

УДК 618.3-06:618.15-008.8-036:616.921.5

КАМІНСЬКИЙ В.В., СУМЕНКО В.В., ЖДАНОВИЧ О.І.,  
КОЛОМІЙЧЕНКО Т.В., ДЕРКАЧ А.Д.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,  
м.Київ

## СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПІХВИ ПІСЛЯ ГРИПУ, ПЕРЕНЕСЕНОГО НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ

**Мета дослідження** оцінка стану мікробіоценозу піхви у вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності. **Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 120 жінок, що перехворіли на грип у I триместрі вагітності: основна група – 68 пацієнток з плацентарною дисфункцією, група порівняння – 52 вагітні без ознак плацентарної недостатності. Використані культурологічні, мікроскопічні, допоміжні та клінічні методи. **Результати дослідження.** Мікробний пейзаж піхви у вагітних основної групи за частотою виявлення мікроорганізмів при КОЕ  $10^4$  і вище характеризується підвищеною частотою виявлення патогенної мікрофлори: *Staphylococcus epidermidis* (22,1 %), *Staphylococcus aureus* (14,7 %), *Staphylococcus haemolyticus* (26,5 %), *Streptococcus group B* (26,5 %), *Gardnerella vaginalis* (27,9 %), *Escherichia coli* (33,8 %), *Klebsiella* (14,7 %), *Chlamydia* (32,4 %), *Ureaplasma urealyticum* (23,5 %) та *Mycoplasma hominis* (26,5 %). Найвища частота виявлення грибів роду *Candida* (39,7 %). Виявлені порушення відбуваються на тлі пригнічення нормальної мікрофлори: *Bifidobacterium* відмічені лише у 17,6 % жінок, *Lactobacterium* – у 25,0 %. У більшості обстежених контамінація піхви носить асоціативний характер. У 64,7 % вагітних виявляється II (запальний) тип мазка, обумовлений різноманітною патогенною мікрофлорою з великою кількістю лейкоцитів (41,2 %) на тлі відсутності паличок Дедерлейна (*Lactobacterium*). 32,4 % пацієнток відмічають скарги різної інтенсивності, що можуть бути обумовлені дисбіозом піхви (надмірні піхвові виділення, свербіж, набряк та гіперемія слизової), рН піхвового вмісту більше 4,5 – у 35,3 % пацієнток, позитивний амінотест – у 23,1 %. Лише у 14,7 % жінок стан піхви згідно класифікації Кіра оцінюється як нормоценоз, у 25,0 % – помірний дисбіоз і у 27,9 % – виражений дисбіоз піхви. **Висновки.** Фізіологічна імуносупресія при вагітності в асоціації з імуносупресивним впливом грипу, зміна кислотності середовища під впливом гормонів гестації порушують мікробну рівновагу біоценозів слизових оболонок вагітної. Акушерські та перинатальні ускладнення у жінок після перенесеного грипу можуть бути частково опосередковані порушеннями мікробіому піхви.

**Ключові слова:** вагітність, грип, плацентарна недостатність, перинатальні ускладнення, мікробіоценоз піхви.

Грип – найбільш поширене інфекційне захворювання, яке щорічно вражає велику кількість населення у всьому світі, набуваючи характер епідемії чи навіть пандемії. Вагітних жінок відносять до категорій населення більш схильних до розвитку захворювання та тяжчих його ускладнень [15].

Соціальна та демографічна значимість грипу у вагітних обумовлена негативним впливом на перебіг вагітності, репродуктивну функцію жінки, стан плода і новонародженого. Вірус грипу у I триместрі може викликати переривання вагітності або вади розвитку плода, пізніше може розвиватися плацентарна дисфункція, затримка росту плода,

його дистрес, прееклампсія, маловоддя, передчасні пологи [14].

Фізіологічна імуносупресія при вагітності, яка перешкоджає відторгненню плода, знижує здатність організму вагітної протистояти інфекціям [18].

У жінок мікробіота слизової піхви знаходиться в стані динамічної рівноваги. Ця рівновага може порушуватися при зниженні захисних сил організму в результаті перенесених грипу, вірусних інфекцій та інших інфекційних захворювань. Під впливом грипозної інфекції різко знижується опірність організму, порушуються функції ендокринної та

імунної систем, що сприяє активації латентних захворювань [18].

У теперішній час все більше уваги приділяється цілісному мікробіому людини як сукупності локальних мікробіомів організму, які знаходяться у постійному взаємозв'язку. Встановлено також тісний зв'язок імунітету та мікробіому: імуносупресія сприяє виникненню дисбіозів, а порушення мікрофлори знижує захисні можливості організму [5]. Показана імуномодуюча здатність мікробіому, зокрема роль мікрофлори шлунково-кишкового тракту при грипозній інфекції, що відкриває перспективи стратегій, спрямованих на використання мікробіоти кишечника для лікування грипозних інфекцій [6]. З іншого боку, автори [21] в експерименті показали негативні наслідки вірусів грипу типу А для нижніх дихальних шляхів та мікробіоти кишечника, внаслідок чого конкретні екологічні ніші можуть втратити свій мікробіотичний щит і залишатися вразливими до бактеріальної інвазії.

Вагінальний дисбіоз, який часто відмічається у вагітних, асоціюється з підвищеною сприйнятливістю до інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, та підвищеним ризиком запальних захворювань органів малого тазу, передчасних пологів та інфекцій матері та новонароджених [20].

Мікробіом жіночих статевих шляхів може зазнати змін під час вагітності через метаболічні, ендокринологічні та імунологічні зміни. Ці дисбіотичні стани можуть спричинити інфекції, які здатні піднятися вгору до фето-плацентарного комплексу або можуть проникнути гематогенним шляхом. Вульвовагінальний кандидоз, бактеріальний вагіноз та трихомонадний вагініт - це найчастіші дисбіотичні стани, що призводять до вагінальних інфекційних станів під час вагітності. Це може відкрити нові шляхи для рекомендацій щодо антибіотиків, пробіотиків та потенційних альтернативних методів лікування дисбіотичних станів, що призводять до ускладнень вагітності [2]. Розширюється розуміння ролі мікробіому у виникненні великих акушерських синдромів [19], зокрема прееклампсії [4, 6], передчасних пологів [8]. Несприятливі результати вагітності показані при наявності хламідіозу [1], гарднерели або мікоплазми [9]. Автори [3] показали вплив змін мікробіоти на розвиток гестаційного діабету. Проводились дослідження несприятливих наслідків вагітності при дисбіозах різних локусів: ротової порожнини та кишківника у зв'язку з мікробіомом плаценти [12], вивчення

якого знаходиться на початкових стадіях [16].

Недавні дослідження метагеноміки та мікробіології виявили мікроорганізми, типові для фето-плацентарної одиниці. Беручи до уваги ці нові дані, плацента, матка та амніотична порожнина не є стерильними. Описано кілька станів, пов'язаних із порушенням нормальної флори (дисбіоз), які можуть призвести до перинатальних та післяпологових ускладнень, зокрема, післяпологових крововотеч [10].

