

<http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/TITL.HTM>  
<http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/N-76-html/TITL-76.htm>  
<http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/N-76-html/cont.htm>

УДК 618.15-07-08

## **КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ВАГИНАЛЬНЫХ МАЗКОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОМ ОБСЛЕДОВАНИИ, КАК ОСНОВА ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАГИНАЛЬНОГО МИКРОБИОТОПА**

© 2022 г. Дубенская Л. И.

*Литературный обзор посвящен традиционным общедоступным цитологическим показателям вагинального микробиотопа, которые анализируются преимущественно количественными и полуколичественными методами. Возможность визуального количественного учета позволяет получать численные характеристики признаков, что обеспечивает сравнение и обобщение результатов. Наиболее широкий спектр количественных показателей применяется в цитогормональной диагностике, оценке вагинальной микробиоты и показателе защитных реакций – лейкоцитарной экссудации. Именно эти взаимосвязанные показатели, в большем или меньшем объеме, востребованы постоянно в комплексной оценке состояния здоровья вагинального микробиотопа и женского здоровья в целом.*

*Вагинальная микробиота и микробиотоп продолжают изучаться, что позволяет уточнять значение цитологических картин. В исследовательских целях спектр количественных результатов анализа обычного цитопрепарата может быть расширен за счет применения большего числа известных количественных показателей, их целесообразной детализацией, разработкой подходов к количественной оценке качественных, описательных признаков.*

***Ключевые слова:** вагинальный микробиотоп, цитопрепараты, полуколичественные показатели*

## **CELLULAR COMPOSITION OF VAGINAL SMEARS OBTAINED DURING GYNECOLOGICAL EXAMINATION AS THE BASIS OF CYTOLOGICAL COMPLEX OF VAGINAL MICROBIOTOPE SEMI-QUANTITATIVE INDICATORS**

**Dubenskaya L. I.**

The literature review is devoted to the traditional publicly available cytological indicators of the vaginal microbiotope, which are analyzed mainly by quantitative and semi-quantitative methods. The possibility of visual quantitative

accounting makes it possible to obtain numerical characteristics of features, which provides comparison and generalization of the results. The widest range of quantitative indicators is used in the cytohormonal diagnosis, the assessment of the vaginal microbiota and the indicator of protective reactions - leukocyte exudation. It is these interrelated indicators, to a greater or lesser extent, that are constantly in demand in a comprehensive assessment of the health status of the vaginal microbiotope and women's health in general.

The vaginal microbiota and microbiotope continue to be studied, which allows us to clarify the significance of cytological patterns. For research purposes, the range of quantitative results of the analysis of a conventional cytopreparations can be expanded through the use of a larger number of known quantitative indicators, their appropriate detailing, and the development of approaches to the quantitative assessment of qualitative, descriptive features.

**Key words:** vaginal microbiotope, cytopreparations, semi-quantitative indicators.

## ВВЕДЕНИЕ

Вагинальный микробиотоп – экологическая ниша организма, ограниченная слизистой оболочкой влагалища (ВЛ) и влагалищной поверхностью шейки матки (ШМ), которая сообщается как с полостью матки, так с внешней средой. Включает многослойный плоский эпителий (МПЭ) слизистой, вагинальную жидкость, цервикальную слизь, и соответствующую условиям существования, эволюционно сформированную вагинальную микробиоту (ВМБ) (ранее называвшуюся «вагинальной микрофлорой») – совокупность микроорганизмов (МО), обитающих в вагинальной среде. Данный микробиотоп обладает высокой динамичностью и приспособленностью к постоянно меняющимся факторам внутренней и внешней среды, что имеет существенное значение для сохранения репродуктивной системы и женского здоровья в целом. Естественный компонент вагинального микробиотопа – ВМБ – может служить своеобразным индикатором его здоровья. Отклонения от нормального состояния вагинального микробиотопа имеют широкий спектр морфологических проявлений, регистрируемых при цитологическом исследовании.

Цитологический материал из ВЛ и ШМ содержит компоненты вагинального микробиотопа: эпителий (Эп), ВМБ, лейкоцитарный экссудат (ЛЭ), цервикальную слизь и вагинальную жидкость, представленную в фоне цитопрепаратов.

Общедоступное цитологическое исследование мазков из ВЛ и ШМ является комплексным и проводится в соответствии с разработанными алгоритмами оценки Эп, защитных клеточных реакций и ВМБ [28]. При многообразных целях (выявление атипических изменений Эп, патогенов, ИППП, исследование ВМБ и др.) полноценное цитологическое исследование

мазков из ВЛ и ШМ требует одновременного анализа взаимосвязанных между собой Эп, ВМБ и ЛЭ [2,13,18]. Суммарный результат определяет формирование полного развернутого заключения в соответствии с современными рекомендациями, классификациями и диагностическими подходами, принятыми в гинекологии, клинической цитологии и микробиологии [16, 21, 28, 30].

Решающее значение для получения полноценных результатов цитологического и бактериоскопического исследования вагинальных мазков имеет наличие полноценного (адекватного) материала, что достигается путем соблюдения ряда известных условий забора, изготовления и окраски цитопрепаратов, обеспечивающих получение мазков с достаточным количеством сохранного материала всех компонентов вагинального микробиотопа [8, 30].

Микроскопическое исследование цитопрепаратов основано на качественном и количественном анализе указанных компонентов, в зависимости от существующих общепринятых подходов к их оценке, одна часть из которых является качественными – описательными, другая – количественными, полученными путем прямого счета или полуколичественными, оценивающими в баллах изменения признаков. Фиксированные и окрашенные мазки могут храниться, пересматриваться; при динамическом наблюдении важно учесть и качественные, и количественные изменения.

