

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

УДК: 616-07.89

ФАТТОВА МАЛИКА РАХМОНОВНА

ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ  
АРТИФИЦИАЛЬНОГО ВЛАГАЛИЩА

Магистерская Диссертация  
на соискание академической степени  
5А 510101 – Акушерство и гинекология

Научный руководитель:  
д.м.н., проф. Негмаджанов Б.Б.

Самарканд – 2023.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	7
<b>I ГЛАВА. ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ АРТИФИЦИРОВАННОГО ВЛАГАЛИЩА (Обзор литературы).....</b>	<b>8</b>
1.1. Кольпопоз из сигмовидной кишки.....	8
1.2. Микробиота влагалища – состав и свойства.....	14
1.3. Взаимосвязь вагинальной экосистемы с возрастными изменениями.....	22
1.4. Взаимосвязь нарушений вагинального содержимого и развитие гинекологических патологий .....	25
1.5. Виды нарушений микроэкосистемы влагалища. Перспективные методы оценки микробиоценоза влагалища.....	30
1.6. Состояние искусственного влагалища при сигмоидальном кольпопозе, рН метрические показатели.....	34
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>41</b>
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток.....	41
2.2. Методы исследования.....	42
2.3. Организация исследования.....	52
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>53</b>
3.1. Результаты обследования пациенток до сигмоидального кольпопоза.....	55
3.2. Результаты клинико – лабораторного обследования пациенток с неовлагалищем.....	62
3.3. Интерпретация и обсуждение результатов исследования.....	65
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>69</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>77</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>78</b>
Список использованной литературы.....	79

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Врожденные пороки развития одна из наиболее актуальных тем всех времен. Пороки развития половых органов, особенно у лиц женского пола, с каждым годом приобретает все большее значение [8,14,16,23]. Так как пациентки не могут иметь полноценную жизнь, и испытывают как физическую, так и психологическую нагрузку. По данным современных авторов пороки развития женских половых органов составляют 4-5% от всех врожденных аномалий [34,36,45,70].

90% аплазии влагалища встречается при Рокитанского Кюстера-Майера-Хаузера синдроме в 7% случаев встречается аплазия влагалища при функционирующей матке [Кира Е.Ф., Политова А.К., Вязьмина К.Ю., 2010]. Артифицированное влагалище – это искусственно созданное влагалище при помощи аутотрансплантатов при различных патологиях развития внутренних органов с нарушением развития влагалища.

Для создания неовлагалища используется успешно кольпопозз. Применяется данный метод чаще всего при врожденных пороках развития.

Воспалительные заболевания женских половых органов – очень распространенная группа гинекологической патологии. Они затрагивают все отделы репродуктивной системы женщины (Д.М.Нурадилова 2015г.). Как известно по этиологии воспалительные процессы делятся на специфические и неспецифические. Воспалительных заболеваний женских половых органов на многих лет актуальной проблемой в клинической практике в связи с их высокой частотой, несмотря на то, что в настоящее время хорошо развито лечение диагностика этой проблемы (А.А.Вересова, Е.А.Сироткина 2015, И. В. Юрасов, Т.Ю. Пестрикова 2010). Современная гинекология имеет такую важную часть как реконструктивные операции врожденных аплазий и гипоплазий матки и влагалища. Данная категория пациенток представляет собой особые состояния – неовлагалище.

Микрофлора (биоценоз) влагалища, также известная как вагинальная микробиота или микробиом, является естественной защитой гениталии от

микроорганизмов. Термин "микробиом" был предложен в 2001 году для описания всех микробных сообществ, которые обитают в организме человека. Состав микрофлоры каждой женщины индивидуален и изменяется периодически в зависимости от годы, менструальной фазы, менопаузы.

В настоящее время ученые и клиницисты проявляют все больший интерес к естественной микробиоте, которая населяет слизистую оболочку влагалища. Но сначала рассмотрим нормальную флору влагалища.

Несмотря на значительное развитие медицины и диагностических методов, патологии женских половых органов по-прежнему представляют значительные трудности, что может приводить к ошибкам в диагностике и лечении. Взрослые пациентки часто получают противоречивую информацию о характере своего заболевания и методах лечения, которые иногда бывают неадекватными.

Предоставление качественной медицинской помощи пациенткам с патологиями половых органов - важная задача, от которой зависят прогноз дальнейшей половой жизни и социальной адаптации пациенток. Однако доступная литература содержит ограниченную информацию об условиях в неовлагалище, а также остаются невыясненными вопросы воспалительных заболеваний в неовлагалище у пациенток с аплазией влагалища (М. В. Медведев, 2017). Также не изучены тактики ведения пациенток с неовагинитом после сигмоидального кольпопоза.

**Цель исследования:** усовершенствовать диагностику и тактику ведения пациенток с неовагинитом после сигмоидального кольпопоза.

**Объектом исследования** являются 30 пациенток после сигмоидального кольпопоза, оперированных в родильном комплексе №3 и частной клинике «Доктор шифо бахт» за периоды 2009-2021 гг. Контрольную группу составили 20 женщин без аномалий развития и с естественным влагалищем.

**Предметом исследования** является оценка состояния микробиоценоза искусственного влагалища, у пациенток после сигмоидального кольпопоза.

**В связи с целью нашего исследования мы поставили перед собой ряд задач:**

1. Изучить частоту встречаемости воспалительных заболеваний неовагины, изучить структуру воспалительных заболеваний неовагины после сигмоидального кольпопоза.
2. Изучить результаты бактериологического исследования содержимого неовагины у женщин после сигмоидального кольпопоза.
3. Изучить особенности кольпотеста содержимого неовагины у женщин после сигмоидального кольпопоза.
4. Изучить динамику изменений микробиоценоза неовагины у пациенток после сигмоидального кольпопоза.

Объектом исследования являются 30 пациенток после сигмоидального кольпопоза, оперированных в родильном комплексе №3 и частной клинике «Доктор шифо бахт» за периоды 2009-2021 гг. Контрольную группу составили 20 женщин без аномалий развития, с естественным влагалищем.

**Методы исследования:**

Для реализации цели поставленных задач применено следующие методы исследования: Теоретические методы: изучение современной научно-методической литературы и информационных источников по проблеме исследования, монографический метод, абстрактно-логический и метод обобщения. Эмпирические методы.

1. Клинические методы субъективного и объективного обследования
2. Лабораторные методы исследования (ОАК, ОАМ, мазок на флору, кольпотест, гистологический анализ мазков неовлагалища, бактериальный посев).

Статистика - математические методы. Для статистического анализа данных использовалась вариационно-статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программы «Statistica 6.0» с определением основных вариационных показателей: средние величины (M),

средние ошибки (m), среднеквадратическое отклонение (p), t-критерий Стьюдента.

**База исследований.** Выборочную совокупность исследования составили 30 пациенток после сигмоидального кольпопоза с искусственным влагалищем и 20 здоровых женщин с естественным влагалищем.

**Научная новизна.** Впервые усовершенствован и научно обоснован метод диагностики и ведения пациенток с воспалительными заболеваниями искусственного влагалища.

**Практическая значимость.** Для практического здравоохранения улучшена диагностика и тактика ведения пациенток с искусственным влагалищем, у которых наблюдались частые вагиниты.

**Структура исследования.** Работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. По данному исследованию опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи и 3 тезисов докладов на республиканских и международных научно – практических конференциях.

## **I ГЛАВА. ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ АРТИФИЦИРОВАННОГО ВЛАГАЛИЩА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Артифицированное влагалище – это искусственно созданное влагалище при помощи аутотрансплантатов при различных патологиях развития внутренних органов с нарушением развития влагалища. Для создания неовлагалища используется успешно кольпопоз. Применяется данный метод чаще всего при врожденных пороках развития.

Врожденные пороки развития одна из наиболее актуальных тем всех времен. Пороки развития половых органов, особенно у лиц женского пола, с каждым годом приобретает все большее значение [8,14,16,23]. Так как пациентки не могут иметь полноценную жизнь, и испытывают как физическую, так и психологическую нагрузку. По данным современных авторов пороки развития гениталии привалировали 4-5% от всех генетических аномалий [34,36,45,70].

90% аплазии влагалища встречается на синдром Рокитанского Кюстера-Майера-Хаузера и но в 7% случаев встречается аплазия влагалища при менструирующей матке [Кира Е.Ф., Политова А.К., Вязьмина К.Ю., 2010].

Несмотря на развитие современной медицины, и её диагностических способностей, патология пола представляет значительные трудности, что приводит к ошибкам в распознавании характера заболевания [47,53,59]. Повзрослев пациентки, получают порой противоречивые данные о природе своего состояния и методах его лечения, которые зачастую бывают неадекватными.

Одним из самых эффективных, и порой единственным средством лечения, дающий возможность быть пациентке физически полноценной, является кольпопоз.

### **1.1. Кольпопоз из сигмовидной кишки**

Майера — Рокитанского — Кустера — Хаузера – вагинопластика, создание искусственное влагалища из сигмовидной кишки длиной 7-8 см. Сигмоидальный кольпопоз проводится при аплазии влагалища, всегда

делают при менструирующей матке. Операция производится абдоминальным (лапароскопическим) доступом, совмещенным с влагалищным [6,10,52]. Кольпопозизм из сигмовидной кишки является поддержание новым влагалищем своей формы и объема. Сигмоидального кольпопозизма после операции можно вести половую жизнь.

Несомненно, история создания искусственного влагалища уходит далеко в историю, и когда – то была лишь мечтой. Козлов Л.А. (2021) делит период развития способов создания искусственного влагалища на два периода: 1—период антисептический, от старых годов до внедрения в медицины антисептики и асептики, приобрело расцвету хирургии, и 2- европейский метод, антисептический и асептический до, появления которого приурочивают к 1872 г. Годы он создал тем, что все способы приводились к созданию хода для выведения скопившейся в матке крови. Делали кусочком тканей влагалища или через прямую кишку. В результате многих манипуляций не дали хороший результат, что хирурги решили «Сидеть сложа руки и предоставлять таких несчастных женщин своей судьбе, чем подвергать их операции» (К. Н. Рабинович, 1939). Лучшим результатом того периода создание канала в пузырно-прямокишечной клетчатке расслоением кожи, сделано Дюпюитреном в 1817 г [31].

Хирургические результаты с внедрением антисептики и асептики позволили прийти к принципиально новым методам создания искусственного влагалища; стало возможным пересаживать в создаваемый канал различные ткани и тем самым предупреждать его заражение [33,43,46,50,51,55].

Возможности современной медицины дала начало бурному развитию кольпопозизма, ученые разных стран начали производить кольпопозизм используя различные части кишечника, париетальной брюшины, лоскута кожи и т. д. [1,7,17,23,31,48,87]. Вагинопластика с помощью данных частей имели свои недостатки, в частности Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. и др. (1992) в своих исследованиях указали на то, что при вагинопластике с париетальной брюшиной, кожными лоскутами часто возникает рубцевание этих тканей. А

при использовании монотубарного сегмента сигмовидной кишки, часто возникал эндометрит из-за заброса содержимого неовлагалища (вместе с микрофлорой) в полость матки, что и побудило их модифицировать операцию и создать способ запираания матки, что препятствовало бы забросу содержимого влагалища в матку [50].

Адамян Л.В. и его коллеги в своих работах с 1999 года, указали на различные способы вагинопластики с использованием, как частей кишечника, так и части париетальной брюшины [1,2,3,4]. При использовании различных методов вагинопластики для создания неовлагалища, они указали на их недостатки и частые осложнения, предлагая свою улучшенную модификацию операции, которая способствовала снижению травматизации тканей и уменьшал спаечный процесс [2,3].

Также А.Б. Окулов, М.П. Магомедов и др. (2008) вели исследовательские работы по сохранению функционирующей матки при создании искусственного влагалища. Они в своем исследовании утверждали: «Наблюдение интересно тем, что у девочки с синдромом Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера (вариант с функционирующей маткой и проходимым цервикальным каналом) удалось выполнить органосохраняющую операцию, что обеспечивает качество её последующей жизни. Успех операции у пациенток с такой патологией обеспечивают своевременная постановка диагноза и выбор правильной тактики лечения», что показывает важность своевременной диагностики [49].

Выявляя недостатки и усовершенствуя имеющиеся на тот момент методы вагинопластики, Чупрынин В.Д., Буралкина Н.А. и др. (2015) предложили метода создание анастомоза между менструирующей маткой и неовлагалищем с аплазией при атрезии или аплазии цервикального канала методом закрепление матки к мышцам гениталий и применением биологических имплантов, различающий, что после восстановление неовлагалища длиной не менее 5,0 см лапароскопическим методом к наружным и внутренним боковым поверхностям матки закрепляют и фиксируют нитями

Этибонд 4 полоски имплантата Пермакол на долгих лет 4 см выше естественного или условно-обозначенного мистического отдела, на дистальные свободные концы имплантата накладывают швы из нитей Этибонд Эксель, на 1, 5, 7 и 11 часах условного циферблата между 4 см от сухожильного середины промежности делают разрезы ткани промежности длиной 0,5-0,7 см, через проходящий сквозь толщу мышц промежности поочередно делают врачи скорняжную иглу до проникновения ее проксимального конца в брюшную полость и свободные концы швов каждого из 4 имплантатов по одному закрепляют в скорняжной игле, отдельно тянут их наружи через разрезы на коже и натягивают их с выполнением одновременной тракции лент имплантов через мышцы промежности, матка низводится вниз, затем швы связывают между собой подкожно [70].

Из-за поперечного связывания имплантат устойчив к тканевым и бактериальным ферментам, что способствует не рассасыванию со временем, предотвращает деформацию, препятствует миграции и растягиванию, обеспечивая постоянное фиксирование мягких тканей. Листки или ленты имплантата не имеют антигенных свойств и способны маленькую воспалительную реакцию, не различающий от нормального репаративного процесса в мышцах. Маленькая реактивность не приводит инфекционных процессов в мягких мышцах, не приводит появление спаек, ин капсулированы и способен не убрать его при перси тирующей хирургической инфекции. Коллагеновые волокна это карка для прорастания тканями реципиента [70, 108].

После успешных операций по созданию артифицированного влагалища актуальным стал вопрос последующего ведения пациенток. После создания искусственного влагалища часто возникало его сужение, что привело к разработке различных кровных и бескровных методов его расширения [15, 33, 34, 66].

Е.В. Уварова, Г.М. Давтян, Н.А. Буралкина, Д.А. Кругляк (2014) в своих исследованиях по применению метода комплексного бескровного

кольпопоза у пациенток с синдромом Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера, с помощью механической кольпоэлонгации и использованием крема с эстриолом и комплексного геля с аллантоином, гепарином натрия и экстрактом лукавицы репчатого лука (препарат Контрактубекс), поочередно наносимых на наружную часть фторопластового сердечника, указали на эффективность метода на 98% [66]. Эффективность и скорость достижения терапевтического эффекта комплексной лекарственно-механической кольпоэлонгации по суждению авторов, зависят от степени выраженности наследственной недостаточности соединительной ткани. Так, ранний клинический результат (после 1-го курса) кольпоэлонгации в исследовании Уваровой Е.В. (2014) можно ожидать у пациенток с аплазией влагалища и с выраженностью НКФ ННСТ выше 10 баллов. Кроме того, у таких пациенток после проведенного 1-го курса эффект сохраняется более длительно в сравнении с пациентками с ее малыми проявлениями [66]. При возникающих после вагинопластики сужениях, Кругляк Д.А., Уварова Е.В., Ипатова М.В. и другие (2015) исследовали физиотерапевтический

методов расширения искусственного влагалища при помощи аппарата «МАВИТ» (УЛП-01ЕЛАТ), с амплитудным значением радиальной составляющей магнитной индукции импульсного магнитного поля на поверхности рабочей зоны аппликатора от 3 до 30 мТл, частотой повторения монополярных импульсов от  $(20 \pm 5)$  Гц до  $(100 \pm 20)$  Гц, длительностью цикла  $(12 \pm 2)$  с, амплитудой вибрации аппликатора - от 0,01 до 0,1 мм, с частотой вибрации от  $(20 \pm 5)$  Гц до  $(100 \pm 20)$  Гц и температурной поверхностью нагревательного элемента от 37,5 до 42 С, продолжительностью процедуры 20 минут, с последующим проведением бескровной кольпоэлонгации по 40 минут ежедневно, 2 раза в день, с перерывом между воздействиями не менее 4 часов, курсом 16 процедур. В итоге пациентки были обследованы после курса лечения и через 6 месяцев, результаты показали возможность сформировать полноценное, функциональное нео влагалище бескровным методом с использованием собственной ткани влагалищной ямки, без побочных и аллергических реакций [33,34]. Совместная работа вышеуказанных авторов (2021) дала возможность изучить эффективность и

проходит манипуляться кольпоэлонгации в сочетании и без физио воздействия при создание искусственного влагалища у девочек-подростков в возрасте 15-18 лет разделя их на две группы рандомным путем.

В результате исследования значимый прирост длины артифициального влагалища отмечен в группе комплексного лечения с физио воздействием в 8-й монепуляции. В этой же группе интенсивности боли достоверно снижалась в сравнении с 1-й в которм не использовались физиотерапевтические методы. Эти данные доказывали, что, курсовые процедуры проведения комплексной кольпоэлонгация с применением физио воздействия у девушек с аплазией влагалища обладает значимым снижением болевых ощущений и позволяет необходимую анатомическую длину в работе более короткие сроки по проверенное с монометодикой [36].

При таком бурном развитии и совершенствовании диагностики и лечения врожденных пороков, особо актуальным становится благополучная репродуктивное здоровье пациенток. Это приводит к возрастанию потребности в изучении микрофлоры неовлагалища.