Зараз стало зрозуміло, що бактерії знаходяться в тісному контакті з ембріоном навіть на ранніх стадіях розвитку, і для оцінки їх ролі необхідні подальші дослідження [12]. До недавнього часу була широко поширена думка, що матка - це стерильний орган, захищений цервікальним слизом від висхідних бактерій, що знаходяться у вагінальному середовищі, особливо під час вагітності. Однак гіпотеза про «стерильну матку» була оскаржена дослідженнями, які показали, що мікроорганізми, тим не менше, можуть підніматися через цервікальний слиз шийки до порожнини матки і вище [13].

Залишаються мало вивченими питання впливу порушень піхвового мікробіоза при грипі на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень, а недостатня ефективність лікувальних і профілактичних засобів обумовлює необхідність пошуку профілактичних заходів, спрямованих на підвищення резистентності до інфекцій вагітних жінок.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** оцінка стану мікробіоценозу піхви у вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для розв'язання поставлених задач нами комплексно обстежено 120 жінок, що перехворіли на грип у I триместрі вагітності (жінки, у яких стався викидень на тлі грипу, не включались в дослідження). У 102 грип був підтверджений експрес-тестами або лабораторно, у 18 діагноз виставлявся клінічно. Для підтвердження використовували експрес-тести у (63 випадки), імуноферментний аналіз (15 випадків), ПЛР (24 випадків). 50 жінок з вагітність яких не була ускладнена грипом чи ГРВІ (контрольна група).

Подальше спостереження за жінками (проспективне дослідження) показало, що у 68 (56,7 %) спостерігались ознаки фето-плацентарної дисфункції у різних термінах вагітності, для подаль-

шого аналізу виділено 2 групи: основна – 68 пацієнок з фето-плацентарною дисфункцією, група порівняння – 52 вагітні без ознак фето-плацентарної недостатності.

У 25 пацієнок основної групи і 10 групи – порівняння захворювання спостерігалось до 8 тижнів, у 43 та 52 відповідно з 8 по 13 тижень.

Цитологічні, бактеріоскопічні дослідження проводили при фарбуванні за Папенгеймом, Грамом та Папанікалау. Доцільність застосування методу фарбування за Папанікалау пояснюється тим що при поліхромній методиці більш чітко проявляється поліхромазія та дегенеративні зміни епітелію при запальних процесах.

Дослідження мікрофлори піхви вагітних включало мікроскопічне дослідження, бактеріологічний аналіз, який включав в себе посіви мікрофлори з подальшими тестами для уточнення видового складу і кількісного визначення аеробної мікрофлори, додаткові тести (визначення рН вмісту піхви, аміний тест), клінічне обстеження. При співставленні

отриманих результатів з використанням класифікації Кира у підтвердженні культурологічним дослідженням та клінічними показниками, виділяли 4 типи стану біоценозу піхви: нормоценоз, умовний нормоценоз, помірний дисбіоз, виражений дисбіоз.

Всі дані оброблені статистичними методами, прийнятими в біології і медицині. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках – n (%). Тестування відмінностей між незалежними вибірками здійснювали за допомогою точного критерію Фішера. При проведенні статистичного аналізу розраховували рівень значущості (p), критичним вважали рівень 0,05.

### ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами культурологічного дослідження (табл. 1) встановлено, що у складі мікрофлори піхви вагітних всіх груп з найбільшою частотою спостерігається 15 видів мікроорганізмів.

Таблиця 1

**Мікробний пейзаж піхви у вагітних після грипу перенесеного на ранніх термінах вагітності (при КОЕ 10<sup>4</sup> і вище)**

Мікроорганізм	Група обстежених					
	Основна, n = 68		Порівняння, n = 52		Контрольна, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	11,8	3	5,8	2	4,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15	22,1*	7	13,5	5	10,0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	18	26,5*#	6	11,5	5	10,0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	15	22,1	8	15,4	6	12,0
<i>Streptococcus group B</i>	18	26,5*#	3	5,8	2	4,0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	19	27,9*#	6	11,5	2	4,0
<i>Corynebacterium</i>	20	29,4*#	8	15,4	6	12,0
<i>Escherichia coli</i>	23	33,8*#	10	19,2	7	14
<i>Klebsiella</i>	10	14,7	3	5,8	-	
<i>Chlamydia</i>	22	32,4*#	9	17,3	5	10,0
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	16	23,5*#	6	11,5	4	8,0
<i>Mycoplasma hominis</i>	18	26,5*#	5	9,6	2	4,0
<i>Candida</i>	27	39,7*#	9	17,3	7	14
<i>Lactobacterium</i>	17	25,0*#	28	53,8	34	68
<i>Bifidobacterium</i>	12	17,6*#	21	40,4	23	46

Примітки: \* - різниця достовірна відносно показника вагітних контрольної групи (p<0,05); # - різниця відносно жінок без плацентарної недостатності достовірна (p < 0,05).

Виявлена підвищена частота грампозитивної кокової мікрофлори у жінок з плацентарною недостатністю після грипу перенесеного на ранніх термінах вагітності. Так, достовірно частіше виявлявся стафілокок епідермальний (22,1 проти 13,5 % та 4,0 % пацієток групи порівняння та жінок контрольної групи,  $p < 0,05$ ). У 2 рази частіше ніж у групі порівняння висівалась гемолітична кокова флора: стафілокок стрептокок гемолітичний висівався у 26,5 % проти 11,5 % та 10,0 % ( $p < 0,05$  в обох випадках), стафілокок гемолітичний - 26,5 проти 5,8 і 4,0 % ( $p < 0,05$ ).

У третини вагітних після грипу з плацентарною недостатністю зустрічаються коліформні бактерії. Так, достовірно частіше відмічався гарднереллез (27,9 % проти 11,5 % та 4,0 % пацієток групи порівняння та жінок контрольної групи,  $p < 0,05$ ). Кишкова паличка також відмічалась достовірно частіше (33,8 % проти 19,2 % та 14,0 %,  $p < 0,05$ ). У 14,7 % жінок після грипу висівалась клебсієла. У третини пацієток відмічались хламідії (32,4 % проти 17,3 % та 10,0 %,  $p < 0,05$ ), у чверті - уреоплазма (23,5 %) та мікоплазма (26,5 %).

Для жінок після грипу характерна висока частота грибової інфекції. У нашому дослідженні гриби рода Кандида майже у 40 % пацієток з плацентарною недостатністю (39,7 % проти 17,3 % та 10,0 % жінок групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ).

Виявлені порушення відбуваються на тлі пригнічення нормальної мікрофлори. Так, біфідобактерії відмічені лише у 17,6 % жінок основної групи проти 40,4 % та 46,0 % пацієток групи порівняння та контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Відсутність лактобактерій є визначальною для діагностики порушень мікробіоти піхви. Тоді як у 68,0 % жінок контрольної групи встановлена присутність лактобактерій у біоценозі піхви, після грипу без плацентарної недостатності таких жінок було лише 53,8 % ( $p < 0,05$ ), а в основній групі лактобактерії знайдені лише у чверті пацієток (25,0 %, що достовірно менше як відносно контрольної групи, так і відносно групи порівняння,  $p < 0,05$ ).

Недостатність або відсутність лактобактерій-

альной флори вказує створює пусту екологічну нішу, яка може заселюватись патогенними мікроорганізмами з формуванням вагінозу, враховуючи імуносупресивний стан та природної колонізаційної резистентності слизової піхви при відсутності лактобактерій.

