактобактерий в диапазоне 10^{5-7} КОЕ/мл, а количество лактобактерий $10^{<5}$ КОЕ/мл отмечено у пациенток с хроническим эндометритом ($p < 0,05$). Возможно, предположить наличие более глубоких дисбиозов при хроническом эндометрите [13, 14, 20, 21]. При количестве лактобацилл 10^{7-8} (Lg КОЕ/мл) наибольшее видовое разнообразие наблюдалось у пациенток с хроническим цервицитом. При количестве лактобацилл 10^{5-7} (Lg КОЕ/мл) наибольшее видовое разнообразие встречалось у пациенток при сочетании ХЭ и ХЦ. С низким содержанием лактобацилл ($10^{<5}$ Lg КОЕ/мл) ассоциировано наибольшее микробное разнообразие, которое имели пациентки с ХЭ, что подтверждает важную роль лактобактерий в поддержании иммунологической состоятельности слизистой влагалища [18].

Активность воспаления в ткани эндометрия в группе пациенток с хроническим эндометритом оценивали по выявлению плазматических клеток с CD 138, который является диагностическим маркером наличия воспаления в эндометрии. У пациенток с положительной цитоплазматической реакцией в большинстве клеток в строме эндометрия выявлено снижение количества лактобацилл ($p < 0,05$) и в составе мазка на микрофлору отмечалось достоверно низкое количество лейкоцитов как в цервикальном канале, так и во влагалище ($p < 0,05$). Видовое разнообразие влагалищного биотопа не отличалось при сравнении между группами, где

положительная цитоплазматическая реакция наблюдалась в большинстве клеток стромы эндометрия и группой, где положительная цитоплазматическая реакция наблюдалась менее чем в половине клеток стромы эндометрия, хотя при положительной цитоплазматической реакции в большинстве клеток стромы эндометрия микробиота выявлялась в низких, не патогенных титрах (10^2 – 10^4 КОЕ/мл), что в основном, характерно для хронического вялотекущего процесса при нарушенной иммунокомпетентности организма [17, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что есть трудности в однозначной интерпретации результатов лабораторной диагностики этиологического фактора в отношении адекватной оценки клинической ситуации. Полученные данные подтверждают необходимость учитывать дисбиотические изменения в составе вагинальной микробиоты, их качественный и количественный состав у пациенток с невынашиванием беременности, для обоснования проведения углубленного обследования, включая оценку иммунного статуса в целях улучшения эффективности лечения и профилактики невынашивания беременности, ассоциированной с ХВЗОМТ.

Финансирование

Работа выполнена в рамках НИР №121022500180-6.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации РФ 2024. Воспалительные болезни женских тазовых органов. [Clinical guidelines of the Russian Federation 2024. Inflammatory diseases of female pelvic organs. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/643_2 [February 2, 2025].
2. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018; 29(2): 108-114. doi: 10.1177/0956462417744099
3. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections – Management and treatment of specific syndromes – Pelvic Inflammatory Disease (PID). 2016.
4. Довжикова И.В., Андриевская И.А., Петрова К.К. Изменение прогестеронсинтетической функции ворсинчатого хориона при цитомегаловирусной инфекции как один из факторов развития угрозы прерывания беременности на ранних сроках. *Якутский медицинский журнал*. 2020; 2(70): 10-12. [Dovzhikova IV, Andrievskaya IA, Petrova KK. Changes in the progesterone synthetic function of the villous chorion during cytomegalovirus infection as one of the factors in the development

of the threat of miscarriage in the early stages. *Yakut Medical Journal*. 2020, 2(70): 10-12 (In Russ.)). doi: 10.25789/YMJ.2020.70.02

5. Савельева Г.М., Сухих В.Н., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. *Гинекология. Национальное руководство*. М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа»; 2020. [Savelyeva GM, Sukhikh VN, Serov VN, Radzinsky VE, Manukhin IB. *Gynecology. National leadership*. M.: Publishing house "GEOTAR-Media"; 2020 (in Russ.)). doi: 10.33029/9704-5739-9-GIN-2020-1-056

6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. *Руководство для практических врачей*. – М.: Мед. информ. Агентство; 2010. [Sidelnikova VM, Sukhikh GT. *Miscarriage. Guide for practicing physicians*. – M.: Medical information agency; 2010. (In Russ.)).