Микрофлора (биоценоз) влагалища, также называемые в современной литературе, вагинальным микробиомом или микробиотой – это естественная защита женских половых органов от патогенных микроорганизмов. Термин «микробиом» был предложен в 2017 г. для обозначения совокупность всех микробных родов, проявляющих в человечество. Состав микрофлоры у каждой женщины индивидуален и подвержен периодическим изменениям, которые зависят от возраста, фазы менструального цикла, климатических условий и ряда других факторов.

В последнее время наблюдается возрастающий интерес исследователей и клиницистов к естественной микробиоте, колонизирующая в слизистой оболочке искусственного влагалища. Остановимся на нормальной флоре влагалища.

## **1.2. Микробиота влагалища – состав и свойства**

Безоговорочно изучив все процессы в организме человека, можно сказать, что микробиом населяющий наш организм является его неотрывной частью, без которого не протекал бы ни один процесс. Микроорганизмы распределены по органам, которые имеют прямые или косвенные контакты с внешней средой. По локализации микробиота можно разделить на основные пять участков человеческого тела, а именно: ротовая, наружные дыхательные линии, кишечник и мочевой орган, кожные покровы. Сложно представить нормальное функционирование данных участков без их нормальной микрофлоры. Они активно участвуют в метаболических, регуляторных и генетических процессах жизнедеятельности, а также создает мощную защиту от колонизации чужеродных микроорганизмов [18,30,59,67].

Учитывая наиболее высокую плотность микробных популяций в толстой кишке (около 60% всей микробиоты), большая часть изучения кишечного микробиома, его связь с заболеваниями и методы восстановления нарушенного симбиоза. Для здоровья женщины важным является также вагинальный микробиом, содержащий около 10% микробиома [74] и играет, несомненно, главную роль в поддержании в физиологической норме функцию мочевого тракта.

Янковский Д.С., Ширококов В.П., Антипкин Ю.Г. (2004) отмечают необходимость тесную взаимосвязь локальных биоценозов организма, объединенных в единую микробную экологическую систему, которая участвует в самых различных функциях и реакциях других органов и систем, обеспечивая и поддерживая гомеостаз. Поэтому любые нарушения состава и функций в любом из биоценозов неизбежно вовлекают в патологический процесс всю микробную систему. Тесная взаимосвязь вагинального и кишечного микробиомов определяется анатомической особенностью расположения влагалища и кишечника, наличием у этих органов общих лимфатических и кровеносных путей, что обеспечивает высокую частоту обмена микроорганизмами между кишечником и урогенитальным трактом. Нередко одни и те же штаммы микроорганизмов, которые рассматриваются

как облигатные для одного микробиома, но не типичные для другого, выделяются с одинаковой частотой [73, 74]. Исходя из этого мы также отмечаем важность физиологического гомеостаза этих участков у пациенток, которым необходим сигмоидальный кольпопоз.

Вагинальный микробиом, содержащий много 50 видов микроорганизмов, находится в тесной симбиотической связи со структурными компонентами влагалища и другими биотопами микробной экологической системы, а также с функциональной активностью всей мочеполовой системы, особенно ее иммунной и эндокринной деятельностью. Его особенности определяются анатомическим строением влагалища, гистологической структурой слизистой оболочки, эндокринной функцией яичников, спецификой локального кровообращения, лимфотока и иннервации, биологическими и химическими характеристиками влагалищного секрета и другими эндогенными и экзогенными факторами [8, 11, 26,30,71].

особенно ее иммунной и эндокринной деятельностью. Его особенности определяются анатомическим строением влагалища, гистологической структурой слизистой оболочки, эндокринной функцией яичников, спецификой локального кровообращения, лимфотока и иннервации, биологическими и химическими характеристиками влагалищного секрета и другими эндогенными и экзогенными факторами [8, 11, 26,30,71].

Как известно, влагалище покрыто многослойным плоским неороговевающим эпителием, который подвержен циклическим нарушениям в ответ на действие половых гормонов [6,8]. Эстрогены способствуют насыщению эпителия гликогеном, который используют в качестве основного питательного субстрата микроорганизмы, способные к его метаболизму [9, 20, 24]. Это одна из причин доминирующего положения в составе вагинального микробиома здоровой женщины репродуктивного возраста специализированных штаммов лактобацилл, для которых гликоген является оптимальным субстратом для обеспечения жизнедеятельности. Упомянутые микроорганизмы эволюционно выработали механизмы адаптации к активной жизнедеятельности в условиях вагинального биотопа женщины.

При ферментации гликогена вагинальными лактобациллами образуется значительное количество молочной кислоты. Кислая среда с рН 3,8–4,5 препятствует колонизации биотопа условно-патогенными микроорганизмами, чувствительными к кислоте. Поставлено, что выше рН 4,5 содержит низкую концентрацию физиологических бактерий и заметным увеличением уровня условно-патогенной флоры, что вызывает риск развития патологических изменений в вагинальном микробиоме [6, 8, 20, 21]. Дополнительными факторами селективных преимуществ вагинальных лактобацилл по сравнению с другими микроорганизмами имеется высокая скорость приращивания во влагалищной слизи, адгезия к поверхности эпителиоцитов с формированием биопленки, синтез перекиси водорода, лизоцима, бактериоцинов, стимуляция местного иммунитета [11, 20, 24, 32, 43, 77]. Благодаря этим свойствам лактобациллы в развитии имелись много приспособлены к колонизации влагалища и конкурентному вытеснению из него другие колонии. Об этом свидетельствует повышенная концентрация лактобацилл в вагинальном секрете (до  $10^9$  КОЕ/см<sup>3</sup>) [6, 8, 18, 51, 67]. Синтезируемая лактобациллами молочная кислота в синергизме с половыми гормонами, преимущественно с участием эстрогенов, прогестерона и гонадотропных гормонов гипофиза, регулирует процесс созревания вагинального эпителия. Гормоны влияют опосредованно через фермент лактатдегидрогеназу, которая, активизируясь за их счет, воздействует на молочную кислоту, образуемую при бактериальном метаболизме гликогена, и превращает ее в пировиноградную кислоту – субстрат для неоглюкогенеза, обеспечивающего протекание цикла образования гликогена в клетках созревающего эпителия. Повышение активности фермента приводит к усилению пролиферации вагинального эпителия и накопления в нем значительного количества гликогена, что обеспечивает как физиологические параметры слизистой оболочки, так и оптимальные условия существования

(Albert Döderlein, 1892) молочнокислых бактерий как преобладающего микроба нормального вагинального биоценоза, их значимость в поддержании колонизационной резистентности женского урогенитального тракта и сегодня остается неоспоримой [6, 8, 9, 11, 20, 37, 42, 56].

Известно, что первыми признаками повреждения вагинального содержимого является снижение концентрации молочнокислой флоры или потеря ею важных биологических свойств. Каждая женщина имеет свой индивидуальный лактобациллярный набор, в котором зачастую преобладают штаммы одного вида. Однако одновременное присутствие во влагалище здоровой женщины нескольких видов лактобацилл с полезными свойствами способствует расширению спектра защитных биологических свойств биоценоза. Установлено также, что у здоровых женщин лактобациллы являются доминирующей микрофлорой не только влагалища, но и уретры, что предохраняет нижние отделы мочеполового тракта от колонизации нормального микробиоценоза. С момента первого описания А. Додерлейном уропатогенами и их восходящей транслокации [9, 11, 73, 77].

Большое значение придается способности вагинальных лактобацилл синтезировать перекись водорода. В результате взаимодействия данного метаболита с секретлируемой нейтрофилами миелопероксидазой и хлоридами образуется гипохлорная кислота, обладающая высокой противомикробной активностью. Комплекс молочной и гипохлорной кислоты считается основным фактором обеспечения вагинальными лактобациллами колонизационной резистентности женского репродуктивного тракта [11, 18, 21, 30].

Наиболее активно перекись водорода продуцируют лактобациллы видов *Lactobacillus crispatus* и *L. jensenii*. Преобладание этих организмов в составе вагинального микробиома является эффективным фактором предупреждения патологических процессов в биотопе [56]. Вместе с тем среди лактобацилл вида *L. iners* редко встречаются штаммы, способные к синтезу перекиси водорода. Характерно, что данные организмы часто увеличивают свое

присутствие при нарушении микроэкосистемы, вступая в симбиоз с дисбиотической микрофлорой. Иммуностимулирующая активность вагинального микробиома в значительной степени реализуется посредством мурамилдипептида клеточной стенки грамположительных бактерий, прежде всего лактобацилл. Этот микробный компонент активизирует макрофаги, повышает уровень секреторных иммуноглобулинов, стимулирует противоопухолевый иммунитет, индуцирует синтез ряда цитокинов [6, 11, 20].

Образуя биопленку на поверхности эпителия, лактобациллы препятствуют закреплению клеток потенциально патогенных микробов в биотопе, блокируя их адгезию к рецепторам слизистой оболочки. Рост нежелательных микробов также ограничивает способность лактобацилл к синтезу бактериоцинов, активных в отношении широкого спектра потенциальных патогенов [30, 37]. Несмотря на многие общие характеристики, каждая женщина обладает своим уникальным микробиомом. Его состав и функциональная активность поддерживаются генетическими, экологическими факторами и определяются законами жизнедеятельности микрофлоры.

На состав микроэкосистемы влияют режим питания, окружающая среда, гигиена, использование медикаментозных средств, возраст, физиологическое состояние организма и многие другие факторы. Появление молекулярно-генетических методов идентификации микроорганизмов позволило установить интересную зависимость состава вагинального микробиома от этнического происхождения женщины. В литературном обзоре профессора Яновского Д.С. (2015), в результате изучения вагинального микробиома 396 женщин различных этнических групп с использованием метода пиросеквенирования 1 было выделено 5 основных типов вагинальных сообществ. В четырех из этих сообществ преобладали представители одного из следующих видов лактобацилл: *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* или *L. jensenii*. При этом особый интерес исследователей вызвал пятый тип вагинального микробиома, который характеризовался низким уровнем

лактобацилл при доминировании представителей условно-патогенных родов *Prevotella*, *Sneathia*, *Megasphaera* или *Streptococcus*. Соответственно у этих женщин, относящихся к латиноамериканской и негроидной этническим группам, вагинальный секрет характеризовался более высоким значением pH.

Поскольку выраженных симптомов патологии у них не обнаружили, полученные результаты дали исследователям повод усомниться в обязательном доминировании лактобацилл в вагинальном микробиоме для предупреждения развития в нем патологических изменений [73]. Очевидно, что подобные выводы преждевременны и требуют подкрепления более глубокими дополнительными исследованиями.

Ранее X. Zhou и соавторы (2010) наряду с лактобациллами выявили в составе вагинального микробиома практически здоровых женщин высокие уровни популяций бактерий из родов *Megasphaera*, *Atopobium* и *Streptococcus* [109]. В связи с тем, что эти микроорганизмы также обладают способностью ферментировать гликоген, исследователи предположили, что в симбиозе с лактобациллами они могут обеспечить кислую среду вагинального секрета и поддержание колонизационной резистентности биотопа. Однако условно-патогенная природа выявленных видов увеличивает риск развития у этой группы женщин дисбиотических нарушений. В 12% случаев в составе вагинального микробиома обнаруживают бифидобактерии, которые являются важным симбионтом вагинальных лактобацилл [72, 109]. Представительство бифидофлоры в составе вагинального микробиома значительно уступает лактобациллам, однако во время беременности и особенно в предродовом периоде популяционный уровень бифидобактерий во влагалищном биоценозе резко возрастает, что связано с эволюционно сформировавшейся функцией бифидофлоры как природного фактора защиты организма новорожденного от колонизации его потенциальными патогенами [21,32]. Установлено, что вагинальные бифидобактерии эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, грибов и других условно-патогенных микроорганизмов [9,74]. Пропионовокислые бактерии, которые также

встречаются в составе вагинального микробиома, синтезируют пропионовую и уксусную кислоты, эффективно подавляющие рост потенциальных патогенов, обладают антиоксидантными, антимуtagenными, антиканцерогенными, иммуностимулирующими и витаминосинтезирующими свойствами [18, 20, 74].

Помимо формирования в вагинальном биотоме физико-химических условий, неблагоприятных для размножения условно-патогенной флоры, лактобациллы и их сахаролитические симбионты способны стимулировать иммунитет и синтезировать метаболиты, улучшающие трофику эпителия урогенитального тракта и активизирующие процессы обновления эпителиальной ткани. Вагинальные эндогенные бактерии способствуют оздоровлению женской половой сферы также за счет освобождения ее от мутагенов, канцерогенов, токсинов, оксидантов и вредных ферментов.

По предположению профессора Яновского Д.С., академика Широбокова В.П. и др. (2015) вагинальная микробиота участвует и в противовирусной защите данного биотопа. За счет механизма молекулярной мимикрии адгезированные на эпителии эндогенные бактерии могут приобретать у эпителиальных клеток рецепторы, комплементарные вирусным лигандам, в результате этого сорбировать на своей поверхности вирусные частицы и выводить их из генитального тракта [73, 74]. В частности, предполагается, что метаболически активный вагинальный микробиом может препятствовать заражению ВИЧ-инфекцией [39]. Помимо облигатной микробиоты, в составе вагинального микробиома всегда присутствуют факультативные микроорганизмы. Их популяционный уровень в норме не превышает 3–4%, однако видовой состав достаточно разнообразен [42, 56]. Все эти микроорганизмы являются условно-патогенными, и при снижении активности и популяционного уровня физиологических бактерий, а также других факторов колонизационной резистентности женского организма могут вызывать различные заболевания.

Транзиторная (случайная) микрофлора, основным источником которой является кишечник, преимущественно содержит условно-патогенные виды

[26]. Однако эти микроорганизмы способны индуцировать патологический процесс только при глубоком нарушении состава и функций вагинального микробиома и значительном угнетении иммунной системы. При нормальном состоянии микробиома они непродолжительно персистируют в вагинальном биотопе, не увеличивая уровень своих популяций выше значения  $10^4$  КОЕ/см<sup>3</sup> и не вызывая патологических изменений. Аналогично микробиомам других органов вагинальное микробное сообщество объединено в весьма сложные биологические структуры – приэпителиальные биопленки, отличающиеся необыкновенной многофункциональностью.

Биопленка состоит из бактериальных колоний, вместе с метаболитами и иммунными элементами образует биополимерный матрикс. Данный барьер пригораживает путь живым клеткам патогенной микрофлоры и ее токсинам к специфическим рецепторам на эпителии. В осуществлении вагинальной биопленкой защитной функции ключевая роль принадлежит синергичной деятельности популяций физиологической микрофлоры и иммунной системы, стимулируемой симбиотическими микроорганизмами. Важным фактором защиты эпителия от колонизации «нежелательными» микроорганизмами является его постоянное обновление, при котором верхний слой вместе с биопленкой удаляется и заменяется свежим слоем, насыщенным «молодыми» поколениями микробных симбионтов [73].

Среди биопленочных микроорганизмов много «некультивируемых» форм и клеток, находящихся в состоянии анабиоза, что в большой степени связано со сложностью роста популяций в условиях «перенаселения» биопленки, особенно в ее глубоких слоях. Это является одним из объяснений достаточно высокой резистентности биопленки к воздействию неблагоприятных факторов, поскольку не развивающиеся клетки практически не атакуются клетками иммунной системы и не разрушаются многими противомикробными факторами. Коммуникации между микроорганизмами внутри биопленки реализуются посредством регуляторной системы, получившей название *quorum sensing*, в которой механизм авторегуляции

развития микробных популяций осуществляется при достижении развивающейся культурой определенной плотности популяции [73, 74]. Флора в биопленке непрерывно обменивается сигнальными молекулами, активирующими или приостанавливающими развитие сообщества [56, 73].

Несомненно, матрикс вагинальной биопленки представляет собой слой слизи, которая выполняет важные защитные функции. Она связывает клетки вредных микроорганизмов, предотвращая их проникновение внутрь организма; способствует смыванию не типичных для данного биоценоза бактерий со слизистой оболочки и препятствует их адгезии к клеткам эпителия; увлажняет слизистую оболочку влагалища. Секреторные иммуноглобулины в слизи биопленки непосредственно могут связывать патогенные микроорганизмы, попадающие на слизистую оболочку влагалища. Многочисленные преимущества коллективной организации вагинального микробиома определяют сложности в управлении им извне. Особенно четко это проявляется при попытках коррекции нарушенного биоценоза антибактериальными препаратами, активными против отдельных представителей условно-патогенной флоры. Такое лечение, не учитывающее структуру микрэкосистемы, как правило, сопровождается частыми рецидивами болезни и имеет тенденцию к ее трансформации в хроническую форму [42, 56, 60, 73].

Таким образом, состав вагинальной микрофлоры является сложной системой взаимодействий. На сегодняшний день благодаря использованию инновационных генетически-молекулярных методов имеется возможность выявлять микроорганизмы, которые ранее невозможно было обнаружить из-за их неспособности развиваться на питательных средах *in vitro*. Бесспорно, в ближайшее время появится много новой информации, которая позволит лучше знать роль вагинального микробиома в имеющиеся женского организма при различных физиологических и патологических состояниях.

### **1.3. Взаимосвязь вагинальной экосистемы с возрастными изменениями**

После рождения сразу же во влагалище новорожденной девочки обнаруживаются материнские микроорганизмы. В вагинальной биоде здоровых новорожденных очень быстро начинают преобладать бактерии, ферментирующие гликоген. Это во многом обусловлено взято от мамы внутри матки плод и из половых органов активных эндогенных бактерий, а также пересадкой взято эстрогенов, которые индуцируют синтез гликогена вагинальным эпителием. Пролиферация гликоген сбраживающих бактерий, сопровождающаяся накоплением короткоцепочечных жирных кислот, приводит к снижению рН вагинального секрета, что сдерживает размножение условно-патогенных микроорганизмов [35, 73].