Отже, результати мікробіологічного дослідження вказують на суттєвий дисбаланс мікроекології статевих шляхів пацієток після грипу перенесеного на ранніх термінах вагітності. Дослідження кількісного рівня умовно-патогенної флори свідчать про підвищення концентрації у виділеннях піхви мікрофлори, що має патогенні властивості. У більшості обстежених контамінація піхви носила асоціативний характер.

За результатами мікроскопічного обстеження (табл. 2) у переважній більшості вагітних контрольної групи (68,0 %) спостерігаються нормальні типи мазка.

До нормальних типів відносять: «навікулярний» (характеризується наявністю навікулярних клітин, які трансформуються з проміжних шарів з характерною човникоподібною базофільною цитоплазмою з потовщеними краями, з ексцентрично розташованими везикулярними ядрами) або представлений на рисунку 1 «цитолітичний тип» (характеризується наявністю проміжних клітин, які піддаються активному цитолізу, великою кількістю паличок Дедерлейна, які розчиняють цитоплазму виключно проміжних клітин, звільняючи ядра від цитоплазми, при цьому візуалізуються так звані «голі» ядра, клітинний детрит).

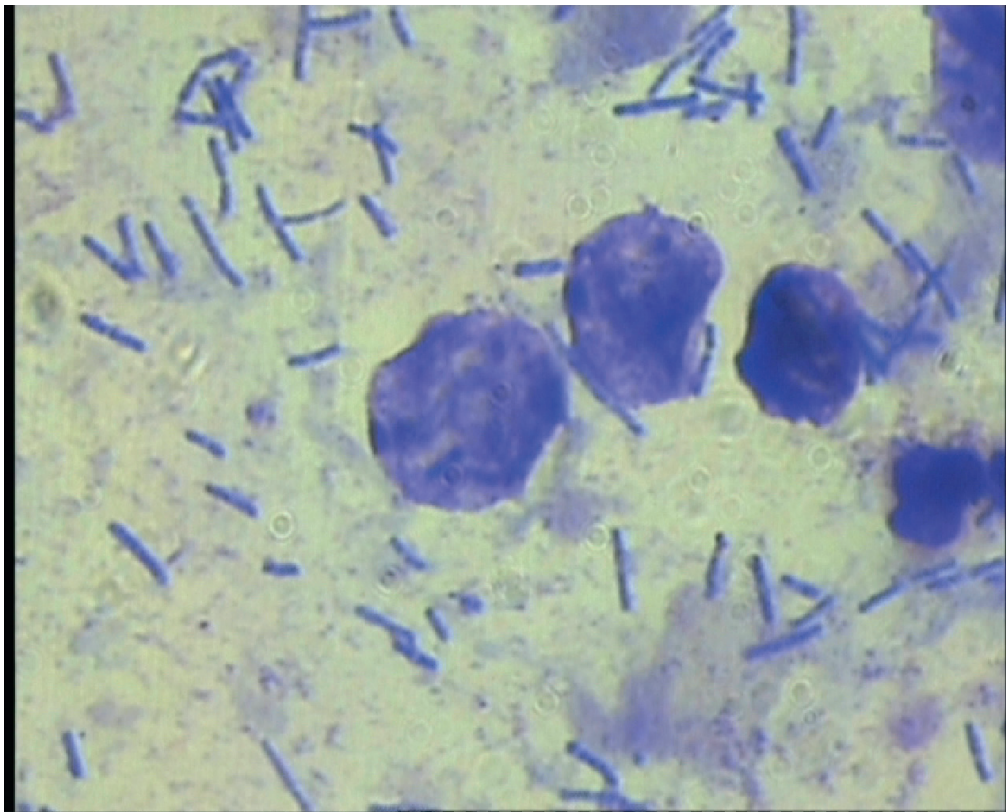
У переважній більшості (64,7 %) вагітних після грипу з плацентарною недостатністю виявлено II (запальний) тип мазка (див. табл.2), обумовлений різноманітною патогенною мікрофлорою (рис. 2), причому частота виявлення даного типу мазка у жінок основної групи була достовірно вищою за таку у жінок групи порівняння та контрольної групи (64,7 % проти 40,4 % та 32,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Такий тип мазка характеризувався високою кількістю лейкоцитів (більше 50) у 41,2 % жінок основної групи проти 9,6 % та 8,0 % вагітних груп порівняння та контролю ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

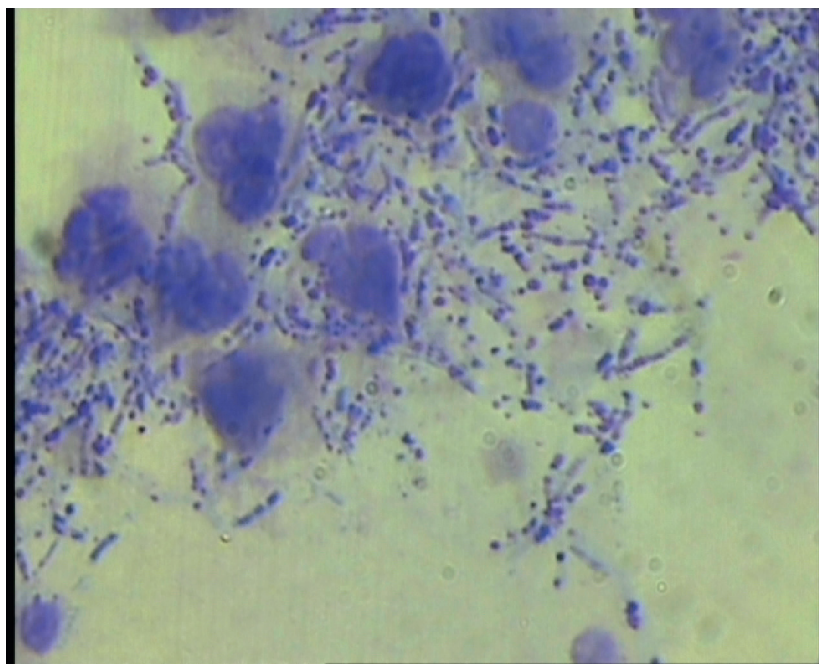
**Результати мікроскопічного обстеження вагітних після грипу перенесеного на ранніх термінах вагітності**

Показник	Група обстежених					
	Основна, n = 68		Порівняння, n = 52		Контрольна, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
II тип мазка (запальний)	44	64,7*#	21	40,4	16	32,0
Кількість лейкоцитів: < 20	16	23,5*#	27	51,9	28	56,0
20-50	24	35,3	20	38,5	17	34,0
> 50	28	41,2*#	5	9,6	4	8,0
Палочки Дедерлейна: наявні	12	17,6*#	29	55,8	33	66,0
поодинокі	11	16,2	8	15,4	6	12,0
відсутні	45	66,2*#	16	30,8	11	22,0
Елементи хронічного запалення	14	20,6*#	5	9,6	3	6,0
Кокова інфекція	22	32,4*#	10	14,7	6	12,0
Кандидоз	24	35,3*#	8	15,4	4	8,0
Гарднерельоз	16	23,5*#	4	7,7	1	2,0
Хламідіоз	18	26,5*#	4	7,7	2	4,0

Примітки: \* - різниця достовірна відносно показника вагітних контрольної групи ( $p < 0,05$ ); # - різниця відносно жінок без плацентарної недостатності достовірна ( $p < 0,05$ ).