Визуальный количественный учет ряда цитологических показателей позволяет объективизировать описание цитологической картины путем количественной характеристики признаков, что обеспечивает более точное сравнение и обобщение результатов. Спектр количественных результатов, представленных в описании цитологической картины, может варьировать в зависимости от конкретных задач исследования: от минимально необходимого до максимально возможного при более подробном изучении того же цитопрепарата. Необходима дальнейшая оптимизация и стандартизация современных методов оценки вагинального биотопа [20].

**ЭПИТЕЛИЙ (Эп).** Традиционно, Эп – наиболее диагностически значимый компонент цитопрепарата, состояние Эп анализируется в трех основных направлениях: 1) выявление атипических, диспластических, реактивных изменений, 2) поиск признаков, указывающих на наличие внутриклеточных инфекционных поражений, 3) оценка цитогормональной реакции. Первое и второе направление общедоступного микроскопического исследования вагинальных мазков основано на выявлении характерных качественных признаков. Цитогормональная диагностика требует определения качественных и количественных, полуколичественных показателей.

**ВЫЯВЛЕНИЕ АТИПИЧЕСКИХ, ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ, РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ.** Цитологическое исследование материала, полученного в ходе гинекологического осмотра, в первую очередь традиционно ориентировано на выявление признаков, соответствующих атипическим и диспластическим изменениям Эп, дифференциальной диагностике между ними, а также с признаками реактивных, дегенеративных процессов [30, 28], чему посвящено значительное количество отечественной и зарубежной литературы. В наиболее общем виде, данное направление цитологического исследования основано на выявлении комплекса характерных морфологических признаков атипических изменений клеток, касающихся формы, размера, структуры ядер, ядрышек, самих клеток, состояния цитоплазмы, ядерно-цитоплазматического соотношения. Быстрый и недорогой цитологический скрининг неопластической патологии составляет, как известно, основную ценность цитологического исследования.

Выраженные атипические изменения Эп приводят к изменениям микробиотопа в целом, что связано со сдвигами местных защитных механизмов, а также с нарушениями среды обитания ВМБ.

Дисбиотические изменения ВМБ, как полагают, могут способствовать развитию атипических изменений в женской половой сфере через нарушение иммунного ответа, повреждение гормонального метаболизма, модуляцию клеточного цикла [44].

**ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЗНАКОВ, УКАЗЫВАЮЩИХ НА НАЛИЧИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ Эп.** Ряд инфекций вызывает в эпителиальных клетках характерные изменения: койлоцитарную атипию (появление перинуклеарного гало) при ВПЧ-инфекции, многоядерность при герпетической, внутриядерные вакуоли при цитомегаловирусной инфекции, появление ретикулярных телец, «облачных» вакуолей с мишеневидными включениями при хламидиозе [30]. Цитологическое выявление микроскопических признаков поражения вирусными и хламидийной инфекциями служит важным скрининговым методом выявления пациентов, нуждающихся в специальных методах диагностики [28].

Наряду с тем, что вирус папилломы человека (ВПЧ) считается главным фактором риска предрака и рака ШМ, сопутствующий дисбиоз ВМБ на стадии интраэпителиальных поражений высокой степени связан с локальными иммунными нарушениями, которые способствуют как дисбалансу ВМБ, так и прогрессированию ВПЧ-ассоциированной неоплазии [1].

**ОЦЕНКА ЦИТОГОРМОНАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ.** Зависимость состояния женских половых органов от циклических изменений воздействия половых гормонов ярко проявляется в характерных изменениях МПЭ ВЛ на протяжении цикла, которые образно называют «гормональным зеркалом».

Цели цитогормонального исследования состоят в определении суммарной реакции на свободно циркулирующие половые гормоны

(эстрогены, андрогены и прогестерон) органа мишени – ВЛ и других гормонально-зависимых урогенитальных структур: вульвы, уретры, мочевого пузыря.

Сохранение гомеостатической (эубиотической) вагинальной микросреды в репродуктивном возрасте зависит от полноценной циклической деятельности яичников. Под действием эстрогенов происходит пролиферация и созревание МПЭ, синтез гликогена. Эстрадиол считается основным фактором смещения ВМБ в сторону доминирования лактобацилл (ЛБ), может усиливать их адгезию к МПЭ [68], увеличивать отложение в нем гликогена [53]. Прогестерон тормозит созревание МПЭ, под его воздействием происходит десквамация и цитолиз Эп с освобождением гликогена [24]. Гликоген из постоянно слущивающихся и лизированных клеток МПЭ в просвете ВЛ расщепляется  $\alpha$ -амилазой до более мелких полимеров, которые затем метаболизируются ЛБ до молочной кислоты [61]. Показано, что высвобождение кортизола при хроническом стрессе может модулировать выработку эстрогенов, что приводит к ингибированию отложения гликогена в МПЭ и переходу в состояния с низким содержанием ЛБ [35].

Оценка цитогормональной реакции Эп определяет адекватность состояния МПЭ как важнейшего компонента среды обитания ВМБ.

Показатели гормонально обусловленных изменений зрелости (либо атрофии) вагинального МПЭ имеют количественное выражение и описываются с помощью ряда величин.

Различные системы классификации влагалищных мазков: S. Geist, U. Salmon (1939), G. Wied (1950), A. Schmitt (1953) и др., используют 4 основных типа клеток МПЭ ВЛ разной степени зрелости, соотношение между которыми на поверхности эпителиального пласта изменяется в течение цикла по мере их созревания и в соответствии с изменениями гормонального воздействия в течении фолликулиновой и лютеиновой фаз.