То есть в внутри утробном периоде ребенка его вагинальный биотоп по своим свойствам значительно приближен к алагалийной бактерии системе здоровых взрослых женщин. Данный период продолжается в течение 3–4 недель и является естественно сформированным механизмом своеобразной защиты урогенитального тракта ребенка от колонизации потенциальными патогенами в период наибольшей чувствительности к неблагоприятным факторам. Несмотря на то, что в дальнейшем микрофлора влагалища претерпевает закономерные изменения на разных этапах жизни, заложенные в период новорожденности микробиологические этапы репродуктивного периода, играют существенную роль в его поддержании на протяжении всей дальнейшей жизни женщины.

После 3–4 недели рождаются материнские эстрогены всегда полностью исчезают из организма девочек, концентрация гликогена также понижается, в результате чего рН вагинального секрета повышается до нейтральной и слабощелочной реакции. В связи с этим микробная колонизация вагинального биотопа резко снижается, и со второго месяца жизни до начала пубертатного возраста микроорганизмы во влагалище здоровых девочек обнаруживаются лишь в незначительных концентрациях [35].

Как функционируют яичников и накоплением в организме девушек собственных эстрогенов наблюдается утолщение слоя вагинального эпителия и увеличение в нем концентрации гликогена. Начиная с этого времени, бактерии, ферментирующие гликоген, вновь приобретают доминирующее положение в составе вагинального микробиома и сохраняют его в течение всего фертильного возраста здоровой женщины [35,74]. Эстрогенозависимый механизм регуляции состава вагинального микробиома приводит к изменению условий существования различных групп микроорганизмов в разные фазы менструального цикла [20]. Особенно высок риск дисбиотических нарушений во время менструации, когда влагалищный секрет ощелачивается, а концентрация гликогена снижается, что отрицательно сказывается на количестве и активности физиологической микрофлоры [35]. Установлено, что в возраст на фоне снижения концентрации лактобациллярной флоры и понижения кислотности вагинального секрета значительно возрастает частота выделения из влагалища бактерий вида *Gardnerella vaginalis*, играющих большую роль в развитии бактериального вагиноза, что объясняют стимулирующим влиянием на эти микроорганизмы ионов железа, которые содержатся в гемоглобине эритроцитов [11, 29, 40].

Всегда подходящей для поддержания повышенного уровня физиологической вагинальной микрофлоры является во время беременности. Значительное увеличение в эпителии концентрации гликогена способствует интенсивному развитию лактобацилл и их сахаролитических симбионтов, в частности, бифидобактерий. Причем популяционный уровень бифидобактерий повышается не только в вагинальном биотопе, но и в других микробных системах (желудочно-кишечном тракте, ротовой полости, кожных покровах, особенно в области молочных желез) [35, 73].

Возбудители бактериального вагиноза формируют поликомпонентные микробные сообщества, заключенные в биопленку, которая очень трудно поддается разрушению медикаментозными препаратами. Это связано с повреждениями родового канала, снижением уровня эстрогенов,

уменьшением концентрации гликогена и другими факторами. Обычно в этот промежуток времени на фоне снижения концентрации клеток лактобацилл и их физиологических симбионтов увеличивается уровень бактероидов, эшерихий, энтерококков, стафилококков и других потенциальных патогенов. [29, 35, 73, 74].

Стабильные изменения во влагалищном содержимом наступают в период постменопаузы. Происходящие в это время возрастные гормональные и метаболические перестройки приводят к значительным морфологическим, функциональным и биохимическим изменениям в генитальном тракте. Влагалищная среда становится нейтральной или слабощелочной, снижается концентрация гликогена, создаются неблагоприятные условия для развития гликогенсбраживающих бактерий. На фоне снижения общего уровня микроорганизмов начинает доминировать условно-патогенная флора, количество которой контролируется собственными защитными механизмами организма женщины [20, 30, 35].

Подводя итог вышесказанному, можно сказать о существовании целого ряда эндогенных факторов, прямо или косвенно влияющих на состав вагинального содержимого. В норме они компенсируются естественными защитными механизмами, и состав вагинальной экосистемы является относительно постоянным во время всего репродуктивного периода. Однако при пониженной резистентности организма в различные периоды жизни женщины, которые зависят от гормональных или метаболических изменений, не исключено возникновение глубоких биотопных расстройств генитального тракта, которые могут послужить причиной развития достаточно серьезных вторичных патологических процессов в организме.

#### **1.4. Взаимосвязь нарушений вагинального содержимого и развитие гинекологических патологий**

Вагинальный микробиом, представляет собой весьма динамичную систему, которая периодически изменяется в силу ряда эндогенных причин. Общеизвестно, что на состав вагинальной экосистемы влияют физиологическое состояние организма женщины, ее возраст, фазы менструального цикла, гормональный статус, сопутствующие заболевания и другие факторы.

Серьезной проблемой гинекологии и акушерства является патологическое нарушение вагинального содержимого, этиология которого может быть весьма разнообразной. Поскольку состояние вагинальной микроэкосистемы в значительной степени связано с гормональным статусом женщины, при эндокринных нарушениях создаются условия для развития нетипичной микрофлоры, часто ассоциированной с заболеваниями [20].

Анатомическая особенность расположения влагалища и ануса обеспечивает высокую частоту обмена микроорганизмами между кишечником и урогенитальным трактом. Поэтому нарушение кишечного содержимого обязательно сказывается и на состоянии вагинальной микробиоты. Установлено, что при дисбиозе кишечника в вагинальном биотопе заметно возрастает концентрация бактерий родов *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella*, *Escherichia*, *Enterococcus* и других представителей типичной кишечной микробиоты. Наряду с этим такие микроорганизмы, как *Mobiluncus*, *Gardnerella* и *Mycoplasma hominis*, считавшиеся ранее исключительно вагинальной дисбиотической флорой, достаточно часто выделяются из кишечника, причем не только у женщин, но также у мужчин и детей [26, 35]. Эти данные подтверждают тесную взаимосвязь различных локусов микробной системы человека и дисбиотических процессов, протекающих в различных биотопах. Большое влияние на состав и функции вагинального микробиома оказывают также и экзогенные факторы, в частности, прием антибактериальных,

гормональных и иммунодепрессивных препаратов, цитостатиков, лучевая терапия, противозачаточные средства и устройства.

Нарушение гигиены или чрезмерное увлечение спринцеваниями, интравагинальное использование антисептиков, экологические факторы риска, курение и другие вредные привычки, нервно-эмоциональные стрессы могут явиться причиной стойких нарушений вагинального микробиома [63, 74]. Несмотря на успехи медицины и фармакологии в области противомикробной терапии, ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости продолжает занимать инфекционная патология. При этом заболевания половых органов характеризуются увеличением роли в их развитии условно-патогенной флоры, ростом резистентности возбудителей болезни к лекарственной терапии, высокой частотой рецидивирования и хронизации, что создает значительные трудности в лечении пациентов. Нарушения состояния вагинального содержимого чаще всего ассоциируются с развитием бактериального вагиноза, неспецифического (аэробного) и микотического вагинитов [13, 30, 35, 41, 73].

Одним из самых распространенных патологий среди женщин репродуктивного возраста является бактериальный вагиноз, тесно связанный с нарушениями в вагинальном содержимом и характеризующийся мультимикробной этиологией. Развитие бактериального вагиноза сопровождается резким уменьшением концентрации физиологической бактериальной флоры, метаболизирующей гликоген, прежде всего лактобацилл. На этом фоне заметно возрастает уровень популяций облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов, среди которых можно выделить *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis* и др. [29, 40, 61].

Используемые в последние годы молекулярно-генетические методы позволили уточнить спектр микроорганизмов, которые рассматриваются в качестве возбудителей бактериального вагиноза. К этой группе отнесены представители видов *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, BVAB1

(Bacterial Vaginosis Associated Bacteria), BVAB2, BVAB3, *Megasphaera* type 1, *Megasphaera* type 2, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisi*, *Eggerthella* spp., *Leptotrichia amnionii*, *Mycoplasma hominis*, *Sneathia sanguinegenes*, *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella buccalis*-like, *Prevotella* spp. [73, 74]. Установлено, что возбудители бактериального вагиноза способны формировать поликомпонентные микробные сообщества, заключенные в биопленку. Эти патологические структуры очень трудно поддаются разрушению как противомикробными механизмами организма женщины, так и медикаментозными препаратами [80,82].

Полагают, что способность условно-патогенных микроорганизмов к формированию биопленок является одним из ключевых факторов патогенеза бактериального вагиноза, а также высокой частоты рецидивов болезни [35,40]. Ведущую роль в формировании биопленок отводят представителям вида *Gardnerella vaginalis*, первичная колонизация которыми влагалища создает условия для развития анаэробных бактерий [95]. Установлено, что при формировании биопленок у возбудителей бактериального вагиноза в 5 раз увеличивается резистентность к перекиси водорода, а устойчивость к молочной кислоте возрастает в 4–8 раз [110]. Большое место в повышении агрессивного потенциала гарднерелл занимает их способность синтезировать ваголизин, обладающий цитотоксическими свойствами относительно эпителиоцитов влагалища и клеток шейки матки. При этом активность продуцентов ваголизина может возрасти в 256 раз [110]. Использование противомикробных химиопрепаратов, в частности, метронидазола, является во многих случаях малоэффективным из-за неспособности этих медикаментозных средств проникать внутрь патологической биопленочной структуры. Оказалось, что разрушение биопленок более эффективно протекает в кислой среде, формируемой лактобациллами [42, 44]. Большая роль в этиопатогенезе бактериального вагиноза отводится облигатным анаэробам. Согласно результатам отдельных исследовательских работ, до 44% всех облигатных анаэробов при бактериальном вагинозе могут занимать

грамотрицательные бактерии рода *Prevotella* [61,65]. Такое высокое представительство этих микроорганизмов сопровождается патологическим увеличением в цервико-вагинальном секрете концентрации бактериального липополисахарида (эндотоксина), который является неотъемлемым компонентом поверхностной мембраны грамотрицательных бактерий, в том числе и превотелл. В условиях нормального микробиома небольшие концентрации бактериального липополисахарида выполняют важную физиологическую функцию, стимулируя отдельные механизмы иммунной защиты [13, 35, 41, 73].

Как известно, на первой стадии заболевания бактериальный вагиноз протекает без признаков воспалительной реакции. Это объясняют иммунопатологическим воздействием избыточных доз липополисахарида на нейтрофилы, что проявляется в снижении их функциональной активности и незавершенности фагоцитоза [41]. Вместе с тем при длительном течении болезни вероятность развития воспалительной реакции повышается в связи с нарушением адаптационных возможностей организма [11, 30]. При бактериальных вагинозах снижается продукция иммуноглобулинов классов А и М, что является одной из причин развития и поддержания патологического процесса [41]. На сегодняшний день установлено, что бактериальный вагиноз является фактором риска возникновения тяжелой патологии женских половых органов и осложнений беременности и родов.

В 2002 г. G.G. Donders и соавторы предложили термин «аэробный вагинит» для идентификации еще одного патологического состояния вагинального микробиома, которое сопровождается увеличением уровня условно-патогенных бактерий видов *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. и грамотрицательных энтеробактерий, преимущественно вида *Escherichia coli* [73]. Все эти микроорганизмы имеют кишечное происхождение, и аэробный вагинит тесно ассоциирован с дисбиозом кишечника. В отличие от бактериального вагиноза аэробный вагинит сопровождается воспалительными процессами в слизистой оболочке

и активным иммунным ответом, высоким уровнем провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8 и др.). Большинство лактобациллярных пробиотиков, рекомендуемых для акушерско-гинекологических целей, при местном применении активизируют рост дрожжеподобных грибов и вызывают риск развития или осложнения микозов [38]. Возбудители аэробного вагинита формируют поливидовые биопленки, чем определяется их высокая устойчивость к антибактериальной терапии. Предполагается, что аэробный вагинит превосходит бактериальный вагиноз в отношении риска развития таких акушерских осложнений, как хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды [73, 74, 80].

Весьма распространенной проблемой гинекологии является вагинит микотического происхождения. На сегодняшний день микозы занимают второе место после бактериальных вагинозов, среди всех инфекций, ассоциирующих нарушение микробной микроэкологии вагинального биома. Возбудителем заболевания чаще всего являются дрожжеподобные грибы вида *Candida albicans*. Значительно реже этиологическим фактором микотического вагинита служат представители видов *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*. Грибы рода *Candida* широко распространены в природе, они присутствуют в продуктах питания, окружающей среде, на коже, слизистых оболочках ротовой полости, желудочно-кишечного и генитального тракта значительной части здоровых женщин, не вызывая заболевания.

Факторами риска развития вагинального кандидоза являются неблагоприятные изменения состава и функциональной активности вагинального микробиома и ассоциированный с ними иммунодефицит, высокий уровень половых гормонов, бесконтрольное использование антибиотиков, пероральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов, других медикаментозных средств, неправильное питание, стрессы, экологическое неблагополучие, неконтролируемый сахарный диабет и др. [38,73]. Вагинальный кандидоз, как правило, развивается на фоне

нарушенного микробиома, поэтому во многих случаях участвует в патологическом процессе в ассоциации с бактериальными и вирусными патогенами. Он часто присоединяется к бактериальному вагинозу, осложняя течение болезни и лечение пациентки [73]. Формирующиеся при этом полимикробные ассоциации возбудителей болезни отличаются чрезвычайно высокой резистентностью к терапии. Проведение курса терапии бактериального вагиноза антибактериальными препаратами зачастую приводит к усилению агрессивных свойств дрожжеподобных грибов и развитию микоза [38, 73, 74].

Входящий внутрь эпителиальных тканей позволяет грибам противостоять факторам защиты организма женщины [73, 95]. Нередко вагинальный кандидоз приобретает рецидивирующее течение, трудно поддающееся терапии. Практически любая форма патологий женской урогенитальной системы неразрывно ассоциирована с нарушениями в функционировании микроэкосистемы.

### **1.5. Виды нарушений микроэкосистемы влагалища. Перспективные методы оценки микробиоценоза влагалища**

Известно, что нарушение постоянства вагинальной флоры – не безобидное состояние, так как оказывает разрушительное влияние на репродуктивное здоровье. Впервые в 1892 г. А. Додерлейн в своей диссертационной работе, используя микроскопический метод совершенствование лекарств описал микробиоценоз влагалища. Он сравнивал вагинальную флору здоровых женщин и родильниц с послеродовым эндометритом, и впервые опубликовал рисунки бактерий, впоследствии названными в его честь - палочками Додерлейна, из рода *Lactobacillus*. Далее свои классификации предложили Robert Cruickshank и Albert Sharman (1934), Отто Ировец и соавт. (1948); H.L. Gardner, C.D. Duke (1955), Кэрол Шпигель и соавт. (1983), Роберт Нуджент и соавт. (1991), Е.Ф. Кира (1994) и многие другие. Сегодня наиболее приемлемой является классификация нарушений

микробиоценоза влагалища (цервико-вагинальных инфекций) G.G. Donders (2007), согласно которой, различают бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, а также смешанную инфекцию [83]. По мнению Рищука С.В., Пунченко О.Е., Малышевой А.А. (2013), именно смешанная инфекция встречается в настоящее время с высокой частотой. Распространёнными инфекционными поражениями нижних отделов урогенитального тракта являются также хламидийная, гонорейная инфекция, урогенитальный трихомониаз, урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*, а также вирусные инфекции [60]. По сравнению с вагинальными инфекциями цервикальные инфекции встречаются значительно реже. Для диагностики хламидийной инфекции, а также других ИППП во многих странах разработаны скрининговые программы, так как заболевание представляет серьёзную угрозу для здоровья, как матери, так и плода.

Показаниями к обследованию на хламидийную инфекцию являются цервикальные и/или вагинальные выделения; ВЗОМТ; бесплодие; беременность; осложнения беременности (невынашивание) [30, 73].

Одной из ИППП является урогенитальный трихомониаз, при диагностике которого традиционно учитывается, что более чем у 50% беременных заболевание протекает бессимптомно, но и бессимптомное течение также не исключает развития преждевременного (дородового) разрыва плодных оболочек (ДРПО), преждевременных родов, малую массу тела плода при рождении. Для визуального выявления влагалищных трихомонад используют световую микроскопию. Для определения подвижных жгутиковых простейших применяют не только неокрашенные (нативные) препараты, но и фиксированные препараты, окрашенные различными методами: метиленовым синим, по Граму или по Романовскому – Гимзе (почти 100% лабораторий) [44, 54, 83, 98]. Диагностическая чувствительность микроскопии в острой форме достигает 80%, при хронических формах – всего 10-30%. Бактериологическое исследование рекомендуется проводить при необходимости получения чистой культуры микроорганизма. Из-за длительности сроков культивирования

применение метода в повседневной диагностической практике ограничено. В настоящее время при обнаружении ДНК/РНК *T. vaginalis* диагноз считается установленным. Показаниями к обследованию являются вагинальные выделения, зуд, диспареуния; привычное невынашивание беременности.

Вульвовагинальный кандидоз – также распространённое заболевание среди женщин репродуктивного возраста. Вместе с клинически выраженными формами возможна и бессимптомная колонизация влагалища грибами рода *Candida* [11,38]. Особенностью колонизации, адгезии и инвазии грибов рода *Candida* является их способность к экспрессии кислой протеиназы. Наиболее часто применяемым методом диагностики вульвовагинального кандидоза является микроскопия, позволяющая обнаруживать псевдомицелий. Для повышения диагностических возможностей (чувствительности и специфичности) исследования перед микроскопией препарат обрабатывают 10-30% раствором КОН, при этом псевдомицелий гриба и бластоспоры приобретают большую контрастность, а чувствительность метода увеличивается до 60-80%. Посев образцов на плотные питательные среды используют для выделения грибов рода *Candida*, процесс культивирования занимает до 7 суток; чувствительность теста достигает 90-95%. Применение данного метода ограничивают длительность культурального исследования и высокая стоимость. Показанием к обследованию на наличие кандидоза является наличие клинических признаков [38, 64, 73].