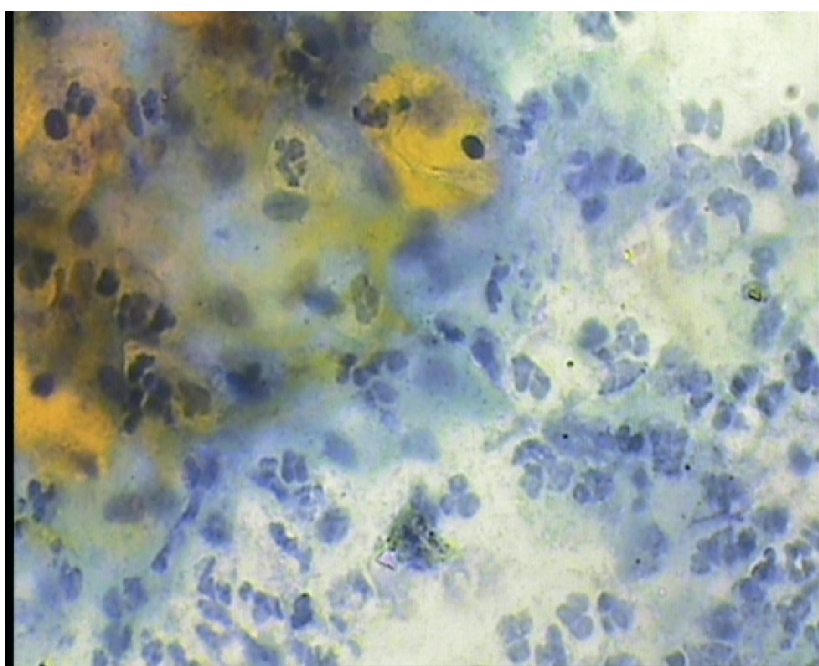
**Рисунок 1. Цитограма вагітної контрольної групи. Цитолітичний тип. Активний цитоліз, наявні «голі ядра», велика кількість лактобактерій, незначна кількість лейкоцитів. Фарбування за Паненгеймом x 900**



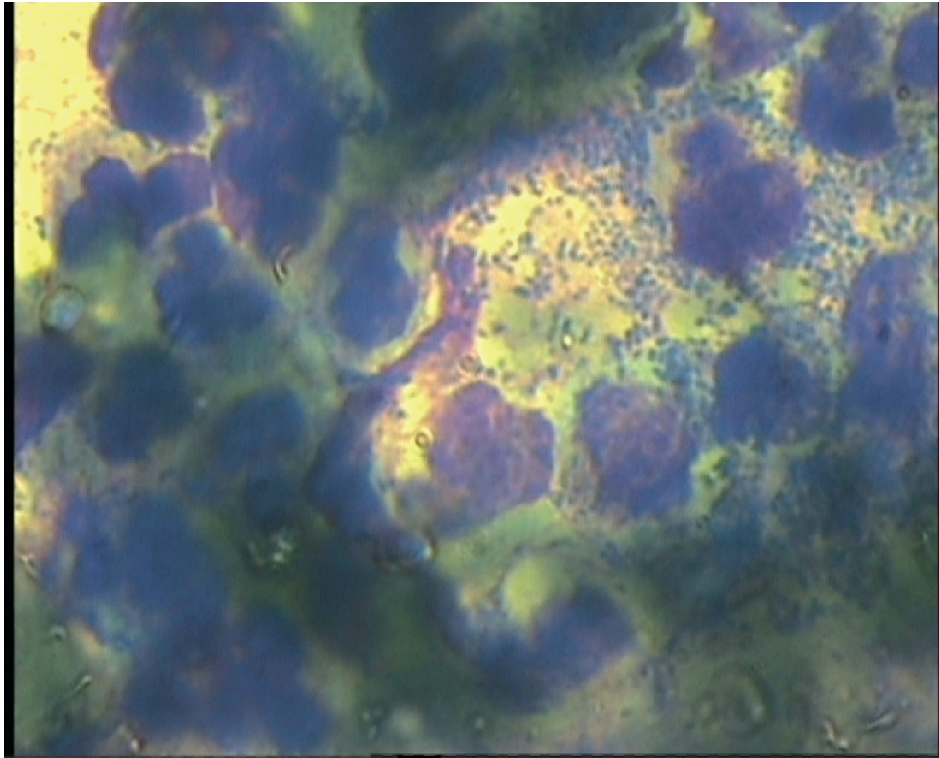
**Рисунок 2. Цитограма вагітної основної групи при мікоплазмозі. Наявні дистрофічно змінені лейкоцити, дрібні бактерії та диплобактерії. Фарбування за Паненгеймом x 900**

Про суттєве порушення мікробіоценозу піхви свідчить відсутність паличок Дедерлейна (лактобактерій) у переважній більшості жінок після грипу з плацентарною недостатністю (66,2 % проти 30,8 % та 22,0 % у жінок групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ). На тлі порушення захисних можливостей виявляються елементи хронічного запалення (макрофаги, дегенеративно змінені лейкоцити, гістіоцити, плазмоцити, лімфоїдні еле-

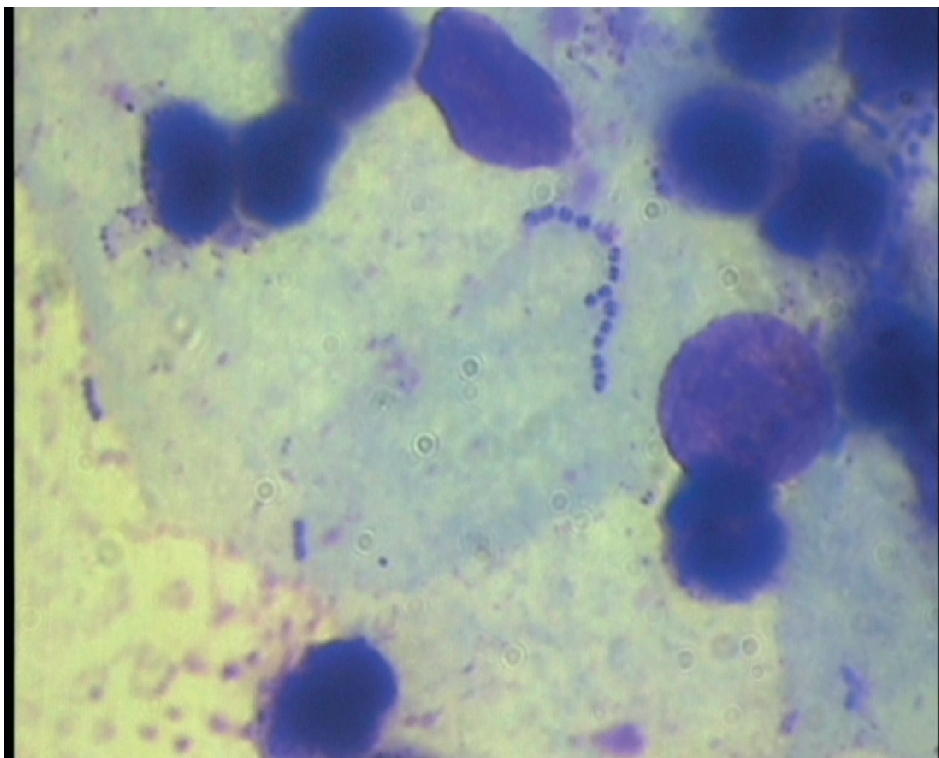
менти, багатоядерні клітини) та створюється умови для росту патологічних мікроорганізмів (кокова інфекція, гриби роду Кандида, гарднерела, хламідії). Так, кокова інфекція відмічалась у третини (32,4 %) пацієток основної групи (див. табл. 2, рис.3, 4, 5), що більш ніж у 2 рази перевищувало частку таких жінок у групі порівняння та контролю (14,7 та 12,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3. Цитограма вагітної основної групи при запальному процесі при стафілококовій інфекції, наявні дрібні коки, лейкоцити, дистрофічно та дегенеративно змінені еозинофільні клітини, Фарбування за Папанікалау x 600**