МПЭ, выстилающий стенки ВЛ в репродуктивном возрасте у здоровой женщины, имеет множество рядов, которые объединяют в 4 основных слоя, постепенно переходящих в вышерасположенные: базальный, парабазальный, промежуточный и поверхностный [2, 3, 26, 30].

Классификация влагалищных мазков, отражающая динамику циклических изменений, степень зрелости вагинального МПЭ (его эстрогенной стимуляции), может быть оценена в одной из наиболее полных классификаций, которая была предложена Шмиттом (A. Schmitt, 1953). Описано 10 реакций - комбинаций МПЭ разной степени зрелости, определяемой по характерным морфологическим особенностям клеток поверхностных, промежуточных и парабазальных слоев.

Реакция 1 (Р 1) – исключительно парабазальные клетки. Характеризует глубокую атрофию.

Реакция 1-2 (Р 1-2) – преобладают парабазальные клетки с небольшим количеством промежуточных. Атрофические изменения.

Реакция 2-1 (Р 2-1) – преобладают промежуточные клетки с небольшим количеством парабазальных. Атрофические изменения, менее выраженные, чем при Р 1-2.

Реакция 2 (Р 2) – наличие клеток промежуточного слоя. Значительная недостаточность эстрогенной стимуляции.

Реакция 2-3 (Р 2-3) – преобладают клетки промежуточного слоя над меньшим количеством нижних рядов поверхностных. Значительная недостаточность эстрогенной стимуляции.

Реакция 3-2 (Р 3-2) – преобладают клетки нижних рядов поверхностного слоя над промежуточными. Незначительная недостаточность эстрогенной стимуляции.

Реакция 3 (Р 3) – наличие клеток нижних рядов поверхностного слоя. Незначительная недостаточность эстрогенной стимуляции.

Реакция 3-4 (Р 3-4) – клетки нижних поверхностного слоя преобладают над клетками верхних рядов. Незначительная недостаточность эстрогенной стимуляции.

Реакция 4-3 (Р 4-3) – клетки верхних рядов поверхностного слоя преобладают над клетками нижних рядов поверхностного слоя. Достаточная эстрогенная стимуляция.

Реакция 4 (Р 4) – имеются только клетки верхних рядов поверхностного слоя. Достаточная или избыточная эстрогенная стимуляция [26].

Отдельно взятой оценки МПЭ по классификации Шмитта недостаточно для полноценного цитогормонального исследования. Рекомендуется применение ряда индексов.

Кариопикнотический индекс (КИ) – отношение поверхностных клеток с пикнотическими ядрами (6 мкм и меньше) к поверхностным клеткам с ядрами, больше 6 мкм в диаметре.

Эозинофильный индекс (ЭИ) может быть подсчитан только при окраске мазков по Папаниколау, по Шорру. Это процентное отношение зрелых поверхностных оксифильных клеток розово-красного цвета к зрелым поверхностным базофильным – голубовато-зеленым. Полихромная окраска при этом зависит от степени кислотности и содержания гликогена, выявляется наиболее зрелый эпителий поверхностного слоя МПЭ (розовый), соответствующий полноценному эстрогенному воздействию, что определяет значение ЭИ [3].

Существенными для определения соответствия фазе цикла являются показатели сгруппированного расположение клеток МПЭ, а также их складчатости (скрученности, подвернутости краев). Эти показатели не требуют применения специальной окраски, могут быть оценены в мазках, окрашенных по Паппенгейму, гематоксилин-эозином. Точность их учета относительна вследствие разнообразия состава мазков. Значения этих показателей выражают либо в трех-, четырех-балльной системе, либо – в процентном соотношении.

Индекс складчатости – процентное отношение всех складчатых зрелых поверхностных клеток к зрелым поверхностным развернутым клеткам. Скручивание, свернутость – свидетельства прогестероновой стимуляции. При ее недостаточности клетки могут оставаться развернутыми в лютеиновой фазе.

Индекс группировки (скупенности) – процентное отношение зрелых клеток, расположенных в скоплениях по 4 и больше, к аналогичным клеткам, расположенным отдельно или в меньших группах. Скупенное расположение клеток МПЭ так же зависит от выраженности прогестеронового воздействия [22, 30].

Количество и процентное соотношение поверхностных, промежуточных и парабазальных клеток служат основой для оценки атрофии вагинального МПЭ, возникающей вследствие недостаточности эстрогенной стимуляции по сравнению с полноценной, свойственной репродуктивному возрасту. Естественное состояние МПЭ, оцениваемое как «атрофическое», сопровождает не только постменопаузу, но и детский «нейтральный» возраст. Атрофические изменения МПЭ в репродуктивном возрасте у здоровых женщин обнаруживаются только в период послеродовой аменореи [4]. При динамических наблюдениях, связанных с лечением эндокринных гинекологических заболеваний, а также при менопаузальной гормональной терапии, численное значение атрофических изменений вагинального МПЭ в динамике служит оценке эффективности лечения.

Вагинальный индекс созревания (ВИС, vaginal maturation index – VMI), представляет собой численное соотношение всех парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток вагинального мазка, выраженное в процентах, которое представляется в виде записи: парабазальные / промежуточные / поверхностные клетки [4].