7. Радзинский В.Е., Козлов Р.С., Духин А.О. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей. *Информационный бюллетень. StatusPraesens*. 2013; 16. [Radzinsky VE, Kozlov RS, Duhin AO. Antibacterial therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs without errors and experiments: a methodological guide for doctors. *Information bulletin. StatusPraesens*. 2013; 16. (In Russ.)).

8. Simms I, Stephenson JM. Pelvic inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know? *Sex Transm Infect*. 2000; 76(2): 80–7. doi: 10.1136/sti.76.2.80

9. Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Немченко У.М. Характеристика основных звеньев иммунитета и цитокинов эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями. *Якутский медицинский журнал*. 2022; 1(77): 79-83. [Danusevich IN, Lazareva LM, Nemchenko UM. Characteristics of the main links of immunity and endometrial cytokines in women with reproductive disorders. *Yakut medical journal*. 2022; 1(77): 79-83. (In Russ.)). doi: 10.25789/YMJ.2022.77.20

10. Pramanick R, Mayadeo N, Warke H, Begum S, Aich P, Aranha C. Vaginal microbiota of asymptomatic bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: Are they different from normal microbiota? *Microb Pathog*. 2019; 134: 103599. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103599

11. Савилов Е.Д., Маркова Ю.А., Белькова Н.Л. Фенотипические механизмы устойчивости биопленок к антибиотикам. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2024; 79(4): 353-359. [Savilov ED, Markova YuA, Belkova NL. Phenotypic mechanisms of biofilm resistance to antibiotics. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024; 79(4): 353-359. (In Russ.)). doi: org/10.15690/vramn17968

12. Радзинский В.Е., Ипастова И.Д. Субклинические ВЗОМТ: от осознания опасности к программе действий. Асимптомные и малосимптомные ВЗОМТ в практике акушера гинеколога: *Информационный бюллетень. StatusPraesens*. 2017; 24. [Radzinsky VE, Ipastova ID. Sub-clinical PID: from awareness of the danger to a program of action. Asymptomatic and low-symptomatic PID in the practice of an obstetrician-gynecologist: *Information bulletin. StatusPraesens*. 2017; 24. (in Russ.)).

13. Тапильская Н.И. Применение вильпрафена у пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки. *Трудный пациент*. 2010; 1-2(8): 3-8. [Tapil'skaya NI. Use of Vilprafen in Patients with Infertility and Habitual Miscarriage at the Pre-Pregnancy Preparation Stage. *Difficult Patient*. 2010; 1-2(8): 3-8. (In Russ.)).

14. Воропаева Н.М., Белькова Н.Л., Немченко У.М., Григорова Е.В., Данусевич И.Н. Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: разнообразие и клинико-диагностическое значение. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 17-30. [Voropaeva NM, Belkova NL, Nemchenko UM, Grigorova EV, Danusevich IN. Microorganisms associated with bacterial vaginosis: diversity and clinical diagnostic significance *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 17-30. (In Russ.)). doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.2

15. Савельева ИВ, Полянская ИБ, Галянская ЕГ, Шевлягина ЛС, Широкова ОВ, Гимп МВ, и др. К вопросу об улучшении исходов лечения хронического цервицита. *Медицинский Совет*. 2018; (13): 104-108. [Savelyeva IV, Polyanskaya IB, Galyanskaya EG, Shevlyagina LS, Shirokova OV, Gimp MV, et al. On the issue of improving treatment outcomes for chronic cervicitis. *Medical Council*. 2018; (13): 104-108. (In Russ.)). doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-104-108