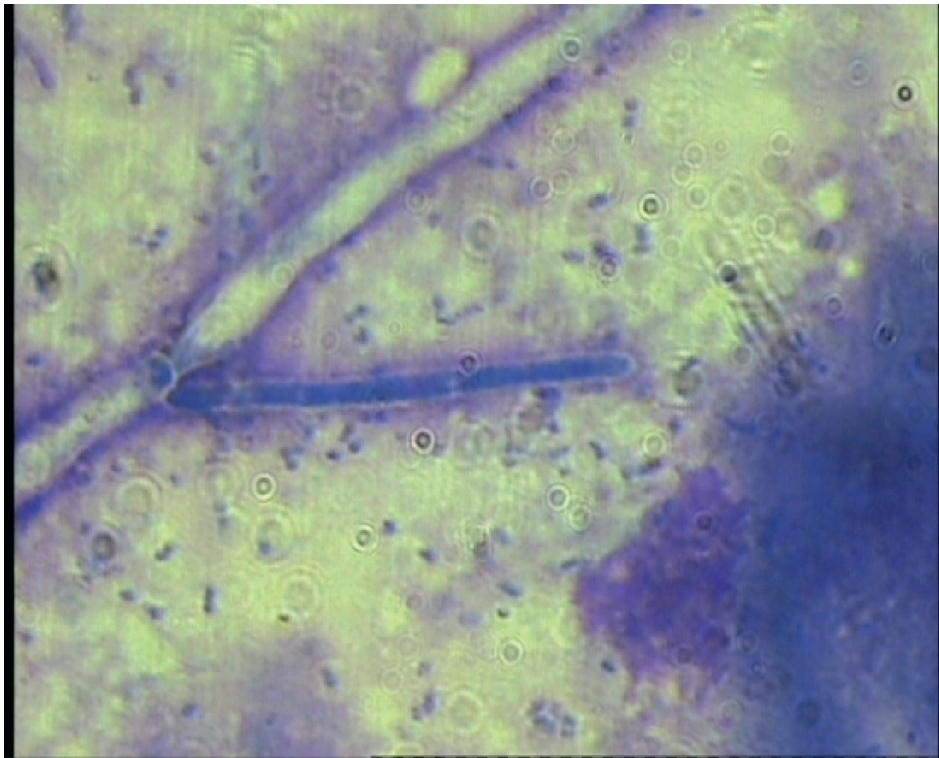


**Рисунок 4. Цитограма вагітної основної групи при стафілоковій інфекції. Візуалізується велика кількість лейкоцитів, дрібна кокова мікрофлора. Фарбування за Паненгеймом x 900**



**Рисунок 5. Цитограма вагітної основної групи при стрептококовій інфекції. Серед елементів запалення наявні коки розташовані ланцюжками (стрептококи) Фарбування за Паненгеймом x 900**

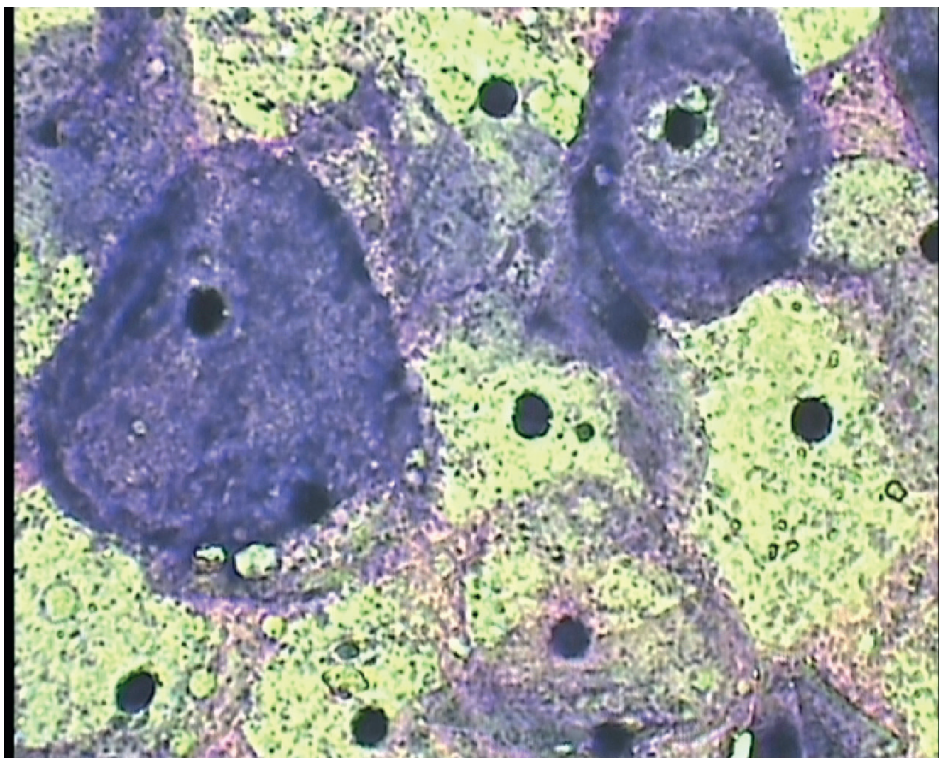
Найчастіше візуалізувались гриби роду Кандида (див. табл. 2, рис. 6), які виявлялись більш ніж у третини жінок основної групи (35,3 % проти 15,4 % у групі порівняння та 8,0 % в контрольній групі,  $p < 0,05$ ).