Показатель (значение) вагинального созревания (ПВС, vaginal maturation value – VMV), предложенный Мейзелем (A. Meisels, 1967), используется для количественного описания эстрогенного воздействия на вагинальный эпителий [60]. Для расчета требуется процентное соотношение между клетками парабазального, промежуточного и поверхностного слоев. ПВС рассчитывается как сумма между процентным содержанием парабазальных клеток, умноженных на «0», промежуточных, умноженных на «0,5» и поверхностных, умноженных на «1». Диапазон изменений ПВС – от 0 до 100. Значение 0-30 указывает на атрофию, 31-59 – на гипоэстрогению, 60-90 – на нормальный цикл, 90-100 – на гиперэстрогению [46]. В других исследованиях, индекс созревания эпителия влагалища (ИСЭВ), рассчитанный аналогично формуле Мейзельса, в норме соответствовал 65 и выше, при вагинальной атрофии был менее 65 [12, 32].

Литературные данные свидетельствуют, что такие термины, как «индекс созревания», «значение созревания» могут использоваться непоследовательно и рассчитываться разными способами, их различия затрудняют сравнение

результатов исследований. Консенсус в отношении наилучшей формулы отсутствует. Тем не менее, данные показатели являются доступным и недорогим индикатором эстрогенного воздействия на МПЭ ВЛ [75].

Шеечная слизь обладает рядом защитных свойств. Предполагается, что цервикальная слизистая пробка выполняет важные функции «привратника», основанные на ее физических и иммунологических свойствах, которые помогают предотвратить восходящую инфекцию и преждевременные роды [39].

Известно, что количественные и качественные характеристики шеечной слизи изменяются в течение цикла. Кристаллизация шеечной слизи изменяется в соответствии с изменением содержания хлоридов, при высыхании на предметном стекле слизь кристаллизуется с формированием рисунка, сходного с листом папоротника; феномен впервые описан Папаниколау (G. Papanicolaou, 1946). Мазок высушенной слизи рассматривают под микроскопом. Интенсивность кристаллизации изменяется в соответствии с изменением уровня эстрогенов и зависит от соотношения эстрогенов и прогестерона. Кристаллизация появляется на 6-7 день цикла и исчезает через 24-48 часов после овуляции. Кристаллизацию оценивают от (-) до (+++) [4, 26].

**ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА.** ВМБ состоит из облигатной (постоянная, резидентная) и факультативной (непостоянная, транзиторная) составляющих. ВМБ – динамичное сообщество различных МО, которое постоянно подвергается изменяющимся воздействиям, внутренним и внешним, важнейшие из которых – вариации уровней половых гормонов в течение менструального цикла и жизни женщины в целом, беременность, лактация, менопауза, стрессы, особенности сексуальной активности и контрацепции, антибактериальная терапия, и др.

Микроскопические методы исследования ВМБ имеют более чем вековую историю, но сохраняют актуальность благодаря доступности, скорости выполнения и диагностической значимости. Не заменяя более высокочувствительные – культуральные и молекулярные, методы микроскопии представляют незаменимую информацию о морфологии МО, включая их характерные морфологические типы (МТ), выявляют тинкториальные и частично – функциональные свойства по отношению к классической микробиологической окраске по Граму, позволяющей различать МО, отличающиеся строением клеточной стенки, способной (грамположительные) или не способной (грамотрицательные) сохранять основной краситель.

Микроскопия вагинальных мазков позволяет визуально оценить общее количество МО, их естественное взаиморасположение по отношению к Эп, лейкоцитам, вагинальной жидкости, цервикальной слизи, что составляет отличительное достоинство микроскопического метода. Показано, что в



комплексной оценке ВМБ наиболее информативно сочетание микроскопии с культуральными (бактериологическими) методами [2].

В целях обзорной микроскопии ВМБ могут применяться общепринятые цитологические окраски: азур-эозиновыми красителями, гематоксилин-эозином, по Папаниколау, тогда как целенаправленная бактериоскопическая оценка требует окраски по Граму для выявления грампринадлежности МО.

Цели скрининговой бактериоскопии включают поиск патогенов, в том числе возбудителей ИППП (качественные данные), и оценку состояния ВМБ (количественные и полуколичественные данные). Микроскопический метод является актуальным и востребованным, так как позволяет установить диагноз быстро и без существенных материальных затрат [29].

**ВЫЯВЛЕНИЕ ПАТОГЕНОВ И ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИППП.** Выявление патогенных МО в окрашенных мазках проводится на основании наличия микрообъектов с соответствующей характерной морфологией, свойственной, например, патогенным простейшим – трихомонадам, амебам, а также МО с сочетанием типичных морфологических и тинкториальных свойств (гонококки – грамотрицательные бобовидные диплококки в состоянии незавершенного фагоцитоза). Качественные результаты общедоступной микроскопии, направленной на поиск ИППП, указываются в цитологическом описании, в заключении представляются в формате «выявлено» или «не выявлено».

Репродуктивно значимые инфекции (хламидии, микоплазмы, трихомонады и др.) относятся к значимым триггерным факторам формирования дисбиотических изменений ВЛ [19].

Характерные морфологические признаки имеют актиномицеты, дрожжеподобные грибки рода *Candida*. Бессимптомному носительству грибков *Candida* соответствует выявление их в количестве менее  $10^4$  КОЕ/мл, при этом бактериоскопически они либо не выявляются, либо обнаруживаются в виде единичных дрожжевых клеток в редких полях зрения [2]. Данные МО представляют собой объекты, удобные для микроскопии и прямого подсчета благодаря относительно крупным размерам хорошо различимых дрожжеподобных клеток, которые могут почковаться и образовывать псевдомицелий. В мазке могут быть выявлены признаки адгезии грибков к эпителиальным клеткам либо их свободное расположение в вагинальной жидкости (в фоне препарата). Количество элементов *Candida* не всегда коррелирует с клинической выраженностью кандидозной инфекции [14], тем не менее, имеет определенное значение в динамике наблюдений [17].