16. Voropaeva NM, Lazareva LM, Danusevich IN, Belkova NL, Nemchenko UM, Grigorova EV. Microbiological study of vaginal microbiota and endometrium in women with chronic endometritis. *International Journal of Biomedicine*. 2021; 11(4): 511-514. doi: 10.21103/Article11(4)_OA17

17. Иевлева К.Д., Данусевич И.Н., Сутурина Л.В. Особенности взаимодействия Toll-подобных рецепторов с вирусной инфекцией репродуктивного тракта как предиктор развития хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2022; 6: 5-12. [Ievleva KD, Danusevich IN, Suturina LV. Features of the interaction of Toll-like receptors with viral infection of the reproductive tract as a predictor of the development of chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 6: 5-12. (In Russ.)). doi: 10.18565/aig.2022.6.5-12

18. Danusevich IN, Sharifulin EM, Nemchenko UM, Kolesnikova LI. Features of the Immune System Functioning with Persistence of Infectious Agents in Women with Chronic Endometrial Inflammation and Reproductive Disorders. *International Journal of Biomedicine*, 2020; 10(4): 362-368. doi: 10.21103/Article10(4)_OA6

19. Chee WJY, Chew ShYi, Lung Tang LT. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell. Fact*. 2020; 19(1): 203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4

20. Кунгурцева Е.А., Белькова Н.Л., Приставка А.А., Иванова Е.И., Даренская М.А., Сердюк Л.В. и др. Структура условно-патогенной микробиоты носоглотки и вагинального тракта у женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(4): 252-256. [Kungurtseva EA, Belkova NL, Prefix AA, Ivanova EI,

Darenskaya MA, Serdyuk LV, et al. The structure of conditionally pathogenic microbiota of the nasopharynx and vaginal tract in women with reproductive disorders and chronic endometritis. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017; 62(4): 252-256. (In Russ.]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-252-256

21. Шабанова Н.М., Джиоев Ю.П., Попкова С.М., Медведева П.А., Данусевич И.Н., Юринова Г.В. и др. Анализ структуры и характеристика комбинационного разнообразия видовых ассоциаций лактобацилл вагинального биотопа. *Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология*. 2014; 7: 69-79. [Shabanova NM, Dzhioev YuP, Popkova SM, Medvedeva PA, Danusevich IN, Yurina GV, et al. Analysis

of the structure and characteristics of the combination diversity of species associations of lactobacilli of the vaginal biotope. *Bulletin of Irkutsk State University. Series: Biology. Ecology*. 2014; 7: 69-79. (In Russ.)).

22. Медведева П.А., Джиоев Ю.П., Попкова С.М., Данусевич И.Н. и др. Структура видового разнообразия лактобацилл из вагинального биотопа женщин, проживающих в г. Иркутске. *ИЗВЕСТИЯ Иркутского государственного университета*. 2012; 5(1): 11-17. [Medvedeva PA, Dzhioev YuP, Popkova SM, Danusevich IN, et al. The structure of the species diversity of lactobacilli from the vaginal biotope of women living in the city of Irkutsk. *Izvestia Irkutsk State University*, 2012; 5(1): 11-17. (In Russ.)).

Сведения об авторах

Данусевич Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: danusevich@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Наделяева Яна Геннадьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Лазарева Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, заведующая Центром инновационной медицины ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; e-mail: lirke_n@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7026-2522X>

Немченко Ульяна Михайловна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: umnemch@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7656-342X>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Irina N. Danusevich – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of gynecological endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: danusevich@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Iana G. Nadeliaeva – Cand. Sc. (Med.), Researcher at the Laboratory of gynecological endocrinology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Lyudmila M. Lazareva – Cand. Sc. (Med.), head of the Centre of Innovative Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lirke_n@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Juliana M. Nemchenko – Cand. Sc. (Biol.), Researcher at the Laboratory for microecology and the microbiome of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: umnemch@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7656-342X>

Lubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, academic adviser of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>