**Рисунок 6. Цитограма вагітної основної групи при кандидозі. Наявні лейкоцити, змішана кокова мікрофлора та псевдоміцелій гриба роду *Candida* spp. Фарбування за Паненгеймом x 900**

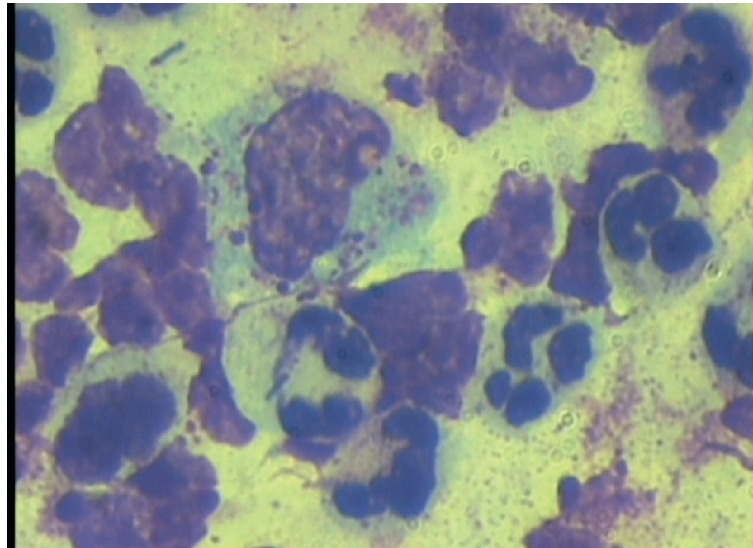
Як видно з даних таблиці 2 у чверті пацієток основної групи відмічено гарднерельоз (23,5 % проти 7,7 % у групі порівняння та 2,0 % в кон-

трольній групі,  $p < 0,05$ ) та хламідіоз (26,5 % проти 7,7 % та 4,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ) – рисунки 7 та 8.



**Рисунок 7. Цитограма вагітної основної групи при гарднерельозі. Наявні дві темні ключові клітини, адгезія, кокобактерії на поверхні клітин, наявні клітини без адгезії Фарбування за Паненгеймом x 600**



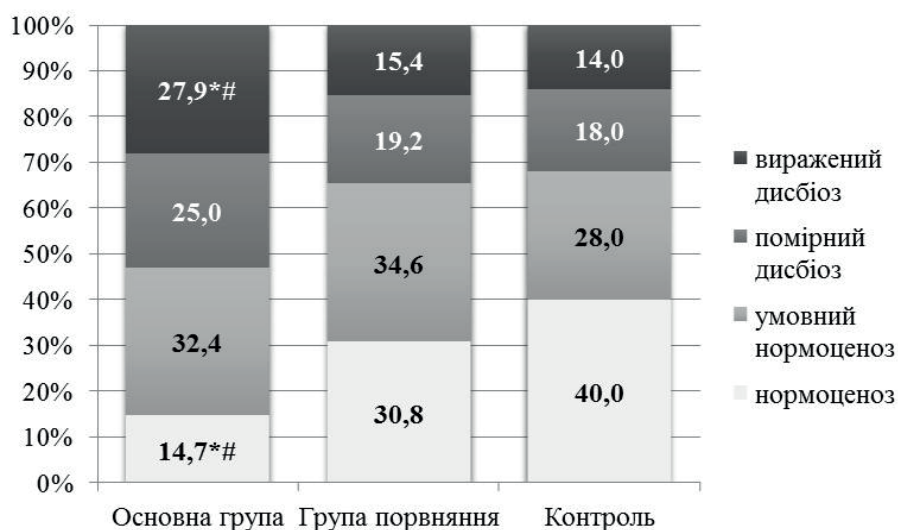


**Рисунок 8. Цитограма вагітної основної групи при хламідіозі. Наявні елементи хронічного запалення, дегенеративно змінена клітина з цитоплазматичними включеннями типу елементарних тілець. Фарбування за Паненгеймом x 900**

У частини жінок всіх груп відмічені скарги різної інтенсивності, що можуть бути обумовлені дисбіозом піхви (надмірні піхвові виділення, свербіж, набряк та гіперемія слизової): 32,4 % пацієток основної групи проти 14,7 % та 10,0 % жінок групи порівняння та контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Застосування рН-метрії виявило рН піхвового вмісту більше 4,5 у 35,3 % пацієток (проти 13,5 % та 8,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ), позитивний амінотест відмічений у 23,1 % проти 7,7 % та 4,0 %,  $p < 0,05$ ).

Інтегральний аналіз результатів мікробіологічного та мікроскопічного обстежень, клінічних ознак та додаткових тестів дозволив розділити жінок обстежених група за станом біоценозу піхви згідно класифікації Кира (рис. 9). Лише у 14,7 % жінок

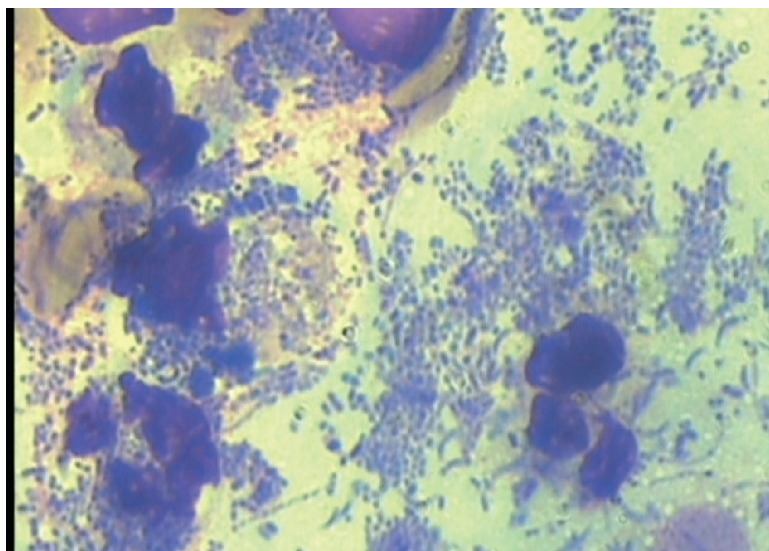
основної групи стан піхви оцінювався як нормоценоз (проти 30,8 % та 40,0 % вагітних групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ), у 32,4 % - як умовний нормоценоз (знижена кількість лактобактерій, культурологічним дослідженням наявність грампозитивних коків, грамнегативних паличок, поодинокі суб'єктивні скарги), у 25,0 % - помірний дисбіоз (підтверджений культурологічно та мікроскопічно бактеріальний вагіноз з клінічними проявами та позитивними тестами додаткових досліджень – рис. 10) і у 27,9 % - виражений дисбіоз (полімікробна картина мазка, велика кількість лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, виражений фагоцитоз, різних інфекційних агентів, міцелія, псевдофагів, спор, вагініт з вираженими клінічними проявами).



\* - різниця достовірна відносно показника вагітних контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - різниця відносно жінок без плацентарної недостатності достовірна ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 9 – Розподіл жінок після перенесеного грипу за типом біоценозу піхви**



**Рисунок 10. Цитограма вагітної основної групи при вагінозі спричинена стафілококами та морфотипом mobiluncus (зігнуті, загострені тонкі палички). Фарбування за Паненгеймом x 900**

## ВИСНОВКИ

Мікробний пейзаж піхви у вагітних з плацентарною недостатністю після грипу перенесеного на ранніх термінах вагітності за частотою виявлення мікроорганізмів при КОЕ  $10^4$  і вище характеризується підвищеною частотою виявлення патогенної мікрофлори: стафілокок епідермальний (22,1 %), стафілокок гемолітичний (26,5 %), стрептокок гемолітичний (26,5 %), гарднерела (27,9 %), кишкова паличка (33,8 %), клебсієла (14,7 %), хламідія (32,4 %), уреоплазма (23,5 %) та мікоплазма (26,5 %). Найвища частота виявлення грибів роду Кандида (39,7 %). Виявлені порушення відбуваються на тлі пригнічення нормальної мікрофлори: біфідобактерії відмічені лише у 17,6 % жінок, лактобактерії (25,0 %). У більшості обстежених контамінація піхви носить асоціативний характер.