**ОЦЕНКА ВМБ.** Микробиологические методы исследования ВМБ позволили выявить у практически здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста различный видовой состав анаэробных и аэробных МО в соотношении 1,3:1,0. Штаммов строгих анаэробов при этом было высеяно в 1,5 раза больше, чем аэробных МО. Преобладали различные виды ЛБ, у некоторых женщин были выявлены бифидобактерии, бактероиды,

фузобактерии, сапрофитные и эпидермальные стафилококки, кишечная палочка и другие представители нормальной ВМБ [15].

Доминирующими вагинальными видами ЛБ являются *L. acidophilis*, среди них преобладают четыре основных вида: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners* [63]. Среди вышеуказанных видов, ассоциированных с ВМБ здоровых женщин репродуктивного возраста, превалирование *L. crispatus* в ВМБ неоднократно подтверждалось [9,76].

Защитные свойства ЛБ во многом определяются способностью образовывать молочную кислоту и перекись водорода. ЛБ и молочная кислота способствуют антимикробной защите с помощью ряда механизмов, не вызывая иммуноопосредованного воспаления [77]. Молочная кислота подкисляет жидкую влагалищную среду до  $\text{pH} < 4$ , усиливая активность перекиси водорода и бактериоцинов [42], ингибирует оппортунистические инфекции, связанные, в частности, с *G. vaginalis*, а также ИППП – трихомоноз, гонорею, хламидиоз, герпес-вирусную и папилломавирусную инфекцию [34].

Современные исследования ВМБ, проведенные с помощью молекулярного анализа, идентифицировали вагинальные МО, ранее не учтенные культуральными методами; бактериальное сообщество ВЛ оказалось более сложным, чем считалось ранее. Клиническое применение результатов секвенирования вагинального микробного сообщества находится в начальной стадии, их практическое значение еще не определено окончательно [73].

Конкретные задачи микроскопического анализа ВМБ включают определение общего количества МО в цитопрепаратах и анализ соотношения ЛБ с прочими МТ в соответствии с рядом классификаций, разработанных для оценки изменений ВМБ.

**ОЦЕНКА ОБЩЕГО КОЛИЧЕСТВА МО.** Наиболее доступным и простым способом определения общего количества МО является четырех-балльная оценка, проводимая в соответствии со средним количеством бактериальных клеток на одно поле зрения микроскопа при увеличении  $\times 1000$  с масляной иммерсией. Так, «минимальное» количество – до 10 МО расценивается как (+), «умеренное» – от 11 до 100 МО – (++) , «большое» – от 100 до 1000 МО – (+++) , «массивное» – более 1000 МО – (++++) [2].

**ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ВМБ.** Индикатором оптимального состояния вагинальной микроэкологии являются ЛБ. Морфологически – это длинные грамположительные палочки правильной формы, среди которых могут встречаться изогнутые, булавовидные, короткие коккобактерии. Спор и капсул не образуют. Располагаются поодиночке, попарно, группами или цепочками. При окраске по Граму и метиленовым синим у ЛБ могут выявляться биполярные тельца, исчерченность и цитоплазматическая зернистость [5]. Однако, один из наиболее часто выделяемых из влагалища видов – интригующие и уникальные по ряду свойств *Lactobacillus iners*, не всегда являются грамположительными и могут иметь коккобациллярную

форму: эти свойства могут затруднить микроскопическую диагностику состояния ВМБ по Nugent [73]: одним из трех учитываемых по данной шкале МТ являются мелкие грамвариабельные палочки, соответствующие МТ *G. vaginalis* и *Bacteroides* spp.

Впервые доминирование ЛБ во влагалище здоровых женщин и дефицит их содержания при послеродовом эндометрите было описано Додерлейном (A. Döderlein, 1892). Автором проводилась микроскопия нативного материала с использованием физиологического раствора, без дополнительной окраски и фиксации [47].

Совершенствование оценки сдвигов ВМБ, вызывающих местные инфекционные воспалительные процессы, отражено аф Хёрлином (Maun Ossián af Heurlin, 1910) в его классификации «степени чистоты влагалища» и основано на взаимосвязанных между собой количественных сдвигах трех основных компонентов: ВМБ (микрофлоры), лейкоцитов, эпителиальных клеток. Оценивались мазки, окрашенные по Граму. Так, I степень чистоты ВЛ характеризовалась преобладанием ЛБ, единичными эпителиоцитами, отсутствием лейкоцитов, II – уменьшенным количеством преобладающих ЛБ, наличием единичных лейкоцитов, III – присутствием единичных ЛБ, преобладанием другой микрофлоры (возможны грамтрицательные диплококки, трихомонады), единичными эпителиоцитами и умеренным количеством лейкоцитов, IV – полным отсутствием ЛБ с преобладанием различных микроорганизмов, включая трихомонады, колиформные бактерии, стрептококки, грамтрицательные кокки, палочки, большим количеством эпителиоцитов, выраженным лейкоцитозом [33].

Прогрессивные для своего времени, классификации «степени чистоты влагалища» – М.О. Heurlin (1910), К. Schröder (1921), R. Cruickshank, A. Sharman (1934), O. Joroves и соавт. (1948) – в настоящее время справедливо считаются условными и недостаточно информативными по отношению ко всему спектру изменений ВМБ [15], который не может быть описан только с помощью микроскопических методов. Тем не менее, общеизвестная, легко воспроизводимая оценка «степени чистоты влагалища» находила применение в качестве одного из компонентов в исследованиях последних лет [10].