В результате изменения состава микрофлоры влагалища, которая полностью или частично замещается высокими концентрациями другой анаэробной микрофлоры, развивается клинический симптомокомплекс, именуемый бактериальным вагинозом [29, 40, 61, 73]. Наиболее важным моментом является нарушение баланса вагинальной микрофлоры, уменьшение количества лактобактерий, которые замещаются анаэробной и факультативно-анаэробной флорой. Анаэробы, в свою очередь, продуцируют летучие жирные кислоты и аминокислоты, которые расщепляются до летучих аминов (причина неприятного запаха выделений), при бактериальном вагинозе

нет увеличения количества лейкоцитов (не наблюдается воспалительная реакция организма).

Важным фактором, приводящим к персистенции бактериального вагиноза, является формирование биоплёнки на поверхности эпителия влагалища, препятствующей самостоятельному восстановлению микрофлоры влагалища; которая сохраняется и после лечения, способствуя рецидивирующему течению данного заболевания. По данным различных авторов в развитии БВ могут участвовать более 200 видов микроорганизмов. Наиболее распространённым и маркерным микроорганизмом в диагностике бактериального вагиноза является *G. vaginalis*. Влагалищная гарднерелла, которая встречается у 95-100% пациенток, является самым патогенным микроорганизмом из всех БВ-ассоциированных, так как способна к адгезии и продукции цитотоксинов (в т.ч. вагинолизина) [29,35,40,61,65,73,74].

Аэробный (неспецифический) вагинит – это нарушение состава вагинальной микрофлоры с развитием местной воспалительной реакции и иммунного ответа [24, 73, 80]. Термин «аэробный вагинит» введён только в 2002 году проф. G.G. Donders. В его развитии принимают участие УПМ, среди возбудителей АВ доминируют стрептококки группы В (62,2%), энтерококки (48,7%), эшерихии (40,5%), которые выделяли как в монокультуре, так и в ассоциации (чаще) в высоких титрах, с выраженной лейкоцитарной реакцией и наличием парабазальных эпителиальных клеток (при тяжелых формах) [73, 82]. Эти же виды доминировали при бактериальном вагинозе и кандидозе в случаях с высокими титрами УПМ [35,38,65,73].

Оценка микробиоценоза влагалища имеет большое значение для диагностики инфекций репродуктивного тракта, а также для определения необходимости и адекватности лечения. Выбранные методы должны быть быстрыми, точными и максимально полно отражать картину микробиоценоза. Актуальной задачей является необходимость стандартизации микроскопических методов оценки микробиоценоза влагалища, особенно

определение количества лейкоцитов и морфотипов микробов как естественного, так и искусственного влагалища [11, 26, 30, 35, 73, 74, 90].

### **1.6. Состояние искусственного влагалища при сигмоидальном кольпопозе, рН метрические показатели**

Данных о микроэкологической неовлагалища, особенно на молекулярном и микробном уровне, мало. Как известно, для трансгендерных женщин, то есть тех, кто назначен женщинами при рождении, хорошо известно, что оптимальная микробиота влагалища включает виды *Lactobacillus*. Между тем, неоптимальные микробные сообщества в неовлагалище, такие как содержащие *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Mobiluncus* и другие анаэробные виды, часто более разнообразны и связаны с состоянием, известным как бактериальный вагиноз (БВ). БВ или анаэробный дисбактериоз был связан с усилением воспаления половых путей и повышенным риском заражения ИППП как у женщин, так и у необрезанных мужчин [100, 101]. Однако ограниченные исследования молекулярного секвенирования были проведены на неовагинах с целью определения микробиома [71-73, 77-78, 82, 90, 101].

По данным зарубежных авторов в неовагинальном микробиоме преобладали виды анаэробных бактерий. Микробные профили искусственного влагалища, выявленные в их исследованиях, совпадают с тем, что было замечено в исследованиях неовагинальных клеток с подкладкой кожи полового члена, а также в исследованиях необрезанного полового члена, включая повышенные уровни *Prevotella*, *Porphyromonas* и *Peptoniphilus* (*Clostridiales* Family XI) [80, 83, 100, 101].

Бактерии, обнаруженные в неовлагалище, могут представлять собой бактерии, которые были засеяны уникальными путями передачи. Например, *Eikenella corrodens* - это комменсальная бактерия, обнаруженная во рту. Орально-генитальный контакт был предложен в качестве возможного пути передачи этих бактерий в половые пути [90]. *Anaeroglobus geminata*,

*Pseudoramibacter alactolyticus*, *Campylobacter ureolyticus*, *Fusobacterium nucleatum* и *Actinomyces* были описаны как предполагаемые патогены, также обнаруживаемые в полости рта, связанные с пародонитом и эндодонтическими инфекциями [80, 90, 93, 94, 107]. Фактически, 3 из 4 участников и 4 из 4 участников, которым была проведена операция по инверсии полового члена/неовагинопластика мошонки без трансплантата сигмовидной кишки, имели обнаруживаемые белки *J. anthropi* и измеримые последовательности гена 16S рРНК Syner-gistaceae. соответственно, в их неовагинальных образцах. Кроме того, у одного неовагинального образца, у которого был трансплантат сигмовидной кишки в дополнение к хирургическому методу инверсии полового члена / мошонки, был микробиом, который выглядел более похожим на кишечник, поскольку *Bacteroidaceae* и *Enterobasceae* были основными таксонами, доминирующими в его микробном профиле. Это открытие является дополнительным доказательством того, что органы, используемые для генерации и/или модификации неовлагалища, представляют собой основные источники передачи или происхождения бактерий, которые могут вносить вклад в неовагинальный микробиом [85, 90, 94, 100, 107].

Некоторые исследования предполагают, что влагалище засеяно бактериями, обнаруженными в ректальном отделе [62, 86, 90]. Авторы обнаружили очень небольшое сходство по составу на основе бактериальных белков между совпадающими неовагинальными и ректальными профилями, основанными на измеренных бактериальных белках, хотя у нас было недостаточно возможностей для правильной оценки этого сравнения.

Пониженные уровни определенных противомикробных и / или защитных белков, таких как кателицидин (CAMP) и липокалин-2 (LCN2), могут препятствовать адекватным иммунным ответам на неоптимальные бактерии [41,90,102]. Снижение LCN2 может привести к усилению воспаления, вызванного бактериями, поскольку было показано, что этот белок ограничивает воспаление, ограничивая доступ бактерий к железу [37,41,61].

Повышенный метаболизм аминокислот, особенно деградация изолейцина, лейцина и валина, был связан с экспрессией антимикробных белков, включая бета-дефенсины, и барьерной функцией слизистой оболочки [41, 106]. Следовательно, недостаток этих аминокислот может нарушить барьерную функцию. Так как это вызывает воспаление и ответы Т-хелперов 17. Более того, бактериальный метаболизм витамина В6, бактериальная функция, однозначно связанная с неовагинами, также может быть связана с усилением воспаления хозяина и затрудненными иммунными ответами, поскольку уровни витамина В6, обратнопропорционально с различными провоспалительными маркерами. Дефицит витамина В6 связан со снижением пролиферации лимфоцитов, цитотоксичностью, опосредованной Т-клетками, и выработкой антител.

Неовагины, вырабатываемые кожей полового члена и мошонки, которые, как известно, экспрессируют рецепторы эстрогена, также могут иметь внутреннюю предрасположенность к снижению экспрессии барьерного белка из-за низких уровней эстрогена по сравнению с цис-влагалищем [41, 80, 90]. Роговая оболочка, а также корнеодесмосомы, обнаруженные внутри, имеют решающее значение для поддержания целостности барьера в тканях, которые испытывают механическое напряжение, таких как неовагинальная или вагинальная кожа [83], и если они ослаблены, у неовагин более вероятно возникновение ран и / или повреждения и имеют ограниченный потенциал заживления ран [94, 107].

Также хорошо известно, что эстроген способствует кератинизации и целостности барьера во влагалище, следовательно, нехватка эстрогена или его рецепторов приводит к потере ороговевшего слоя [20].

Протеомные данные лучше отражают метаболическое состояние бактерии, которое может зависеть от многих факторов, включая состояние роста, доступность питательных веществ и состав соседней микробиоты [49–51]. Данные о гене 16S рРНК предоставляют более конфиденциальные данные о составе бактерий, но не предоставляют информации об активности бактерий.

Поэтому нет ничего неожиданного в том, что в этом исследовании наблюдаются различия в протеомных и геномных данных.

Таким образом, уникальные бактерии в неовагинальном отделе, которые могли передаваться орально-генитальным путем и/или могут представлять собой бактерии, изначально связаны с органами, используемыми для создания и/или модификации неовагины имеют различную этиологию и требуют изучения. Исследования зарубежных авторов показывают, что неовагины с разнообразными полимикробными сообществами, которые вызывают неаналогичные воспалительные реакции в отличие от естественных.

Кольпотест (рН-тест, вагинальная рН-метрия) – метод диагностики, основанный на определении кислотности вагинальной среды. Кислотность любой среды определяется таким показателем как рН, отображающим концентрацию ионов водорода. Общеизвестно, что показатель рН оценивается от 0 до 14, где 7 считается нейтральной средой. Снижение рН указывает на закисление, сдвиг кислотно-основного состояния в кислую сторону. Увеличение рН соответственно показывает сдвиг кислотно-основного состояния в щелочную среду. Нормальные показатели рН влагалищной среды — от 3,8 до 4,5. Это кислая среда поддерживает в нормальную микрофлору влагалища, не давая развиваться патогенным бактериям.

Но при создании искусственного влагалища используется участок сигмовидной кишки, а в нем щелочная среда. По данным Чуркина И.А. кислотность сока толстой кишки 8,5–9,0 рН. В нижних отделах толстой кишки значения рН кислотности постепенно возрастают, достигая максимального значения рН в области ректосигмоидального перехода.

О рН показателях искусственного влагалища в литературе почти нет данных, что показывает необходимость изучения данной проблемы. Исходя из этого, мы поставили перед собой одной из целей изучить данный показатель и его влияние на микрофлору. Для определения причин бактериальных вагинозов у пациенток с неовлагалищем было произведено рН – метрия (кольпотест) и гистологический анализ мазков неовлагалища.

Мы использовали одноразовые тестовые–полоски фирмы «Экс-Экво» (Россия).

В одном пенале имелось 100 полосок, для каждой пациентки мы извлекали одну тест-полоску. После чего быстро и плотно закрывали пенал крышкой, чтобы предотвратить порчу остальных полосок. Влагалищную жидкость с помощью тампона, шпателя или зеркала на сенсорный элемент тест-полоски наносили так, чтобы полностью смочить всю поверхность сенсорного элемента. Через 1-2 секунды удаляли избыток жидкости на сенсорном элементе легким прикосновением ребра полоски к чистой фильтровальной или туалетной бумаге, салфетке на 2-3 сек. Через 15 секунд с момента нанесения влагалищной жидкости сравнивали окраску сенсорного элемента с эталонной цветовой шкалой на этикетке комплекта при хорошем освещении. При получении промежуточной окраски сенсорного элемента тест-полоски при сравнении ее с эталонными цветовыми полями результат исследования отнести к более близкому по цвету и интенсивности окраске цветовому полю эталонной шкалы. За нормальные показатели рН влагалищной жидкости считалось 3,7-4,5.

Таким образом нужно отметить, что нормальные показатели рН влагалищной среды — от 3,8 до 4,5. Это кислая среда поддерживает в нормальную микрофлору влагалища, не давая развиваться патогенным бактериям, так как после сигмоидального кольпопоза мы наблюдаем изменение Рн валъируется в больших цифрах, то есть здесь можно отметить что у женщин после сигмоидального кольпопоза бактериальный вагиноз вагиниты встречаются в несколько раз чаще. Для оценки частоты влагалища мы использовали классификацию по Микроскопическая характеристика микробиоценоза влагалища (по Е.Ф. Кира, 2015)

Состояние микробиоценоза (тип мазка)      Характеристика      признаков

Нозологическая форма

1. Нормоценоз      Доминирование      лактобацилл,      отсутствие      грам  
отрицательной      микрофлоры,      бластоспор,      псевдомицелия,      лейкоцитов;

единичные эпителиальные клетки, соответствующие фазе менструального цикла  
Типичное состояние нормального биотопа влагалища

2. Промежуточный тип меньше или малое количество лактобацилл, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек. Обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями

3. Дисбиоз влагалища. Незначительное количество или полное отсутствие лактобацилл, обильная полиморфная грамотрицательная и грамположительная палочковая и кокковая микрофлора; наличие «ключевых клеток». Количество лейкоцитов варьируемо, отсутствие или незавершенность фагоцитоза. Полимикробная картина мазка

#### Бактериальный вагиноз

4. Вагинит (воспалительный тип мазка). Большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз. При обнаружении: гонококков, хламидий, *M. genitalium*, трихомонад, псевдомицелия, бластоспор. Неспецифический (аэробный) вагинит, вызванный увеличенным количеством аэробных УПМ, Гонорея, Хламидийная инфекция, Микоплазменная инфекция, вызванная *M. genitalium*, Трихомоноз, Микотический вагинит (ВВК)

После исследований диагноз мы будем ставить на основании общепринятых методов диагностики БВ является использование критериев R. Amsel и соавт.. Сочетание 3 из перечисленных ниже 4 признаков свидетельствует о наличии БВ.

Критериями постановки диагноза БВ являются:

- 1) наличие гомогенных беловато-серых выделений, равномерно распределяющихся по стенкам влагалища;
- 2) повышение уровня влагалищного pH >4,5; важно: pH-метрия — обязательный метод диагностики!!!

3) подтвержденный тест с 10% раствором гидроксида калия (присутствие специфического запаха несвежей, гнилой рыбы) — определение летучих аминов;

4) выявленных в препаратах или грам-мазках «ключевых клеток». После правильно поставленного диагноза мы должны подобрать женщинам правильное лечение которое улучшит ее как половую так и психологическую жизнь, так как женщины после сигмоидального кольпопоза очень ЭМОЦИОНАЛЬНЫ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток

Исследование по изучению состояния неовлагалища после сигмоидального кольпопоза проведено на базе кафедры «Акушерство и гинекология №2» педиатрического факультета СамГМУ, в родильном комплексе №3, а также операции кольпопоза были выполнены в частной клинике «Доктор» за периоды 2009-2021 гг.

#### Дизайн проведенного исследования.

В исследовании был использован выделения группы на основе критериев, который предусматривает сбор данных относительно меньшего числа единиц наблюдения. Данные собирались один раз и носили количественный характер. После чего мы рассчитывали описательные и корреляционные характеристики, делали статистические выводы.

В основу работы положен анализ результатов обследования и динамического наблюдения за 30 пациентками репродуктивного возраста (рис. 2.1) с основным диагнозом аплазия влагалища и матки, которым было выполнено оперативное лечение (создание неовлагалища). Группу контроля составили здоровые 20 женщин. Возраст пациенток основной группы был от 19 до 40 лет, средний возраст составил  $23,9 \pm 30,3$  лет.



Рис. 2.1. Распределение пациенток по возрасту.

До поступления в стационар, все пациентки лечились консервативно и гормонально несколько лет по поводу аменореи, хотя отмечали отсутствие эффекта от данных методов, после чего обращались за оперативным лечением. Только у одной пациентки в возрасте 40 лет, был установлен диагноз пролапса искусственного влагалища, по данным анамнеза у данной пациентки сигмоидальный кольпопоз был выполнен 20 лет назад, что позволило нам изучить отдаленные состояния неовлагалища после операции на примере данной пациентки.

**Критериями включения женщин в группу исследования** было наличие диагноза аплазия влагалища и матки (синдром Рокитанского-Кюстера-Хаузера), после которого было выполнено оперативное лечение (нижнесрединная лапаротомия сигмоидальный кольпопоз, аппендэктомия) для создания неовлагалища. Послеоперационное лечение включало: медикаментозную антибактериальную, противовоспалительную, дезинтоксикационную терапию, рекомендованную протоколом:

- цефтриаксон 1,0 мг внутримышечно по два в день в около 10 дней;
- канамицин 1,0 мг внутримышечно по два в день в около 10 дней;
- метронидазол (метрид) 100 мг внутривенно по два в день в около 6 дней.
- Клексан по 0,4мг подкожно в течение двух дней;
- Инфузол 500 мг внутривенно капельно в течение 3х дней;
- Рефортан 500,0 мг внутривенно в течение 2х дней;
- Раствор глюкозы 10%-500мл + аскорбиновая кислота 5% 10мл внутривенно капельно в течение 10 дней;
- местная терапия.

## **2.2. Методы исследования**

В работе, наряду с общеклиническими методами исследования: общий анализ крови и общий анализ мочи, ЭКГ, R-графическое исследование грудной клетки, УЗИ, применялись специальные методы исследования (микроскопическое исследование, бактериологический посев отделяемого

влагалища, кольпотест отделяемого из неовагины, гистологический анализ мазков неовлагалища).

Лабораторные обследования проведены в отделении лаборатории в родильном комплексе №3 и в частной клинике «Доктор».