У переважної більшості (64,7 %) вагітних виявляється II (запальний) тип мазка, обумовлений різноманітною патогенною мікрофлорою з великою кількістю лейкоцитів (41,2 %) на тлі відсутності паличок Дедерлейна (лактобактерій).

32,4 % пацієнток відмічають скарги різної інтенсивності, що можуть бути обумовлені дисбіозом піхви (надмірні піхвові виділення, свербіж, набряк та гіперемія слизової), рН піхвового вмісту більше 4,5 – у 35,3 % пацієнток, позитивний аміно-тест – у 23,1 %

Лише у 14,7 % жінок стан піхви згідно класифікації Кира оцінюється як нормоценоз, у 25,0 % - помірний дисбіоз і у 27,9 % - виражений дисбіоз піхви.

Фізіологічна імуносупресія при вагітності в асоціації з імуносупресивним впливом грипу, зміна кислотності середовища під впливом гормонів гестації порушують мікробну рівновагу біоценозів слизових оболонок вагітної.

Акушерські та перинатальні ускладнення у жінок після перенесеного грипу можуть бути частково опосередковані порушеннями мікробіому піхви, особливо враховуючи останні дані про можливість мікроорганізмів проникати до матки та плода. Оцінка стану мікробіоти таких жінок та його корекція при необхідності мають бути складовою тактики ведення вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ammerdorffer A, Stojanov M, Greub G, Baud D. Chlamydia trachomatis and chlamydia-like bacteria: new enemies of human pregnancies. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(3):289-296. doi:10.1097/QCO.0000000000000369
2. Bagga R, Arora P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy. *Front Public Health.* 2020;8:225. Published 2020 Jun 16. doi:10.3389/fpubh.2020.00225
3. Bassols J, Serino M, Carreras-Badosa G, et al. Gestational diabetes is associated with changes in placental microbiota and microbiome. *Pediatr Res.* 2016;80(6):777-784. doi:10.1038/pr.2016.155
4. Beckers KF, Sones JL. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(1):H1-H10. doi:10.1152/ajpheart.00469.2019
5. Biancone L., Monteleone I., Del Vecchio Blanco G. et al. Resident bacterial flora and immune system. *Dig. Liver. Dis.* - 2012. - Vol. 34, Suppl. 2. - P. 37-43.
6. Chen CJ, Wu GH, Kuo RL, Shih SR. Role of the intestinal microbiota in the immunomodulation of influenza virus infection. *Microbes Infect.* 2017;19(12):570-579. doi:10.1016/j.micinf.2017.09.002

7. Chen X, Li P, Liu M, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut*. 2020;69(3):513-522. doi:10.1136/gutjnl-2019-319101
8. Côté N, Pasquier JC. La prématurité spontanée et le microbiote maternel [Spontaneous preterm birth and the maternal microbiome]. *Med Sci (Paris)*. 2018;34(10):799-805. doi:10.1051/medsci/2018205
9. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(35):11060-11065. doi:10.1073/pnas.1502875112
10. Escobar MF, Hincapie MA, Barona JS. Immunological Role of the Maternal Uterine Microbiota in Postpartum Hemorrhage. *Front Immunol*. 2020;11:504. Published 2020 Mar 31. doi:10.3389/fimmu.2020.00504
11. Fox C, Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1358-1363. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.037
12. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Nitert MD. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Sci Rep*. 2017;7(1):2860. Published 2017 Jun 6. doi:10.1038/s41598-017-03066-4
13. Hansen LK, Becher N, Bastholm S, et al. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(1):102-108. doi:10.1111/aogs.12296
14. Littauer E.Q., Esser E.S., Antao O.Q. et al. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog*. 2017 13(11):e1006757.
15. Mertz D., Lo C.K., Lytvyn L., Ortiz J.R., Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019 19(1):683.
16. Parnell LA, Briggs CM, Cao B, Delannoy-Bruno O, Schrieffer AE, Mysorekar IU. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles. *Sci Rep*. 2017;7(1):11200. Published 2017 Sep 11. doi:10.1038/s41598-017-11514-4
17. Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D, Stojanov M. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3405. Published 2019 Jul 11. doi:10.3390/ijms20143405
18. Raj R.S., Bonney E.A., Phillippe M. Influenza, immune system, and pregnancy. *Reprod Sci*. 2014;21(12):1434-1451.
19. Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(2):165-175. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.04.024
20. van de Wijgert JHHM, Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):859-864. doi:10.1016/j.resmic.2017.02.003
21. Yildiz S, Mazel-Sanchez B, Kandasamy M, Manicassamy B, Schmolke M. Influenza A virus infection impacts systemic microbiota dynamics and causes quantitative enteric dysbiosis. *Microbiome*. 2018;6(1):9. Published 2018 Jan 10. doi:10.1186/s40168-017-0386-z
- pr.2016.155
4. Beckers KF, Sones JL. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(1):H1-H10. doi:10.1152/ajpheart.00469.2019
5. Biancone L., Monteleone I., Del Vecchio Blanco G. et al. Resident bacterial flora and immune system. *Dig. Liver. Dis.* - 2012. - Vol. 34, Suppl. 2. - P. 37-43.
6. Chen CJ, Wu GH, Kuo RL, Shih SR. Role of the intestinal microbiota in the immunomodulation of influenza virus infection. *Microbes Infect*. 2017;19(12):570-579. doi:10.1016/j.micinf.2017.09.002
7. Chen X, Li P, Liu M, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut*. 2020;69(3):513-522. doi:10.1136/gutjnl-2019-319101
8. Côté N, Pasquier JC. La prématurité spontanée et le microbiote maternel [Spontaneous preterm birth and the maternal microbiome]. *Med Sci (Paris)*. 2018;34(10):799-805. doi:10.1051/medsci/2018205
9. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(35):11060-11065. doi:10.1073/pnas.1502875112
10. Escobar MF, Hincapie MA, Barona JS. Immunological Role of the Maternal Uterine Microbiota in Postpartum Hemorrhage. *Front Immunol*. 2020;11:504. Published 2020 Mar 31. doi:10.3389/fimmu.2020.00504
11. Fox C, Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1358-1363. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.037
12. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Nitert MD. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Sci Rep*. 2017;7(1):2860. Published 2017 Jun 6. doi:10.1038/s41598-017-03066-4
13. Hansen LK, Becher N, Bastholm S, et al. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(1):102-108. doi:10.1111/aogs.12296
14. Littauer E.Q., Esser E.S., Antao O.Q. et al. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog*. 2017 13(11):e1006757.
15. Mertz D., Lo C.K., Lytvyn L., Ortiz J.R., Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019 19(1):683.
16. Parnell LA, Briggs CM, Cao B, Delannoy-Bruno O, Schrieffer AE, Mysorekar IU. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles. *Sci Rep*. 2017;7(1):11200. Published 2017 Sep 11. doi:10.1038/s41598-017-11514-4
17. Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D, Stojanov M. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3405. Published 2019 Jul 11. doi:10.3390/ijms20143405
18. Raj R.S., Bonney E.A., Phillippe M. Influenza, immune system, and pregnancy. *Reprod Sci*. 2014;21(12):1434-1451.
19. Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(2):165-175. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.04.024
20. van de Wijgert JHHM, Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):859-864. doi:10.1016/j.resmic.2017.02.003
21. Yildiz S, Mazel-Sanchez B, Kandasamy M, Manicassamy B, Schmolke M. Influenza A virus infection impacts systemic microbiota dynamics and causes quantitative enteric dysbiosis. *Microbiome*. 2018;6(1):9. Published 2018 Jan 10. doi:10.1186/s40168-017-0386-z