Определение «лактобациллярных степеней» вагинального микробиоценоза было предложено преемником А. Döderlein – К. Schröder (1921) и проводилось на неокрашенном материале. Так, I степень, соответствующая «здоровой ВМБ (микрофлоре)» – преобладание МТ ЛБ разных размеров. II степень – промежуточное состояние ВМБ, при которой ЛБ частично заменены другими МТ. При III степени ЛБ не выявляются, присутствует полимикробная микробиота [67].

«Лактобациллярные степени» (“lactobacillary grading” – LBG, «лактобациллярная классификация» – ЛБК) были модифицированы G. Donders (1999), в результате чего II степень была разделена на «менее тяжелую», ЛБК IIa – ЛБ «смешаны» с некоторым количеством других МТ, и

ассоциированную с патологией, «более тяжелую» ЛБК Пб, когда другие МТ преобладают над ЛБ. ЛБК III и в меньшей степени ЛБК Пб могут быть связаны с гинекологической патологией, поэтому считаются «аномальной микробиотой влагалища» [48].

Постепенное уменьшение содержания ЛБ в сочетании с увеличением количества прочих МТ является индикатором перехода ВМБ от оптимального состояния микробиоты (ЛБК I) через промежуточное (ЛБК II) к аномальному (ЛБК III) с разнообразным спектром полимикробных сообществ, ассоциированных как с экзогенными, так и эндогенными дисбиотическими сдвигами, развивающимися вторично или первично и характеризующимися изменением количественного и качественного (видового) состава нормальной ВМБ.

Вплоть до 1950-х годов прошлого века, патологические выделения из влагалища, связанные с низким количеством ЛБ и соответствующие III степени сдвигов ВМБ, относились к «неспецифическим вагинитам». Изменение представлений о микробной этиологии данных заболеваний связано с открытием в 1955 году H.L. Gardner и C.D. Duke нового вида бактерий, названного ими *Haemophilus vaginalis* [54], который позднее был переименован в *Gardnerella vaginalis*. Дальнейшее развитие микроскопической и микробиологической техники позволило различать патологические выделения из влагалища, связанные с трихомонадной, грибковой инфекцией и состоянием ВМБ, ассоциированным со значительным количеством гарднерелл и названным «гарднереллезом», а затем, с учетом полимикробной этиологии данного синдрома, бактериальным вагинозом (БВ).

В настоящее время БВ определяется как клинический полимикробный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом ВМБ, возникающий в результате замещения нормальной ВМБ с преобладанием защитных ЛБ, особенно перекись-продуцирующих, на повышенное количество облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных МО, в числе которых *Bacteroides*, *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veilonella* spp., *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp., и др. [16, 25].

БВ является наиболее изученным и распространенным вагинальным дисбиозом, единственной известной в настоящее время нозологической формой среди анаэробных вагинальных дисбиозов, прочие варианты которых не описаны и не классифицированы по отдельным нозологиям.

Клинико-лабораторные критерии диагностики БВ были предложены R. Amsel и соавт. (1983). Диагноз БВ устанавливается при наличии трех из четырех критериев: 1) Наличие гомогенных, беловато-серых влагалищных выделений с неприятным запахом. 2) pH выделений, превышающий 4,5. 3) Положительный аминовый тест – появление характерного «рыбного» запаха при смешивании свежего отделяемого с 10% раствором КОН.4. Присутствие «ключевых клеток» или «клеток-подсказок» (“clue cells”), слущившихся клеток МПЭ с адгезированными на поверхности МО, за счет чего

эпителиоциты в нативных мазках выглядят «зернистыми», «гранулированными» [36]. Окраска по Граму, нативные мазки и практически все общепринятые окраски, применяемые в цитологии, пригодны для выявления «ключевых клеток» [64].

А. Swidsinski и соавт. (2022) показали, что бактерии при БВ распределяются в мазках не случайно, пространственные взаимоотношения между МО определяются как рассеянные (диффузные) и когезионные (сплоченные), по отношению к слущенным клеткам МПЭ, МО могут быть адгезированными и не адгезированными с различными переходными вариантами между указанными четырьмя [72].

Примечательно, что адгезивность не является исключительным свойством бактерий, ассоциированных с БВ, этот механизм используется многими вагинальными МО, ЛБ – для защиты от БВ [57] и обеспечения колонизационной резистентности.

Часть «ключевых клеток» представлена сообществами МО, определяемыми как «биопленки», которые, как известно, служат источником резистентных инфекций. При исследовании композиции и пространственной организации ассоциаций бактерий с МПЭ в вагинальных биоптатах при БВ, А. Swidsinski и соавт. (2005) показано, что бактериальные биопленки при БВ имели характерный вид и состояли из МО, гомогенно уложенных друг на друга с почти полным отсутствием пространства между ними и поверхностью Эп. Концентрация бактерий в такой биопленке достигала  $10^{11}$  МО на миллилитр. Высококонтрированная биопленка могла покрывать почти всю поверхность Эп в исследуемом биоптате, а также иметь пятнистый вид с областями высокой концентрации, чередующимися с одиночными МО или их небольшими группами [71].