### **Микроскопическое исследование слизистой неовлагалища**

Микроскопическое исследование слизистой носит несколько названий - исследование на микробиоценоз влагалища с микроскопией, урогенитальный мазок на микрофлору (английские синонимы - Gram's Stain. Bacterioscopic examination of smears (vaginal, cervical, urethral). Также исследование носит короткое название "мазок на флору", который позволяет определить состав микрофлоры мочеполювых органов женщины (уретры, влагалища и цервикального канала), количество лейкоцитов, эпителия и их соотношение, количество слизи и морфологический тип бактерий, а также выявить ряд специфических возбудителей, таких как грибы рода *Candida*, трихомонады и гонококки. Женщинам рекомендуется сдавать анализ до менструации или через 2-3 дня после ее окончания.

Как известно в состав нормальной микрофлоры мочеполювых органов женщины входит около 40 видов бактерий. Доминирующими микроорганизмами у женщин фертильного возраста являются молочнокислые бактерии (лактобактерии), которые составляют 95-98% всей микрофлоры влагалища. За счет продукции перекиси водорода и молочной кислоты лактобактерии подавляют размножение патогенных микроорганизмов и создают кислую реакцию среды (pH = 3,8-4,5). Остальная часть нормальной микрофлоры представлена стафилококками, коринебактериями, клебсиеллами, кишечной палочкой, гарднереллами и анаэробами (бактероидами, превотеллами, микрококками, вибрионами рода *Mobilincus*, энтерококками, пептококками, пепто стрептококками, вейлонеллами, клостридиями, эубактериями, кампилобактером, фузобактериями и др.). В небольшом количестве могут встречаться дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Если лактобацилл становится меньше, нарушается баланс

микрофлоры и увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов (стрептококков, стафилококков, кишечной палочки и т. д.), что может приводить к дисбиозу. Дисбиоз влагалища грозит воспалением матки и ее придатков, бесплодием, внематочной беременностью, выкидышем, рождением недоношенного ребенка. К его развитию приводит несоблюдение правил личной гигиены, гормональные нарушения (недостаток эстрогенов), нарушение обмена веществ, прием антибиотиков широкого спектра действия.

**Микроскопическое исследование мазка у женщин позволяет** количественно оценить общую микробную обсемененность, состояние эпителия влагалища, наличие и выраженность воспаления (по лейкоцитарной реакции), состав микрофлоры, а также выявить молочницу, трихомониаз и гонорею. Этот метод является "золотым стандартом" для диагностики бактериального вагиноза (чувствительность – 100%). Норма мазка на флору определяется следующими показателями:

- должен присутствовать плоский эпителий, его отсутствие может быть связано с атрофией эпителиальных клеток, с недостатком эстрогенов или избытком мужских половых гормонов;
- количество лейкоцитов не должно превышать 15 в поле зрения, его увеличение указывает на воспалительный процесс;
- слизь;
- палочки (бациллы) в мазке составляют нормальную микрофлору влагалища;
- кокки и диплококки – выявление;
- грамотрицательных диплококков в мазке свидетельствует о гонорее; "ключевые", или атипичные, клетки характерны для дисбактериоза влагалища;
- споры или мицелий грибов свидетельствует о кандидозе (молочнице);
- наличие подвижных бактерий в нативном мазке (трихомонад) характерно для трихомониаза;
- эритроциты выявляются при кровотечениях из матки, эрозиях или новообразованиях.

Исследование назначается при подозрении или наличии симптомов бактериального вагиноза или при некоторых инфекциях половых путей (кандидоз, трихомониаз, гонорея), кроме того, имеет профилактический характер для наблюдения за репродуктивным здоровьем женщин.

**Референтные** значения для различных видов микроорганизмов зависят от их локализации (точки взятия биологического материала).

На основании микроскопической картины выделяют 4 типа микробиоценоза влагалища (таблица 2.1).

Таблица 2.1

Состояние микробиоценоза (тип мазка)	Характеристика признаков	Нозологическая форма
1. Нормоценоз	Доминирование лактобацилл, отсутствие грам отрицательной микрофлоры, бластоспор, псевдомицелия, лейкоцитов; единичные эпителиальные клетки, соответствующие фазе менструального цикла	Типичное состояние нормального биотопа влагалища
2. Промежуточный тип	малое и сниженное количество лактобацилл, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек. Обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки	Часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями
3. Дисбиоз влагалища	Незначительное количество или полное отсутствие лактобацилл, обильная полиморфная грамотрицательная и грам положительная палочковая и кокковая микрофлора; наличие «ключевых клеток». Количество лейкоцитов варьибельно, отсутствие или незавершенность фагоцитоза. Полимикробная картина мазка	Бактериальный вагиноз
4. Вагинит (воспалительный тип мазка)	Большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз. При обнаружении: гонококков, хламидий, <i>M. genitalium</i> , трихомонад, псевдомицелия, бластоспор	Неспецифический (аэробный) вагинит, вызванный увеличенным количеством аэробных УПМ,

		Гонорея Хламидийная инфекция Микоплазменная инфекция, вызванная M. genitalium Трихомоноз Микотический вагинит (ВВК)
--	--	--

Микроскопия отделяемого мочеполовых органов (урогенитального мазка) является "ориентировочным" исследованием. Для точной идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антимикробным препаратам выполняют бактериологическое исследование – посев материала с определением чувствительности к антибиотикам.

В урогенитальном мазке не определяются вирусы, хламидии, микоплазмы и уреоплазмы, поэтому для диагностики инфекций, вызываемых этими микроорганизмами, используют другие методы – полимеразную цепную реакцию или иммуноферментный анализ.

#### **Бактериологическое исследование содержимого неовлагалища.**

Бактериологическое исследование полученного из влагалища материала, которое позволяет оценить количественный состав микрофлоры, соотношение микроорганизмов, выявить снижение количества лактобактерий, увеличение роста факультативных или появление атипичных микроорганизмов. Метод является микробиологическим и для него используется соскоб из урогенитального тракта. Женщинам рекомендуется сдавать урогенитальный мазок или мочу до менструации или через 2 дня после ее окончания.

Нормальная микрофлора влагалища благодаря стабильности количественного и видового состава препятствует заселению влагалища патогенными микроорганизмами и подавляет чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), входящих в небольшом количестве в нормальный микроценоз. Вагинальная микробиосистема состоит из постоянно обитающих (облигатных) и транзитных (случайных)

микроорганизмов. Основными представителями нормальной микрофлоры влагалища являются:

- грамположительные облигатно-анаэробные и микроаэробные бактерии (лактобактерии, бифидобактерии, пепто стрептококки, клостридии, пропионобактерии, мобилункус),
- грамотрицательные облигатно-анаэробные бактерии (бактериоиды, превотеллы, порфиромонасы, фузобактерии, вейлонеллы),
- факультативно-анаэробные микроорганизмы (г Gardnerеллы, коринебактерии, микоплазмы, стафило- и стрептококки, энтеробактерии, дрожжевые, грибы рода *Candida*).

У здоровых женщин репродуктивного возраста общее количество микроорганизмов в вагинальном отделяемом составляет 107-109 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц на миллилитр) и состоит из более чем 40 разнообразных видов. Преобладают палочки Додерляйна - *Lactobacillus* spp. (95-98 %) - большая группа бактерий, в основном микроаэрофилов. Среди транзиторных микроорганизмов влагалища наиболее распространены коагулазоотрицательные стафилококки, в первую очередь *S. epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Bacteroides*, *Prevotella* spp., *Mycoplasma hominis*, которые обычно присутствуют в умеренном количестве (до 10<sup>4</sup> КОЕ/г). Столь же часто, но в меньшем количестве встречаются *Micrococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp., *Eubacterium* spp. Среди сравнительно редко встречающихся микроорганизмов обнаруживаются *Clostridium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria* spp., *E. coli* и другие колиформные бактерии, *Mycoplasma fermentans*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp.

Снижение количества лактобактерий и избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов приводит к дисбиотическим нарушениям, которые могут клинически проявиться воспалением стенок влагалища -

вагинитом, сопровождающимся выраженным зудом, жжением, аномальными выделениями.

Исследование микробиоценоза неовлагалища (бакпосев) помогает диагностировать дисбиоз (бактериальный вагиноз), выявить возбудителя неспецифического бактериального вагинита, грибковой инфекции, воспалительного заболевания органов малого таза или инфекций, передающихся половым путем. Метод используется для диагностики дисбиотических нарушений состава влагалищной микрофлоры, а именно:

- для выявления микроорганизма, вызвавшего развитие инфекционно-воспалительного процесса влагалища и органов малого таза;
- для диагностики неспецифического бактериального вагинита/вульвовагинита, бактериального вагиноза, кандидозного вульвовагинита. Результат интерпретируется лечащим врачом с учетом жалоб пациентки, анамнеза, клинических проявлений заболевания и исключения инфекций, передающихся половым путем.

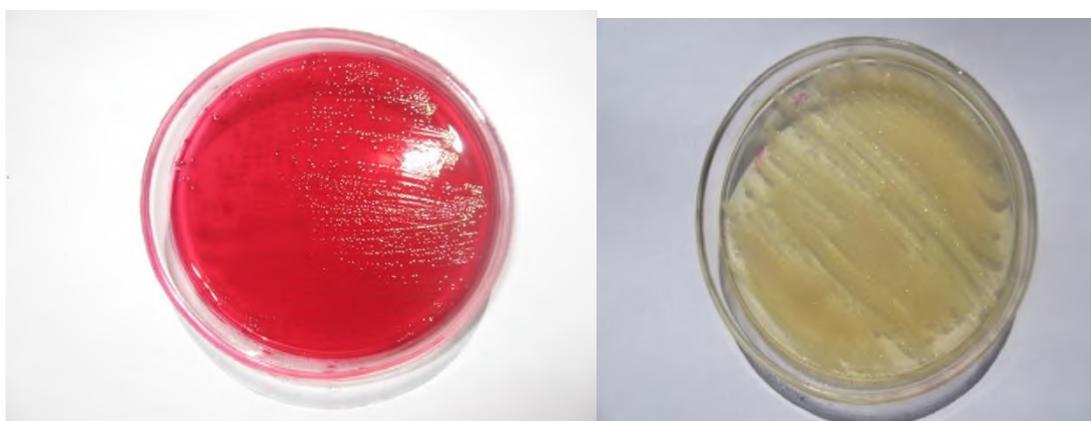


Рис 2.2. Бактериологическое исследование из отделяемого неовлагалища

В норме в посевах преобладают лактобациллы, условно-патогенные микроорганизмы отсутствуют или выявляются в небольшом количестве - менее  $10^4$ . На результат могут повлиять проведение гигиенических процедур, использование интравагинальных свечей, мазей, спреев за 24 часа до сдачи материала и наличие менструальных выделений искажает результат. А также

применение антибактериальных препаратов незадолго до исследования также угнетает рост бактерий и снижает его диагностическую ценность.

Следует помнить, что все условно-патогенные микроорганизмы могут встречаться и у здоровых женщин и проявляют свои патогенные свойства только при значительной концентрации. Результаты исследования должны интерпретироваться с учетом симптомов заболевания и жалоб пациентки.

В нашем исследовании также проводился сбор отделяемого от половых путей женщин и его обследование, определялась микробиологическая картина, виды преобладающей микрофлоры. Кроме того, на основе данных микрофлоры было проведено определение чувствительности на антибиотики.

### **Кольпо-тест (рН метрия вагинального содержимого)**

Как известно кислотность любой среды определяется таким показателем как рН, отображающим концентрацию ионов водорода. Снижение рН указывает на закисление, сдвиг кислотно-основного состояния в кислую сторону. Соответственно, увеличение данного показателя свидетельствует об ощелачивании, то есть показатели будут выше, чем 7,0 по сравнению с нормами рН. Для данного вида исследования мы использовали одноразовые тестовые–полоски (рис. 2.3).



Рис 2.3. Кольпо-тест рН

В основе метода определения рН влагалищной жидкости лежит химическая реакция определения ионов водорода в биологических жидкостях

организма человека с помощью рН индикаторов, в зависимости от значений рН влагалищного отделяемого изменяется окраска рН индикаторов.

Сравнивая окраску рН индикаторов с эталоном на цветной шкале, оценивали величину рН влагалища (рис. 2.4).

#### Рис 2.4. Интерпретация данных кольпо-теста

На участок пластиковой поверхности тест-полоски нанесен сенсорный слой. При контакте с вагинальной слизью этот слой меняет свою окраску. Результат можно оценить сразу же. Как видно из вышеизложенного, кольпотест является методом экспресс-диагностики. Данный метод не только достоверен, быстр, но и удобен. Женщина даже может провести его самостоятельно в домашних условиях, не затрачивая силы и время на визит к гинекологу.

Нормальные значения рН влагалищного отделяемого у женщин репродуктивного возраста (в том числе и у беременных) находятся в пределах: 3,7 - 4,5. Однако, при некоторых заболеваниях этот показатель может изменяться при следующих ситуациях:

- цитолитический вагиноз  $\text{pH} < 4,0$ ;
- кандидозный вагинит (есть жалобы, но показатели рН в норме) рН от 4,0 до 4,5;
- бактериальный вагиноз  $\text{pH} > 4,5$ ;
- аэробный вагинит  $\text{pH} > 6,5$ .

Среди показаний к проведению кольпотеста выделяют следующие: Появление специфических симптомов болезненности, патологических выделений с неприятным запахом; подозрение на инфекции, предающиеся половым путем после незащищенного полового акта; контроль течения беременности; предстоящие вагинальные вмешательства и процедуры, в т.ч. и постановка ВМС (внутриматочной спирали); период после медицинских и самопроизвольных абортов; подготовка к предстоящему ЭКО.

### **Ультразвуковое исследование**

Ультразвуковое исследование выполняли на аппарате Toshiba (Canon) Aplio 300 (Япония) с использованием конвексного и трансвагинального датчиков частотой 3,5-5 мГц.

### **Рисунок 2.5. Аппарат УЗИ Toshiba (Canon) Aplio 300 (Япония)**

Весь полученный материал подвергался автоматизированной статистической обработке. Вариационно-статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программы «Statistica 6.0» с определением основных вариационных показателей: средние величины ( $M$ ), средние ошибки ( $m$ ), среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ ). Достоверность полученных результатов определялась с помощью критерия Стьюдента. Различия между двумя средними величинами считались достоверными при значении  $p$  – параметра менее 0,05. Уровень надежности составил не менее 95%.

### 2.3. Организация исследования

Исследование осуществлялось в четыре этапа:

1. Подготовительный: осуществлялось уточнение целей, задач и выборки исследования, определялись этапы работы, анализ методической литературы, подбор практических методов исследования и пакета методик по проблеме исследования.

2. Основной этап (организация и проведение эмпирического исследования): нами было проведено обследование 30 пациенток с диагнозом «Аплазия влагалища и матки» которым был проведен сигмоидальный кольпопоз.

Нами была изучено состояние вагинального содержимого, частота встречаемость и осложнения воспалительных заболеваний неовагины после сигмоидального кольпопоза. Изучены возможные причины развития воспалительных заболеваний неовагины после сигмоидального кольпопоза в ближайшие и отдаленные периоды. По результатам полученных в ходе исследования данных об оценке микрофлоры неовагины и её воспалительных заболеваний, влияние их на здоровье женщин, нами была улучшена тактика ведения пациенток с искусственным влагалищем.

3. Аналитический (первичная и статистическая обработка полученных данных): после проведения исследования нами были посчитаны средние оценки по всем изучаемым параметрам в группе, проведено сравнение результатов и проведен статистический анализ различий в полученных данных, проведен количественный анализ распределения испытуемых по всем параметрам согласно уровню изучаемого показателя.

4. Заключительный этап исследования: формулирование выводов и рекомендаций, оформление работы.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Исследования проводились в ОПЦ, родильном комплексе №3 г. Самарканда, частной медицинской клинике «Доктор шифо бахт» на базах кафедры акушерства и гинекологии №2 СамГМУ с период 2010-2023 г.г., всего было исследовано 60 больных.

#### **3.1. Клинико-anamnestическая характеристика и особенности строения половых органов пациенток с СМРКХ**

В основу работы положен сравнительный анализ результатов обследования и лечения 30 женщин с аплазией влагалища и матки и 20 здоровых женщин репродуктивного возраста за период с 2016 по 2022 гг., обратившихся в стационар по поводу формирования влагалища. По данным анамнеза установлено, что средний возраст постановки диагноза СМРКХ составил  $15,3 \pm 0,1$  (12-18) лет. Основную группу обследования составили 30 пациенток с искусственным влагалищем, после операции сигмоидального кольпопоза. Были изучены клинико – лабораторные данные неовлагалища у данных пациенток. Контрольную группу составили 20 женщин с естественным влагалищем. На момент данного обследования средний возраст обследованных пациенток составил  $23,94 \pm 3,7$  лет, при этом необходимо отметить, что в основном возрастная когорта варьировала от 19 до 28 лет, и только у двух пациенток возраст составил более 40 лет.

Данный диагноз подтверждался при гинекологическом осмотре, а также инструментальными методами обследования (УЗИ). При гинекологическом осмотре у 16,7 % пациенток было полное врожденное отсутствие влагалища (аплазия), а у 83,3 % наблюдалась гипоплазия влагалища с равномерным сужением просвета канала, который не пропускал в диаметре палец или с деформацией канала влагалища, который не пропускал пуговчатый зонд.

При проведении предварительного ультразвукового исследования было подтверждено отсутствие матки или её врожденная гипоплазия, при наличии яичников. У части пациенток (86,7%) яичники также имели измененные строения, то есть наблюдались поликистозные изменения у 40%, киста правого или левого яичника у 16,7%, гипоплазия яичников у 30%.

При анализе соматической патологии выявлено доминирование хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (15,6%) и аллергические заболевания (10,9%). Менее часто встречались заболевания мочевыделительной, ССС и заболевания органов зрения (Таблица 3).