## REFERENCES

1. Ammerdorffer A, Stojanov M, Greub G, Baud D. Chlamydia trachomatis and chlamydia-like bacteria: new enemies of human pregnancies. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(3):289-296. doi:10.1097/QCO.0000000000000369
2. Bagga R, Arora P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy. *Front Public Health*. 2020;8:225. Published 2020 Jun 16. doi:10.3389/fpubh.2020.00225
3. Bassols J, Serino M, Carreras-Badosa G, et al. Gestational diabetes is associated with changes in placental microbiota and microbiome. *Pediatr Res*. 2016;80(6):777-784. doi:10.1038/

## РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА  
ВЛАГАЛИЩА ПОСЛЕ ГРИППА,  
ПЕРЕНЕСЕННОГО НА РАННИХ  
СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИКАМИНСКИЙ В.В., СУМЕНКО В.В.,  
ЖДАНОВИЧ А.И.,  
КОЛОМИЙЧЕНКО Т.В., ДЕРКАЧ А.Д.

**Цель исследования** оценка состояния микробиоты влагалища у беременных после гриппа, перенесенного в ранних сроках беременности. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 120 женщин, переболевших гриппом в I триместре беременности: основная группа - 68 пациенток с плацентарной дисфункцией, группа сравнения - 52 беременные без признаков плацентарной недостаточности. Используются культурологические, микроскопические, вспомогательные и клинические методы исследования. **Результаты исследования.** Микробный пейзаж влагалища у беременных основной группы по частоте выявления микроорганизмов при КОЕ  $10^4$  и выше характеризуется повышенной частотой выявления патогенной микрофлоры: *Staphylococcus epidermidis* (22,1 %), *Staphylococcus aureus* (14,7 %), *Staphylococcus haemolyticus* (26,5 %), *Streptococcus group B* (26,5 %), *Gardnerella vaginalis* (27,9 %), *Escherichia coli* (33,8 %), *Klebsiella* (14,7 %), *Chlamydia* (32,4 %), *Ureaplasma urealyticum* (23,5 %) и *Mycoplasma hominis* (26,5%). Наиболее высокая частота выявления грибов рода *Candida* (39,7%). Выявленные нарушения происходят на фоне угнетения нормальной микрофлоры: *Bifidobacterium* отмечены только у 17,6% женщин, *Lactobacterium* у 25,0%. У большинства обследованных контаминация влагалища носит ассоциативный характер. У 64,7% беременных выявлен воспалительный тип мазка, обусловленный разнообразной патогенной микрофлорой с большим количеством лейкоцитов (41,2%) на фоне отсутствия палочек Дедерлейна (*Lactobacterium*). 32,4% пациенток отмечают жалобы различной интенсивности, которые могут быть обусловлены дисбиозом влагалища (чрезмерные влагалищные выделения, зуд, отек и гиперемия слизистой), pH влагалищного содержимого более 4,5 - у 35,3% пациенток, положительный аминотест - у 23,1%. Только у 14,7% женщин состояние влагалища согласно классификации Кира оценивается как нормоценоз, у 25,0% - умеренный дисбиоз и в 27,9% - выраженный дисбиоз влагалища. **Выводы.** Физиологическая иммуносупрессия при беременности в ассоциации с иммуносупрессивным влиянием гриппа, изменение кислотности среды под влиянием гормонов гестации нарушают микробное равновесие биоценозов слизистых оболочек беременной. Акушерские и перинатальные осложнения у женщин после перенесенного гриппа могут быть частично опосредованы нарушениями микробиоты влагалища.

**Ключевые слова:** беременность, грипп, плацентарная недостаточность, перинатальные осложнения, микробиоты влагалища.

## SUMMARY

THE STATE OF VAGINAL  
MICROBIOCENOSIS AFTER THE  
INFLUENZA IN THE EARLY PERIOD OF  
PREGNANCYKAMINSKYI V.V., SUMENKO V.V.,  
ZHDANOVYCH A.I.,  
KOLOMIICHENKO T.V., DERKACH A.D.

**The aim** of the study was to assess the state of the vaginal microbiocenosis in pregnant women after influenza in the early stages of pregnancy. **Materials and research methods.** We examined 120 women who had had influenza in the first trimester of pregnancy: the main group - 68 patients with placental dysfunction, the comparison group - 52 pregnant women without signs of placental insufficiency. Cultural, microscopic, auxiliary and clinical research methods were used. **Research results.** The microbial landscape of the vagina in pregnant women of the main group in terms of the frequency of detection of microorganisms with CFU  $10^4$  and above is characterized by an increased frequency of detection of pathogenic microflora: *Staphylococcus epidermidis* (22,1 %), *Staphylococcus aureus* (14,7 %), *Staphylococcus haemolyticus* (26,5 %), *Streptococcus group B* (26,5 %), *Gardnerella vaginalis* (27,9 %), *Escherichia coli* (33,8 %), *Klebsiella* (14,7 %), *Chlamydia* (32,4 %), *Ureaplasma urealyticum* (23,5 %) and *Mycoplasma hominis* (26,5%). The highest detection rate of fungi of the genus *Candida* (39,7%). The revealed violations occur against the background of suppression of normal microflora: *Bifidobacterium* were observed only in 17,6% of women, *Lactobacterium* in 25,0%. In most of the examined, vaginal contamination is associative in nature. In 64,7% of pregnant women, an inflammatory type of smear was detected, due to a variety of pathogenic microflora with a large number of leukocytes (41,2%) against the background of the absence of Dederlein sticks (*Lactobacterium*). 32,4% of patients report complaints of varying intensity, which may be caused by vaginal dysbiosis (excessive vaginal discharge, itching, edema and hyperemia of the mucous membrane), the pH of the vaginal contents is more than 4.5 - in 35,3% of patients, a positive amino test - in 23,1%. Only in 14,7% of women the state of the vagina according to Kira's classification is assessed as normocenosis, in 25,0% - moderate dysbiosis and in 27,9% - pronounced vaginal dysbiosis. **Conclusions.** Physiological immunosuppression during pregnancy in association with the immunosuppressive effect of influenza, changes in the acidity of the environment under the influence of gestational hormones disrupt the microbial balance of the biocenoses of the mucous membranes of the pregnant woman. Obstetric and perinatal complications in women after influenza may be partially mediated by abnormalities in the vaginal microbiome.

**Key words:** pregnancy, influenza, placental insufficiency, perinatal complications, vaginal microbiocenosis.