Важная роль «ключевых клеток» в диагностике БВ не вызывает сомнений, однако точные критерии, определяющие «ключевые клетки», никогда не разрабатывались; в настоящее время каждый исследователь руководствуется своим субъективным пониманием и ощущением того, какую клетку уже следует считать «ключевой», а какую – еще нет. Возможны разнообразные переходные варианты [72]. В литературе, содержащей микрофотографии клеточного состава при БВ, «ключевые клетки» – это клетки МПЭ, полностью покрытые мелкими МО-ассоциантами БВ [30]. Истинными «ключевыми клетками» А. Swidsinski и соавт. (2020) считают клетки МПЭ с биопленками, сформированными путем когезивно-адгезивного роста МО на их поверхности (характерно присутствие *Gardnerella* spp.), тогда как «псевдоключевые клетки» имеют не присоединенный бактериальный слой, формирующийся путем вторичного включения клеток МПЭ в бактериальные массы с осадкоподобным способом роста в вагинальной слизи [72].

Микроскопическая диагностика БВ с применением прямого счета, по вагинальным мазкам, окрашенным по Граму, была предложена К.А. Spiegel и

соавт. (1983). Метод был расширен и уточнен R.P. Nugent и соавт. (1991). Данная система оценки, наряду с критериями Amsel, в настоящее время признана как «золотой стандарт» диагностики БВ.

Вагинальные мазки, окрашенные по Граму, исследуются с масляной иммерсией (x1000). Учитываются только три бактериальных МТ: 1) крупные грамположительные палочки (МТ ЛБ), 2) мелкие грамвариабельные палочки (МТ *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp.), 3) изогнутые грамвариабельные или грамотрицательные палочки (МТ *Mobiluncus* spp.). Определяется среднее количество каждого из трех МТ на поле зрения, в соответствии с которым присваивается балл.

МТ ЛБ. 0 – нет МТ (балл 4), менее 1 МТ на поле зрения (балл 3), 1-4 МТ (балл 2), 5-30 МТ (балл 1), 30 МТ и более (балл 0).

МТ *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp. 0 – нет МТ (балл 0), менее 1 МТ на поле зрения (балл 1), 1-4 МТ (балл 2), 5-30 МТ (балл 3), 30 и более МТ (балл 4).

МТ *Mobiluncus* spp. 0 – нет МТ (балл 0), менее 1 МТ, 1-4 МТ на поле зрения (балл 1), 5-30 МТ, 30 и более (балл 2).

Для каждого мазка подсчитывается общее количество баллов, полученных по трем МТ. Критерием БВ является суммарный счет от 7 до 10, 4-6 баллов оценивается как «промежуточное», 0-3 балла – как «нормальное» состояние ВМБ [62].

Если микроскопическая картина полноценного, развернутого БВ полностью соответствует баллу от 7 и выше по Nugent, то «промежуточная» ВМБ (балл 4-6) представляет собой зону неопределенности из различных вариантов измененного ВМБ, так как не всегда соответствует состоянию между нормоценозом и собственно БВ, вследствие чего G. Donders предложил заменить ее название на «неопределенную» ВМБ (флору), которую следует отличать от «частичного БВ». «Частичный БВ», по определению G. Donders, это переходное состояние между нормальной ВМБ и полномасштабным БВ, т.е. сочетание микроскопической картины нормальной ВМБ с зонами типичными для БВ, когда выявляются участки с типичными для БВ, кокковидными МТ, которые настолько многочисленны, что отдельные бактерии в их скоплениях не различимы [50]. «Промежуточное» состояние, выявленное при микроскопии окрашенных по Граму мазков, может быть уточнено путем применения современных молекулярных методов [43].

Очевидно, что комбинация критериев Amsel и шкалы Nugent может быть полезной для точной диагностики БВ благодаря оценке как клинических симптомов, так и морфологии МО [66].

Неоднократно отмечалось, что оценка мазков по Nugent субъективна относительно выявления отдельных МТ, требует значительного времени и навыков, а также зависит от величины площади поля зрения используемых микроскопов.

Более простая и менее трудоемкая система оценки мазков, окрашенных по Граму, была предложена С.А. Ison и Р.Е. Hay (2002) и подтверждена в

соответствии с критериями Amsel. Мазки исследуют при увеличении  $\times 1000$  с масляной иммерсией. 0 степень – клетки Эп без видимых бактерий, I степень – микробиота представлена только МТ ЛБ (нормальная ВМБ), II степень – редуцированное количество МТ ЛБ со «смешанными» бактериальными МТ (промежуточная ВМБ), III степень – «смешанные» бактериальные МТ с небольшим количеством или отсутствием МТ ЛБ (соответствует БВ), IV степень – клетки Эп, покрытые только грамположительными кокками [56]. Данная классификация хорошо согласуется со стандартной шкалой Nugent, упрощенная оценка основана на визуальном впечатлении относительного количества МТ ЛБ, уменьшено влияние размера поля зрения и плотности МО. Было показано, что дополнительная оценка наличия или отсутствия «ключевых» клеток может улучшить диагностику БВ как методом Ison и Hay, так и по Nugent [45].

Несмотря на современные достоверные клинико-лабораторные системы выявления БВ, его диагностика не совершенна. БВ гетерогенен и включает группу различных заболеваний, которые, как полагают, впоследствии получают точное описание с указанием конкретных патогенов [27]. Предполагается, что диагностика БВ, основанная на различных бактериальных комбинациях, позволит различать варианты БВ разной клинической значимости и выбирать персонализированную терапию [59].