**Таблица 3.1**

**Хронические соматические заболевания у пациенток с СМРКХ**

Заболевания	Все пациентки n=30	
	Абс.	%
- Заболевания органов ЖКТ	10	33,3
- Аллергические заболевания	7	23,3
- Заболевания мочевыделительной системы	6	9,4
- Заболевания ССС	6	9,4
- Заболевания органов зрения	6	9,4
- Заболевания опорно-двигательного аппарата	4	6,2
- Заболевания эндокринной системы	3	4,7
- Заболевания нервной системы	3	4,7
- Заболевания ЛОР-органов	3	4,7
- Заболевания эндокринной системы	3	4,7
- Заболевания дыхательной системы	2	3,1
- Заболевания системы кроветворения	2	3,1

Кроме того, у 8 (26,7%) пациенток наблюдалось сочетание нескольких пороков развития. По рис 3.1. можно увидеть, что чаще всего агенезия или гипоплазия влагалища сочеталась с нарушениями развития почек.

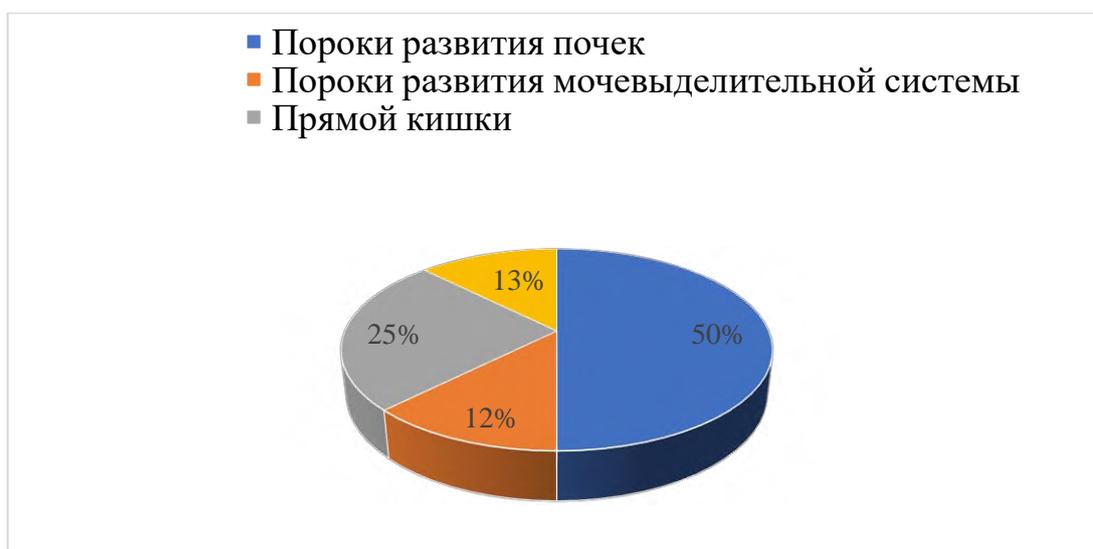


Рис. 3.1. Сочетание пороков развития

Перенесенные оперативные вмешательства в анамнезе были у (58,8%) пациенток. Наиболее часто были выполнены грыжесечения - (23,4%). У 8 из 11 пациенток отмечены двусторонние паховые грыжи, выполненные преимущественно в дошкольный возрастной период (от 1,5 до 7 лет). В то время как операции по поводу грыжи белой линии живота производились в школьный период (от 7 до 15 лет) жизни (Таблица 4).

Таблица 3.2

Перенесенные оперативные вмешательства у пациенток с СМРКХ

Операции	Всего (n=30)	
	Абс.	%
- грыжесечение	15	23,4
- аппендэктомия	5	7,8
- ушивание межпредсердной перегородки	1	1,5
- удаление фиброаденомы молочной железы	1	1,5
- аденотомия	1	1,5

Основной жалобой пациенток было отсутствие менструаций.

Таким образом, среди соматических заболеваний у девочек с СМРКХ превалировала патология желудочно-кишечного тракта (15,6%), а у четверти пациенток отмечался отягощенный аллергологический анамнез. У каждой пятой пациентки в анамнезе было проведено оперативное лечение, чаще всего

по поводу паховых грыж в дошкольном возрасте и удаления функционирующих маточных рудиментов в период полового созревания. Необходимо отметить, как было указано выше у отдельной части больных порочное развитие влагалища сочеталось с пороками тазовых органов, то есть, мочевой системы, в частности почек, прямой кишки, а иногда и промежности. Поэтому данные пациентки с пороками влагалища из-за манифестирующих пороков других органов и систем по жизненным показаниям получали лечения у урологов либо у проктологов и только потом для радикального лечения – для исправления порока влагалища поступали после них.

После установления диагноза синдрома РМКХ в последующем всем пациенткам был проведено оперативное лечение по созданию искусственного влагалища. При этом исходя из данных пациенток объем операции расширялся что можно увидеть в следующей диаграмме 3.2.

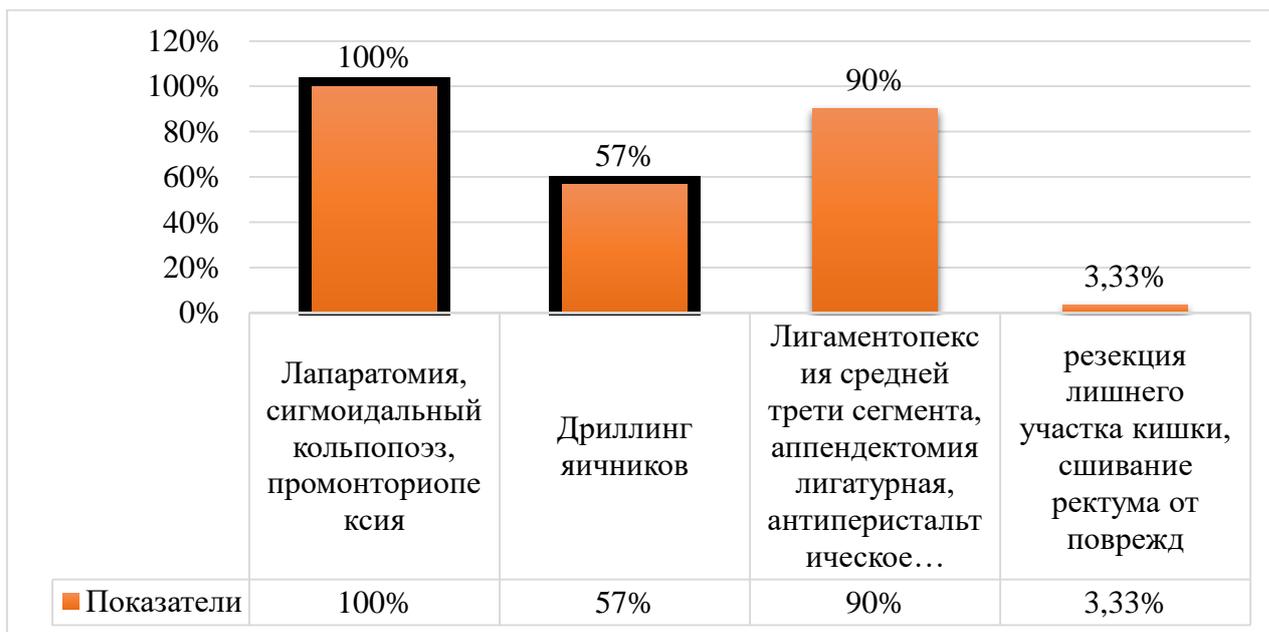


Рис. 3.2. Объем проведенных оперативных вмешательств

### 3.2. Результаты клинико – лабораторного обследования пациенток с неовлагалищем

Для выявления воспалительных процессов неовагины у пациенток после сигмоидального кольпопоза проводилась оценка микробиоценоза неовлагалища различными методами. Вагиниты, вагинозы и «скрытые»

параспецифические инфекции диагностировались на основании жалоб, клинической картины и лабораторных тестов диагностики микробиоценоза влагалища. Инфекция имела у всех пациенток основной группы и группы сравнения. согласно клиническим рекомендациям диагностики инфекций проводили в комплексе с микроскопическими, бактериологическими методами, а также определением рН отделяемого из неовагины.

Жалобы на дискомфорт предъявляли 78,0% обследованных, выраженные и обильные выделения – соответственно 55,5% и 17,1%, жжение умеренное и сильное – 28,0% и 22%, очень сильное – 4,8%. 51,2% обследованных беспокоил зуд различной степени выраженности, 40,9% испытывали боль, 23,2% диспареунию. Неприятные ощущения и болезненность при мочеиспускании и половом акте отмечали соответственно 16,5% и 15,2% обследованных.

**Таблица 3.3**

Анализ данных жалоб пациенток основной группы

Характер жалоб	Основная группа n=30		Группа сравнения n=20		P
	Число	Процент	Число	Процент	
Дискомфорт	23	78%	2	10%	<0,05
Умеренные выделения	16	55%	8	40%	<0,05
Обильные слизистые выделения из половых путей	5	17%	2	10%	<0,01
Жжение умеренное	8	28%	1	5%	<0,05
Жжение выраженное	6	22%	1	5%	<0,01
Зуд	15	51%	3	15%	<0,05
Боль	12	41%	2	10%	<0,05
Диспареуния и кровянистые выделения	7	23%	1	5%	<0,05

При объективном клиническом обследовании гиперемия вульвы диагностирована у 27,4%, неовагины – у 49,4%. Незначительное количество выделений (до 1 мл в сут) имело место у 8,5% пациенток, умеренное (1-4 мл в сут) – 43,3%, значительное (более 4 мл в сут) – у 48,2%. Неприятный запах выделений отмечали 39,6% пациенток, инфильтрации – 39,6%, отек – 35,4%. Экскориация наблюдалась у 31,7% обследованных женщин, бели – у 83,5%.

Желто-молочные и творожистые выделения обнаружены у 23,8%, пенистые – у 6 (3,7%). У (68,3%) пациенток описание выделений не подходило под классическое описание признаков какой-либо нозологической формы инфекции, наблюдались сочетания вышеописанных выделений. Большинство пациенток предъявляли жалобы на обильную слизистую секрецию отделяемого из неовагины. Это состояние объясняется тем, что создание неовагины осуществляется из сигмовидного отдела кишечника, что является нормой, так как кишечный эпителий вырабатывает слизистый секрет из регенирирующего отдела и сапрофитов, живущих в этом отделе кишечника.

Обследованию подлежали 22 пациенток после сигмоидального кольпопоза, наблюдавшихся за период 2010-2020 г.г. в частной клинике «Доктор Шифо Бахт», которые вошли в основную группу, контрольную группу составили 30 женщин с нормоценозом влагалища. Выполнены общеклинические, микроскопические и бактериологические методы исследования.

**Обсуждение полученных результатов.** После операции пациентки предъявляли жалобы на обильную секрецию из неовагины, незначительны кровянистые выделения после полового акта. Нормальные показатели рН влагалищной среды у пациенток контрольной группы составили от 3,8 до 4,5. Это кислая среда поддерживает в нормальную микрофлору влагалища, не давая развиться патогенным бактериям. Как известно, создание неовлагалища выполняется из ректо-сигмовидного отдела кишечника, и рН-метрия выявляется как щелочная (8,5–9,0). И при создании искусственного влагалища используется участок сигмовидной кишки, в которой наблюдалась щелочная среда. По данным Чуркина И.А. кислотность сока толстой кишки составляет 8,5 рН. В нижних отделах толстой кишки значения рН кислотности постепенно возрастают, достигая максимального значения рН в области ректосигмоидального перехода до 9,5. В нашем исследовании рН равнялась 8,1-9,0, и не встречалась кислая среда.

При микроскопическом исследовании содержимого неовагины у 20 (91%) наблюдалась микроскопическая картина воспалительного процесса. У 3 (13,6%) пациенток обнаружены трихомонады (МКБ 10 – код N 89.8). Обращает на себя внимание количество лейкоцитов (ЛЦ) в поле зрения во влажных и цервикальных мазках: у 2 (13 %) пациенток в неовагинальных образцах значения ЛЦ менее 15 в п/зр., у остальных лейкоциты составили от 20-40 в поле зрения 31,8% (7), более 40 в поле зрения выявлено у 59,1% (13) ( $p < 0,05$ ) пациенток основной, относительно группы контроля. При микроскопии мазка, окрашенного по Граму, при резком снижении ( $p < 0,05$ ) количества лактобактерий были обнаружены грамположительные кокки, грамотрицательная флора, преобладание в неовагинальных мазках смешанной микрофлоры у (39,1%), дрожжеподобные грибы рода *Candida* в мазках отмечалось у 40,9% пациенток основной группы, «ключевые» клетки обнаружены у 27,3% ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Состояние микрофлоры неовлагалища при микроскопическом исследовании микроскопия (по Грамму)

	Основная группа, n=22		Контроль, n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
ЛЦ <15 в п.з.	2	13	50	100,0
ЛЦ от 20-40 в п.з.	7	31,8		-
ЛЦ >40 в п.з.	13	59,1*	-	-
Плоский эпителий	11	50	-	-
<i>Trichom. vaginalis</i>	3	13,6	-	-
«Ключевые клетки»	6	27,3*	-	-
Грибы <i>Candida</i>	9	40,9*	8	16,0
Слизь	22	100	-	-
Лактобактерии	-	-	28	93,3*

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ ).

При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала рост каких-либо микроорганизмов отсутствовал у 3,9% пациентов основной группы и соответственно у 5,3 и 92,3% группы сравнения и контрольной группы.

У (96,5%) женщин основной, у 46 (93,9%) группы сравнения и у 3 (6%) контрольной группы в позитивных образцах выросли преимущественно колонии стафилококков и энтеробактерий. У 34,8% обследованных основной группы выявлен рост дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Стафилококки высеяны в 62,4% случаев. В 60% случаев обнаружена кишечная палочка и протей. Различные ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов, в том числе и грибов, высеяны у 30 (19,1%). Вся выявленная УПМ имела диагностически значимые высокие цифры КОЕ/мл > 10<sup>5</sup>.

В основной и группе сравнения монокультуры были выделены соответственно у 10 (8,7%) и 11 (22,4%) обследованных, а у 105 (92,3%) и 38 (77,6%) встречались ассоциации микроорганизмов, представленные кишечной палочкой и стафилококками, а также грибами рода *Candida*. Чаще всего в высоком титре (КОЕ/мл<sup>9</sup>) выделены *Staph. epidermidis* – в 33% случаев в основной и в 16,5% в группе сравнения, *Enterococcus faecalis* – соответственно в 26,1 и 12,2%, *Escherichia coli* – в 60,0 и 42,9% (p<0,05). Встречались также сочетания дрожжевых грибов и стафилококков, стрептококков, стафилококков и кишечной палочки, стафилококков и клебсиелл, дрожжевых грибов и кишечной палочки. Таким образом, при бактериологическом исследовании в основном обнаружена условно-патогенная флора: *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, Грибы рода *Candida*, *Staph. epidermidis* в высоких концентрациях (КОЕ/мл > 10<sup>5</sup>). Следует отметить, что при бактериологическом исследовании неовагины уровень обсемененности был статистически значимо выше, чем в контрольной группе. (табл. 3.5).

Состояние микробиоценоза неовлагалища при бактериологическом исследовании

Микроорганизмы	Основная группа, n=30		Группа сравнения, n=30		$\chi^2$	P
	абс.	%	абс.	%		
Рост не обнаружен	2	6,6	4	13,3	0,59	>0,05
Рост микроорганизмов	20	73,3	26	86,7	0,59	>0,05
<b>Грамм-положительные микроорганизмы</b>						
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	20	3	10	3,84	<0,05
<i>Lactobacilli spp</i>	2	6,7				
<i>Str. agalactiae B</i>	7	23,3	6	20	1,84	>0,05
<i>Staph. epidermidis</i>	8	26,7	8	26,7	4,76	<0,05
<i>Staph. viridans</i>	3	10	3	10	0,77	>0,05
<b>Грамм (-) микроорганизмы</b>						
<i>E. coli</i>	14	46,7	12	40	4,08	<0,05
Клебсиелла	1	4,5	2	6,7	0,04	>0,05
<i>Proteus spp.</i>	3	13,6	4	13,3	0,80	>0,05
<i>Micoplasma hominis</i>	1	3,3				
<b>Анаэробные микроорганизмы</b>						
<i>Bacterioides fragilis</i>	2	6,7				
<i>Eubacterium lentum</i>	1	3,3				
<b>Специфическая инфекция</b>						
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2	6,7				
<i>Trichomonas intestinalis</i>	2	6,7				
Грибы рода <i>Candida</i>	9	30	9	30	0,07	>0,05

При бактериологическом исследовании выявлена также общая обсемененность неовагины. Как показывает расчёт показателя  $\chi^2$ , имеются достоверные различия ( $p < 0,01$ ) между показателями обсемененности у пациенток основной и группы сравнения. Как видно из таблицы 2, уровень обсемененности в основной группе был выше. Нарушение количественных соотношений в бактериальном сообществе неовагины приводит к развитию

клинических проявлений в виде обильного отделяемого из неовагины, с характерным кишечным запахом отделяемого.

**Таблица 3.6**

Общая обсемененность содержимого неовагины, КОЕ/мл

Уровень обсемененности	Основная группа, n=22		Группа контроля, n=30		P
	абс.	%	абс.	%	
Низкий ( $0-10^3$ )	-	-	26	86,7	<0,01
Средний ( $10^3-9 \times 10^4$ )	7	31,8	4	13,3	<0,01
Высокий ( $10^5-9 \times 10^5$ ) и выше	15	68,2	-	-	<0,01

Таким образом, при изучении состояния неовагины установлено развитие бактериального вагиноза, которое сопровождается резким уменьшением концентрации физиологической бактериальной флоры, метаболизирующей гликоген, прежде всего лактобацилл. На этом фоне заметно возрастает уровень популяций облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов, среди которых можно выделить *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, и др. При воспалительных заболеваниях неовагины увеличивается роль условно-патогенной флоры, характеризующаясь ростом резистентности возбудителей болезни к лекарственной терапии, высокой частотой рецидивирования и хронизации, что создает значительные трудности в лечении пациентов этой группы.

#### **Результаты кольпотеста обследованных пациенток**

При обследовании пациенток контрольной группы у всех пациенток показатели были в пределах нормы. Только у 2х (10%) пациенток из контрольной группы выявлено пограничное состояние между 4,5 и 4,8.

Показатели основной группы резко отличались от контрольной, у данной когорты 100% случаях было выявлено нарушение рН среды и показатели чаще колебались в пределах от менее 7 до 9,0 (диаграмма 3.5).

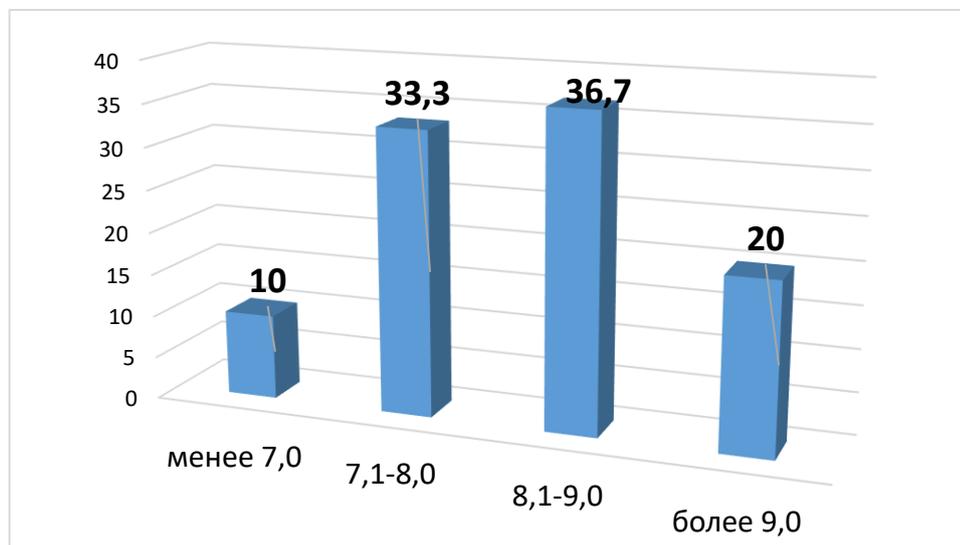


Рис. 3.3 Результаты кольпо-теста у пациенток основной группы

Из рисунка видно, что рН менее 7 встречалось у 3 (10%), 7,1-8,0 – у 10 (33,3%), 8,1-9,0 – у 11 (36,7%), и более 9 у 6 (20%) пациенток

При подробном анализе опроса пациенток основной группы была выявлена частота встречаемости воспалительных заболеваний неовагины после сигмоидального кольпоэза, которая составила у 2 (6,7 %) до 2х раз в год, у 18 (60 %) до 5 раза в год и у 10 (33,3%) более 5 раза в год.

Таблица 3.7

Анализ встречаемости воспалительных заболеваний неовагины

Встречаемость	Abs(n=30)	%
1 -2 раза в год	2	6,7
3-5 раз в год	18	60
Более 5 раза в год	10	33,3

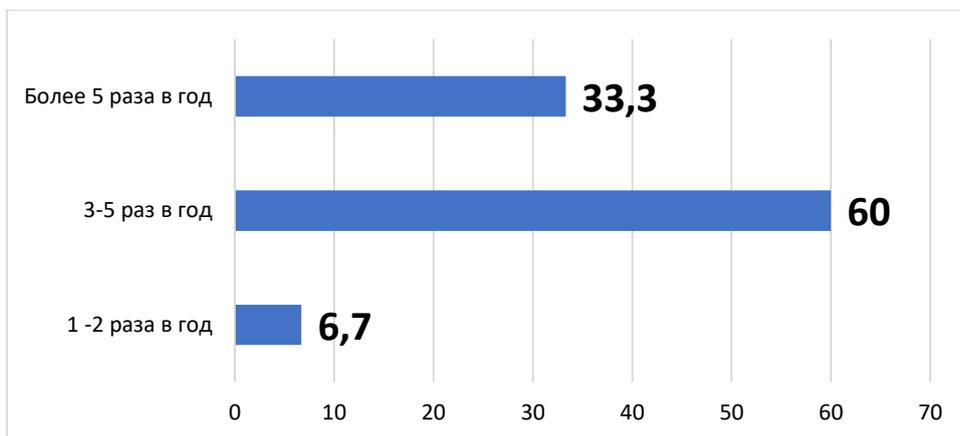


Рис. 3.4 Анализ обострений воспалительных заболеваний неовагины в год

После гинекологического обследования было выявлено наличие слизисто-гнойных выделений у всех пациенток, у одной (3%) пациентки был диагностирован пролапс стенок неовлагалища, у 6,67% киста бартолиновой железы, и это были пациентки возрастом более 40 лет, у 30% пациенток имелась картина хронического неовагинита.

Таким образом, структура воспалительных процессов искусственного влагалища представляется следующим образом, предоставленном на данном рисунке (рис. 3.5). Как видно из рисунка, наиболее часто встречался бактериальный вагиноз у 12 (40%), у 8 (26,7%) – промежуточный тип, который характерен для женщин здоровых, и признаки неовагинита встречались с частотой 10 (33,3%) случаях.

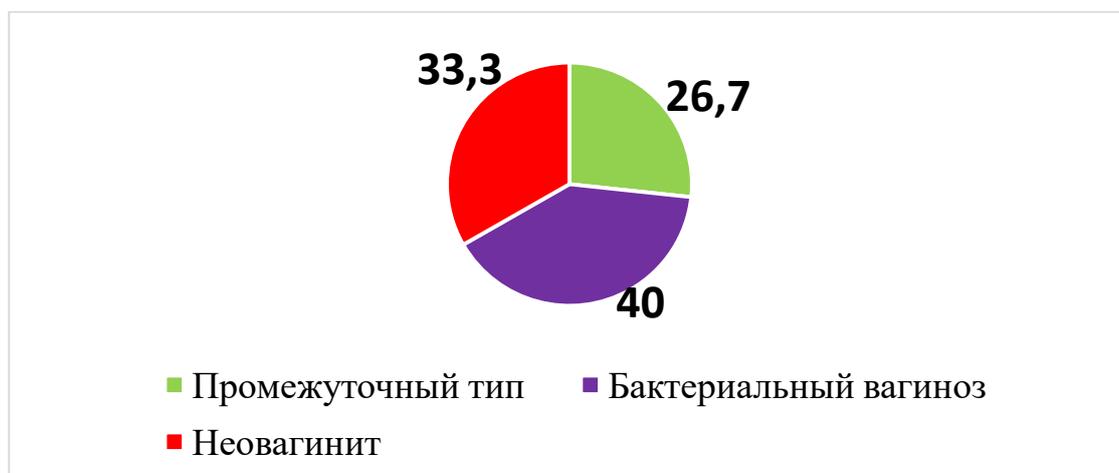


Рис. 3.5 Структура микробиоты искусственного влагалища

Микробиоценоз неовагины после сигмоидального кольпопоза зависит от времени, прошедшем после операции. Это отражено в следующем рисунке. В качестве осложнений пациентки в первые месяцы после операции отмечали нарушение половой жизни, постоянные выделения и неприятный запах из-за чего страдало их психическое состояние и семейная жизнь, но впоследствии после истечения определенного времени, воспалительные процессы в слизистой неовагины уменьшались, так как происходило улучшение и самоочищение слизистой неовагины, после чего пациентки не предъявляли жалоб на обильные слизистые выделения из половых путей (рис ). Сразу после операции частота воспалительных процессов составила 60%, через 2 месяца после операции – 30%, через 6 месяцев после операции составила 10%.

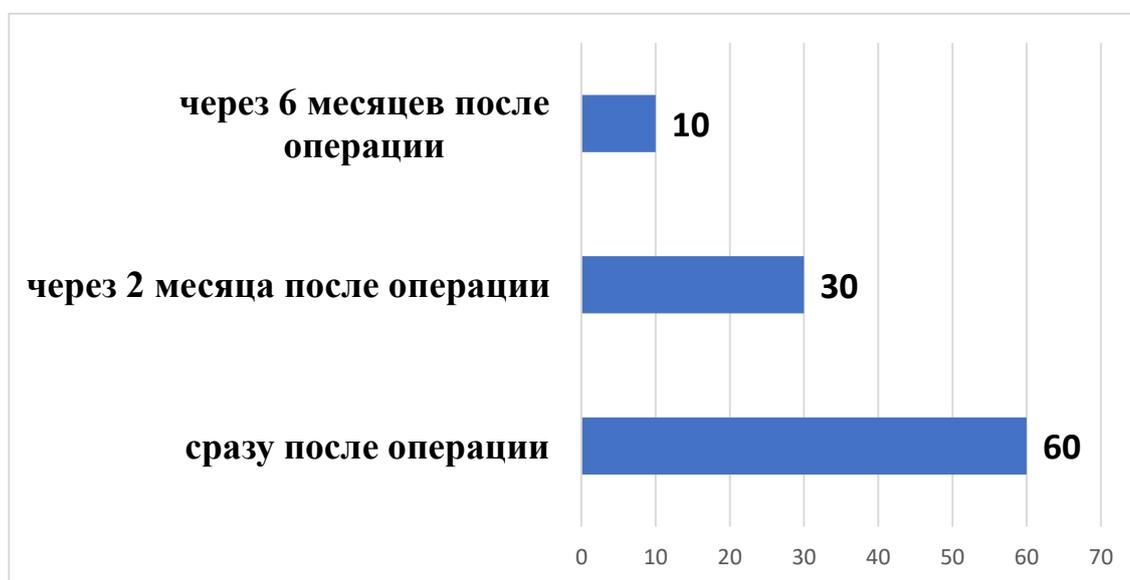


Рис. 3.6. Частота воспалительных процессов неовагины в зависимости от давности операции

**Резюме.** Таким образом, 1) промежуточный тип микрофлоры встречался с частотой 8 (26,7%) случаях, что также характерно и для здоровых женщин контрольной группы, патологическая микрофлора неовагины встречалась с частотой 73,3% (22 женщины); в структуре нарушений микробиоценоза неовагины преобладал бактериальный вагиноз у 12 (40%), невагиниты встречались с частотой 10 (33,3%)

3) при бактериологическом исследовании неовагины – выявляется рост условно-патогенных микроорганизмов, с преобладанием кишечной палочки и бактериоидов;

4) динамика изменений микробиоценоза зависит от времени, прошедшем после операции, частота воспалительных процессов в неовагине снижается.

5) результаты кольпотеста следующие: рН менее 7 встречалось у 3 (10%), 7,1-8,0 – у 10 (33,3%), 8,1-9,0 – у 11 (36,7%), и более 9 у 6 (20%) пациенток.

6) Сразу после операции частота воспалительных процессов составила 60%, через 2 месяца после операции – 30%, через 6 месяцев после операции составила 10%.

### **3.3. Интерпретация и обсуждение результатов исследования**

Исходя из данных нашего исследования можно сказать после операции сигмоидального кольпопоза у пациенток возникает шанс на полноценную половую жизнь. Но так кислотная среда неовлагалища не соответствует среде естественного влагалища. То есть в норме во влагалище поддерживается кислая среда, где имеется естественная микрофлора с преобладанием палочек Додерлейна, но у пациенток с искусственным влагалищем микрофлора имеет совсем другой состав в силу рН среды неовлагалища.

Как показали наши исследования рН среда у женщин с искусственным влагалищем смешена в сторону щелочной среды, и в основном носит как минимум нейтральные показатели рН среды. Данное явление препятствует нормальному функционированию микрофлоры влагалища, создавая условия для условно – патогенной и патогенной микрофлоры. В результате возникает изменения в биоценозе неовлагалища с преобладанием условно – патогенной микрофлоры, что в дальнейшем приводит к возникновению вагинитов, а при присоединении вторичной бактериальной флоры возникают бактериальные вагинозы.

Такие же данные можно увидеть при анализе мазков из неовлагалища. Кроме того, наблюдался рост патогенной флоры и грибковой флоры. По чувствительности к антибиотикам чаще была средняя чувствительность к антибиотикам широкого спектра действия так как микрофлора была представлена различными грамм положительными и грамотрицательными бактериями.

Хотя и синдром Ракитанского – Кюстнера – Хаузена представляет собой грозное состояние, на данном этапе развития медицины используются разные методики, в частности консервативная (кольпоэлонгация) и хирургическая коррекция (методики Vecchietty, Wallwiener, Abbe – McIndoe, Давыдова, кишечная вагинопластика, Williams в модификации Creastas). Но данные методы как имеют свои положительные стороны, так и недостатки.

В частности, создание неовлагалища методом сигмоидального кольпопоза несет в себе решения анатомического дефекта в репродуктивной системе женщины, но как вторичное явление женщины страдают от частых вагинозов, так как по самой сути сигмовидная кишка и естественное влагалище отличаются своими морфогистотипом, рН средой и микробиотой. Данные, приведенные в исследовании, показывают необходимость совершенствования методик создания искусственного влагалища, а также разработку и внедрения новых способов ведения пациенток после создания неовлагалища.

Гинекологическая реконструкция анатомического дефекта влагалища имеет новое направление как использование тканевой инженерии, направленная на создание функционального по анатомическим и гистологическим свойствам неовлагалища с помощью методов биоинженерии. Данное направление является новой попыткой лечения врожденных пороков развития и требует дальнейшего изучения. В частности в условиях нашей страны еще очень малочисленны работы по данному направлению не только в гинекологии, но и в медицине целом.

По нашим данным в ближайший и отдаленные периоды после сигмоидального кольпопоза пациентки страдают чаще всего от вагинозов. Что требует периодического лечения и соблюдение тщательного санитарного режима искусственного влагалища. Женщинам в послеоперационном периоде необходимо быть более осторожными по отношению к переохлаждению, тяжелому физическому труду, нарушениям правил личной гигиены так как у них имеется большая подверженность к вагинитам и вагинозам.

При ведении данных пациенток необходимо проводить профилактические осмотры с бактериальным посевом микрофлоры в 2-3 раза чаще, чем женщинам с естественным влагалищем. Если имеются факторы риска развития вагиноза или вагинита, а также в профилактических целях можно использовать свечи для восстановления женской микрофлоры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью нашего исследования являлась усовершенствование тактики ведения пациенток с неовагинитом после сигмоидального кольпопоза. В связи с чем перед нами был поставлен ряд задач, в процессе выполнения которых мы пришли к следующему заключению:

Было проанализировано состояние изученности проблемы аномалий развития матки и влагалища, а также методы лечения (сигмоидальный кольпопоз). В процессе чего было выявлено, что проблема синдрома Рокитанского – Кюстнера - Хаузера является одной из актуальных в гинекологии, так как данные женщины страдают от анатомической неполноценности и не имеют возможности для полноценной жизни без должного лечения. Хирургическое лечение – сигмоидальный кольпопоз дает возможность данной категории женщин для полноценной половой жизни.

Целью лечения является усовершенствование улучшение качества жизни пациенток для создания семьи женщиной и её полноценной половой жизни.

Выборочную совокупность исследования составили 30 пациенток после сигмоидального кольпопоза, оперированных в родильном комплексе №3 и частной клинике «Доктор» за периоды 2009-2021 гг. Контрольную группу составили 30 женщин без аномалий развития и с естественным влагалищем. В процессе исследования нами были изучено состояние микробиоценоза неовлагалища и естественного влагалища при помощи микроскопического, бактериологического метода исследования, кольпотеста с определением рН среды неовлагалища.

Возраст пациенток, которым мы поставили диагноз синдром Рокитанского – Кюстнера – Хаузена варьировался в широких пределах, но в основном приходился на пубертатный возраст 15,7+-2,15 лет. Полное врожденное отсутствие влагалища (аплазия) у 100%. Отсутствие матки и или ее врожденная гипоплазия при наличии яичников у 86,7% яичники имели

поликистозные изменения у 40% киста правого или левого яичника у 30% гипоплазия яичников

Кроме этого, у 8(26,7%) из наших пациентов наблюдалось сочетание нескольких пороков развития. Оперативное вмешательство у 30 пациенток (100%). Абсолютно все женщины то есть (100%) предъявляли жалобы на частые выделения зуд жжение при 26,7% болезненность при половом акте.

По нашим данным, частота воспалительных заболеваний у женщин с неовлагалищем после сигмоидального кольпопоза составило: 1-2 раза в год у 10% 3,5раз в год у 63,3, %, более 5 раз в год у 30% наших пациенток

Отметим, что лечение сигмоидальном кольпопозом женщин с синдромом Рокитанского – Кюстнера - Хаузера должно проводиться комплексно с учетом всех звеньев патогенеза и гистогенеза, а также рН среды, что позволяет нормализовать микрофлору неовлагалища и способствует восстановлению психологического статуса пациентки оберегая её от ближайших и отдаленных осложнений в виде вагинозов.

## ВЫВОДЫ

1. При микроскопическом исследовании промежуточный тип микрофлоры встречался с частотой 8 (26,7%) случаях, патологическая микрофлора неовагины встречалась с частотой 73,3% (22 женщины); в структуре нарушений микробиоценоза неовагины преобладал бактериальный вагиноз у 12 (40%), неоважиниты встречались с частотой 10 (33,3%);
2. При бактериологическом исследовании неовагины – выявляется рост условно-патогенных микроорганизмов, с преобладанием кишечной палочки 43% и бактериоидов;
3. Результаты кольпотеста: рН менее 7 встречалось у 3 (10%), 7,1-8,0 – у 10 (33,3%), 8,1-9,0 – у 11 (36,7%), и более 9 у 6 (20%) пациенток.
4. Динамика изменений микробиоценоза зависит от времени, прошедшем после операции, частота воспалительных процессов в неоважине снижается - сразу после операции частота воспалительных процессов составила 60%, через 2 месяца после операции – 30%, через 6 месяцев после операции составила 10%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для профилактики бактериальных вагинозов и вагинитов пациенткам избегать переохлаждения, тяжелого физического труда, нарушений правил личной гигиены.
2. При ведении данных пациенток необходимо проводить профилактические осмотры с бактериальным посевом микрофлоры в 2-3 раза чаще.
3. Для профилактических целей использовать свечи для восстановления микрофлоры неовагины. При наличии бактериального вагиноза необходимо использовать антибиотики широкого спектра действия, а также пробиотики для баланса микрофлоры неовагины.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Адамян Л. В. и др. Патология развития матки и влагалища у девочек и девушек с нарушением оттока менструальной крови //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2015. – №. 4 (10).
2. Адамян Л. В. и др. Способ хирургической коррекции при аплазии влагалища с функционирующей замкнутой маткой. – 1999.Кругляк Д. А. и др. Синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера: современные возможности бескровного формирования неовлагалища //Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2021. – Т. 17. – №. 1. – С. 40-48.
3. Адамян Л. В. и др. Цервиковагинальная аплазия: методы хирургической реконструкции //Акушерство и гинекология. – 2013. – №. 2. – С. 51-56.
4. Адамян Л. В., Бобкова М. В., Сипченко Д. А. Усовершенствованная методика операции кольпопоза из тазовой брюшины с лапароскопической ассистенцией. – 2016.
5. Андреева В. О. и др. Тезисы III Научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи».
6. Аникиев А. В. и др. Женская гипоспадия в сочетании со стенозом искусственного интритуса у больной с идиопатической внутриутробной вирилизацией //Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – Т. 19. – №. 4.
7. Атдуев В. А. и др. Хирургическая коррекция аплазии влагалища при синдроме Майер—Рокитанского—Кустер—Хаузера //Nizhegorodsky. – 2008.
8. Баисова, Б. И. Гинекология: учебник / Под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 432 с.Баринов, В. В. Гинекология. Клинические лекции / Баринов В. В. , Здановский В. М. , Игнатченко О. Ю. и др. / Под ред. О. В. Макарова - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 352 с.

9. Беженарь В. Ф. и др. Новые возможности создания искусственного влагалища при лапароскопически ассистированной операции (первый опыт) //Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61. – №. 2.
- 10.Бобкова М. В. и др. Новый способ операции брюшного кольпопоза, выполняемого для хирургической коррекции порока развития внутренних половых органов-аплазии влагалища и матки. – 2016.
- 11.Бондаренко В. М., Бондаренко К. Р. Вагинальная микроэкосистема в норме и патологии //Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН. – 2014. – №. 1.
- 12.Буданов П. В., Баев О. Р., Пашков В. М. Нарушения микроценоза влагалища //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4. – №. 2. – С. 78-88.
- 13.Буралкина Н. А. и др. Современные возможности бескровного формирования неовагины у девочек-подростков с аплазией влагалища и матки //Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – №. 2 (67).
- 14.Буралкина Н. А., Давтян Г. М., Уварова Е. В. Возможности нехирургической коррекции порока развития влагалища при аплазии матки у подростков //Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – №. 2 (67).
- 15.Гаджиева З. А. Реконструктивно-пластические операции при пороках развития половых органов с нарушением оттока менструальной крови : дис. – М. : ЗА Гаджиева, 2014.
- 16.Галаутдинова Д. И. Результаты оперативного лечения при синдроме Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера методом брюшинного кольпопоза //Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации», 2015. – Т. 5. – №. 12.
- 17.Гараева М. А. Становление микрофлоры влагалища женщин //Молодежь, наука, медицина. – 2020. – С. 43-43.

18. Глыбина Т. М. и др. Проктосигмоидальный кольпопоз: оперативная тактика выбора у девочек в раннем подростковом периоде с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстнера-Хаузера // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – №. 3 (68).
19. Гусак Ю. К., Рищук С. В., Тарасов В. Н., Гусак В. Н. Инфекционные заболевания влагалища. Поиски оптимального решения в их терапии. защита или нападение? (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 4. – С. 22-40. – DOI 10.24411/2075-4094-2019-16485. – EDN XDHULN.
20. Доброхотова Ю. Э., Затилян Н. Г. Гормональный статус и микробиоценоз влагалища // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2008. – №. 3. С-36-42.
21. Доброхотова Ю. Э., Затилян Н. Г. Микроэкология и защитные механизмы влагалища // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2007. – №. 2.
22. Елисеева М. Ю. Женская гипоспадия как причина рецидивирующих и хронических вульвовагинитов, уретритов и циститов: дис. – М. : [Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т МЗ РФ], 2005.
23. Журавлева В. И., Галаутдинова Д. И. Эффективность лечения аплазии влагалища методом брюшинного кольпопоза на примере синдрома Майера-Рокитанского-Кюстнера-Хаузера // Два сердца как одно. – 2015. – С. 40-45.
24. Ищенко О. Ю. Физиологические особенности иммунного статуса и микрофлоры влагалища и кишечника в норме и при урогенитальной инфекции: дис. – Москва: 2005.
25. Ким Д. А. Клинический случай синдрома Майер-Рокитанского-Кюстнера-Хаузера и оперативное создание неовлагалища. – 2019.
26. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. – 2012.

27. Кирпатовский И. Д., Угрюмова Л. Ю., Уварова Е. В. Методы создания искусственного влагалища // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2007. – № 5. – С. 320-329.
28. Козлов Л.А. Современное состояние вопроса о кольпопозе // Казанский медицинский журнал. - 1971. - Т. 52. - №1. - С. 69-72.
29. Коршунов, В.М., Володин, Н.Н., Ефимов, Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах // Учебное пособие. — М., 1999. — 79 с
30. Костава М. Н. Микробиоценоз влагалища и состояние эпителия шейки матки // Гинекология. – 2008. – Т. 10. – № 6. – С. 42-44.
31. Кругляк Д. А. и др. Способ повышения растяжимости тканей неовлагалища с использованием физиотерапевтического воздействия. – 2015.
32. Кругляк Диана Анатольевна, Буралкина Наталья Александровна, Ипатова Марина Владимировна, Уварова Елена Витальевна Синдром Майера–Рокитанского– Кюстера–Хаузера: современные методики лечения, психологические и социальные аспекты (аналитический обзор) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018. №3.
33. Кругляк, Д. А., Батырова, З. К., Уварова, Е. В., Ипатова, М. В., Буралкина, Н. А., Маланова, Т. Б., ... & Чупрынин, В. Д. (2018). Способ прогнозирования эффективности кольпоэлонгации у пациенток с аплазией влагалища. Изобретение РИД
34. Ледина А. В., Прилепская В. Н. Состояние микробиоценоза влагалища, бактериальный вагиноз и возможности его лечения // Consilium medicum. – 2013. – Т. 15. – № 6. – С. 48-50.
35. Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Бондаренко В.М. Бактериальный вагиноз: этиопатогенетические аспекты. Журн. микробиол. 2007. 6: 93-100.

36. Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Бондаренко В.М. Эндотоксинемия и антиэндотоксиновый иммунитет у женщин при бактериальном вагинозе. Журн. микробиол. 2009. 5: 57-61.
37. Максудова Д. С. Встречаемость ВПЧ-инфекции у женщин с заболеваниями шейки матки // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья №3-4 (79-80) (1) 2017г. – С. 84.
38. Маматкулова М. Д. и др. Грибковое поражение вульвы и влагалища у женщин с искусственным влагалищем //ООО «Maxliyo-shifo» & V. – С. 101.
39. Меджидова М. К., Зайдиева З. С., Вересова А. А. Микробиоценоз влагалища и факторы, влияющие на его состояние // Медицинский совет. – 2013. – №. 3-2.
40. Назарова В. В. и др. Микрофлора влагалища женщин репродуктивного возраста при бактериальном вагинозе-соответствие критериям Amsel // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – №. 1.
41. Назарова В. В. Микробиота влагалища при физиологическом микробиоценозе и при бактериальном вагинозе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62. – №. 5.
42. Негмаджанов Б. Б. и др. Современные методы диагностики аномалий женских половых органов // Вестник Врача №3 2018. – С. 59.
43. Негмаджанов Б. Б. и др. Формирование искусственного влагалища при аномалиях развития половых органов // вестник врача №3 2018. – С. 69.
44. Негмаджанов Б. Б., Маматкулова М. Д. Полип стенки искусственного влагалища на фоне грибкового кольпита (клиническое наблюдение) // Врач-аспирант. – 2012. – Т. 51. – №. 2.1. – С. 234-237.
45. Окулов А. Б. и др. Сохранение функционирующей матки путём её имплантации в неовлагалище у девочки с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера // Андрология и генитальная хирургия. – 2008. – Т. 9. – №. 3. – С. 60-62

46. Орлова В. С., Набережнев Ю. И. Состояние и регуляция нормального микробиоценоза влагалища // Актуальные проблемы медицины. – 2011. – Т. 16. – №. 22 (117).
47. Остонакулова Ф. Б., Маматкулова М. Д., Негмаджанов Б. Б. Усовершенствованный сигмоидальный кольпопоз у пациенток с синдромом Майера-Рокитанского // Достижения науки и образования. – 2020. – №. 5 (59). – С. 56-59.
48. Панделис Ц., Василеос К., Ефимиос Д. Обследование, тактика ведения и лечение врожденных аномалий влагалища в пубертатном периоде // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т. 15. – №. 2.
49. Подольский В. В., Лисяна Т. О., Пономарева И. Г. Состояние микробиоценоза урогенитальных органов у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья и изменениями вегетативного гомеостаза // Здоровье женщины. – 2015. – №. 2. – С. 142-142.
50. Полянин Д. В. и др. Способ формирования неовлагалища из париетальной брюшины малого таза лапароскопическим доступом при синдроме Майера-Рокитанского-Кюстнера-Хаузера. – 2020.
51. Птрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Котельникова А. В. Характеристика микробиоты влагалища при сочетании бактериального вагиноза с патологией влагалища и шейки матки воспалительного генеза // Гинекология. – 2017. – Т. 19. – №. 4.
52. Решетов И. В. и др. Разработка трехмерного биосовместимого матрикса для задач реконструктивной хирургии // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2018. – №. 3. – С. 9-23.
53. Рищук С. В. и др. Основы детской и подростковой гинекологии и андрологии: учебное пособие для врачей. – 2017.
54. Рищук С.В., Пунченко О.Е., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и её регуляция. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. 4: 1-30.

55. Савичева А. М., Шипицына Е. В. Микробиота влагалища при бактериальном вагинозе. Аспекты диагностики и терапии // Медицинский совет. – 2014. – №. 9.
56. Сейтханова Б. Т. и др. Микробиоценоз влагалища и кишечника беременных женщин // Наука и здравоохранение. – 2014. – №. 1.
57. Силаев В. Н. и др. Возможности восстановительной хирургии в лечении пациентки с синдромом Рокитанского–Кюстера–Майера–Хаузера // Верхневолжский медицинский журнал. – 2011. – Т. 9. – №. 3. – С. 5-9.
58. Сюсюка В. Г. и др. Вульвовагиниты смешанной этиологии: особенности течения у пациенток репродуктивного возраста. – 2017.
59. Тихомиров А. Л. Бактериальный вагиноз // Доктор. Ру. – 2019. – №. 4. – С. 40-44.
60. Уварова Е. В. и др. Формирование неовлагалища путем комплексного неоперативного кольпопоза у пациенток с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – №. 6 (59).
61. Уварова Е. В., Казакова А. В. Сравнительный анализ состава микробиоты влагалища у девочек в пубертатном периоде // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – Т. 6.
62. Юсупова Н. А., Бердиярова Ш. Ш., Юлаева И. А. Ретроспективный анализ состава микрофлоры сигмоидной неовагины // Вестник науки и образования. – 2021. – №. 3-2 (106). – С. 107-109.
63. Юсупова Н. А., Негмаджонов Б. Б., Бердиярова Ш. Ш. Роль сбалансированной микрофлоры в поддержании гомеостаза влагалища // Достижения науки и образования. – 2020. – №. 14 (68).
64. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Антипкин Ю.Г. и др. Микробиом и здоровье женщины// Reproductive endocrinology. -2004. №4 (24). С. 13-28
65. Amies Oelschlager A. M., Kirby A., Breech L. Evaluation and management of vaginoplasty complications // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2017. – Т. 29. – №. 5. – С. 316-321.

66. Bianchi S. et al. Creation of a neovagina in Rokitansky syndrome: comparison between two laparoscopic techniques //Fertility and sterility. – 2011. – T. 95. – №. 3. – C. 1098-1100. e3.
67. Birse K. D. et al. The neovaginal microbiome of transgender women post-gender reassignment surgery //Microbiome. – 2020. – T. 8. – C. 1-13.
68. Bouman M. Total laparoscopic sigmoid vaginoplasty: A novel technique for primary and revision vaginoplasty. – 2016.
69. Brucker S. Y. et al. Neovagina creation in vaginal agenesis: development of a new laparoscopic Vecchietti-based procedure and optimized instruments in a prospective comparative interventional study in 101 patients //Fertility and sterility. – 2008. – T. 90. – №. 5. – C. 1940-1952.
70. Darai E. et al. Anatomic and functional results of laparoscopic–perineal neovagina construction by sigmoid colpoplasty in women with Rokitansky’s syndrome //Human Reproduction. – 2003. – T. 18. – №. 11. – C. 2454-2459.
71. Donders GG. Definition and classification of abnormal vaginal flora. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007 Jun;21(3):355-73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.01.002. Epub 2007 Apr 16. PMID: 17434799.
72. Garcia M. M. et al. Use of right colon vaginoplasty in gender affirming surgery: proposed advantages, review of technique, and outcomes //Surgical Endoscopy. – 2020. – C. 1-12.
73. Grasman M. E., van der Sluis W. B., de Boer N. K. H. Neovaginal sparing in a transgender woman with ulcerative colitis //Clinical gastroenterology and hepatology. – 2016. – T. 14. – №. 7. – C. e73-e74.
74. Heller D. S. Lesions of the neovagina—a review //Journal of lower genital tract disease. – 2015. – T. 19. – №. 3. – C. 267-270.
75. Kruglyak D. A. et al. Peculiarities of the genital organs in girls with aplasia of the vagina and uterus (Mayer-Rokitansky-Kyustner-Hauser syndrome) //Gynecology. – 2018. – T. 20. – №. 6. – C. 20-24.

76. Long A., Leroy K., Wong P. Sigmoid Neovagina: A Case Presentation and Pathological Review of Intestinal Transfer //ACG case reports journal. – 2019. – T. 6. – №. 9.
77. Louis-Sylvestre C., Haddad B., Paniel B. J. Creation of a sigmoid neovagina: technique and results in 16 cases //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 1997. – T. 75. – №. 2. – C. 225-229.
78. Matsune Y. et al. Simultaneous Development of Ulcerative Colitis in the Sigmoidocolon Autotransplant Neovagina and the Residual Colorectum //Inflammatory Bowel Diseases. – 2021.
79. Sharma J. B., Gupta N., Mittal S. Creation of neovagina using oxidized cellulose (surgicel) as a surgical treatment of vaginal agenesis //Archives of gynecology and obstetrics. – 2007. – T. 275. – №. 4. – C. 231-235.
80. Thoury A., Detchev R., Darai E. Sigmoid neovagina by combined laparoscopic-perineal route for Rokitansky syndrome //Gynecologie, obstetrique & fertilité. – 2002. – T. 30. – №. 12. – C. 938-943.
81. Toolenaar T. A. M. et al. The occurrence of diversion colitis in patients with a sigmoid neovagina //Human pathology. – 1993. – T. 24. – №. 8. – C. 846-849.
82. van der Sluis W. B. et al. Diversion neovaginitis after sigmoid vaginoplasty: endoscopic and clinical characteristics //Fertility and sterility. – 2016. – T. 105. – №. 3. – C. 834-839. e1.
83. van der Sluis W. B. et al. Gonorrhoea of the sigmoid neovagina in a male-to-female transgender //International journal of STD & AIDS. – 2015. – T. 26. – №. 8. – C. 595-598.
84. van der Sluis W. B. et al. Ileal vaginoplasty as vaginal reconstruction in transgender women and patients with disorders of sex development: an international, multicentre, retrospective study on surgical characteristics and outcomes //BJU international. – 2018. – T. 121. – №. 6. – C. 952-958.

85. van der Sluis W. B. et al. Morphological spectrum of neovaginitis in autologous sigmoid transplant patients // *Histopathology*. – 2016. – T. 68. – №. 7. – C. 1004-1012.
86. Veronikis D. K., McClure G. B., Nichols D. H. The Vecchietti operation for constructing a neovagina: indications, instrumentation, and techniques // *Obstetrics & Gynecology*. – 1997. – T. 90. – №. 2. – C. 301-304.
87. Webster T. et al. Simultaneous development of ulcerative colitis in the colon and sigmoid neovagina // *Journal of pediatric surgery*. – 2013. – T. 48. – №. 3. – C. 669-672.
88. Zhou X. et al. The vaginal bacterial communities of Japanese women resemble those of women in other racial groups // *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. – 2010. – T. 58. – №. 2. – C. 169-181.