БВ, соответствующий общепринятым критериям, по мнению A. Swidsinski и соавт. (2022), морфологически представляет собой смесь как минимум двух различных состояний: «био пленочного БВ» и «избыточного БВ», выявляемых с помощью FISH-микроскопии. «Биопленочный БВ» характеризуется адгезивным ростом на поверхности МПЭ биопленок из когезионных видов *Gardnerella* (истинные «ключевые клетки»), тогда как «избыточный БВ» демонстрирует значительный «избыток» растущих не прикрепленно к МПЭ и разнообразно распределенных бактерий различных таксонов, среди которых доминируют некоторые группы: *Enterobacteriaceae* или *L. iners*, образующие обширные характерные конгломераты, растущие во взвешенном состоянии или в слизи. Клиническое значение указанных морфологических подтипов БВ не известно, но эти результаты подчеркивают гетерогенность данного синдрома [72].

Диагностика дисбиотического состояния ВМБ, в противоположность БВ, связанного с преобладанием преимущественно аэробных вагинальных МО и названного «аэробным вагинитом» (АВ), была разработана G. Donders [49]. АВ характеризуется наличием дисбиотической микробиоты, содержащей аэробные, кишечные бактерии, различным уровнем воспаления и недостаточным созреванием МПЭ [51]. Воспалительные изменения разной степени выраженности характерны для АВ.

Микроскопия – основной метод лабораторной диагностики АВ. Влажные нативные вагинальные мазки микроскопируют с фазовым контрастом при увеличении  $\times 400$ . Определение степеней ЛБК является

основой комбинированной оценки, которая включает так же количество лейкоцитов и их соотношение с эпителиоцитами, долю токсических лейкоцитов, наличие парабазальных клеток МПЭ (признак среднетяжелой и тяжелой формы АВ, десквамативного вагинита), характер «фоновой» микробиоты. Каждый из пяти показателей оценивается в баллах в зависимости от его выраженности. 1) степень ЛБК: I и IIa (0 баллов), ЛБК IIb (1 балл), ЛБК III (2 балла); 2) количество лейкоцитов: до 10 на поле зрения (0 баллов), более 10 на поле зрения но не более 10 на клетку МПЭ (1 балл), более 10 на клетку МПЭ (2 балла); 3) доля лейкоцитов с токсической зернистостью: единичные или отсутствуют (0 баллов), не более 50% (1 балл), более 50% (2 балла); 4) «фоновая» микробиота: без особенностей или цитоллиз (0 баллов), мелкие колиформные бациллы (1 балл), кокки или цепочки кокков (2 балла); 5) доля парабазальных клеток МПЭ: менее 1% или отсутствуют (0 балл), не более 10% (1 балл), более 10% (2 балла). Путем сложения баллов получают суммарную оценку: менее 3 баллов – признаки АВ отсутствуют, 3-4 балла соответствуют «легкому АВ», 5-6 баллов – «умеренному АВ», от 6 баллов и выше – «тяжелому АВ» [49, 51].

По мнению ряда отечественных специалистов, общеизвестный в России термин «неспецифический вагинит» полностью описывает процессы, подобные АВ [31].

Отклонения от нормального состояния ВМБ, связанные с низким содержанием или отсутствием ЛБ, могут носить анаэробный (БВ), аэробный (АВ), смешанный (анаэробно-аэробный) характер, а также сочетаться с кандидозом, ИППП [21, 50]. Для верификации БВ, АВ, кандидозного вагинита рекомендуют использовать микроскопический метод, который позволяет оценить соотношение ЛБ и МТ условно-патогенной микробиоты, наличие воспалительного процесса [21].

Естественные состояния ВМБ, связанные с отсутствием ЛБ и низким содержанием вагинальных МО в мазках, как известно, свойственны нейтральному детскому возрасту и постменопаузе при наличии выраженной атрофии МПЭ. Вероятно, признаком отклонения от нормы может служить при таких состояниях МПЭ значительное количество разнообразных МО при вагинальной бактериоскопии, в сочетании с выраженным ЛЭ картина соответствует атрофическому вагиниту [30].

Противоположностью дисбиотическим состояниям ВМБ, связанным с низким содержанием ЛБ, является цитолитический вагиноз (ЦВ), при котором картина вагинального мазка представлена обилием МТ типичных ЛБ, лизированными МПЭ с обилием их голых ядер и детритом из разрушенной цитоплазмы. Предполагается, что в развитии ЦВ играют роль гормональные факторы, в основном – прогестерон, так как ЦВ чаще встречается в лютеиновую фазу цикла, во время беременности и в перименопаузе [69]. В составе ВМБ при ЦВ преобладают *L. crispatus*, обладающие повышенной кислотопродуцирующей способностью [62].



Современная отечественная классификация микроскопической картины вагинальной микробиоты предложена Е.Ф. Кира:

1. Нормоценоз. Преобладание ЛБ. Отсутствие грамотрицательных МО, элементов *Candida*, лейкоцитов, единичные МПЭ, соответствующие фазе менструального цикла. Картина отражает типичное состояние нормального вагинального биотопа.

2. Промежуточный тип. Умеренное или незначительное количество ЛБ, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек. Имеются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Состояние, которое часто наблюдается у здоровых женщин и редко сопровождается жалобами и клиническими проявлениями.

3. Дисбиоз влагалища. ЛБ – в незначительном количестве либо отсутствуют. Обильная полиморфная грамположительная и грамотрицательная микробиота, наличие «ключевых клеток». Лейкоциты в различных количествах, фагоцитоз незавершенный либо отсутствует. Нозологическая форма – БВ.

4. Вагинит (воспалительный тип мазка). Полимикробная картина мазка, большое количество лейкоцитов, макрофагов, выражен фагоцитоз. Много эпителиальных клеток. Клеточный состав соответствует неспецифическому (аэробному) вагиниту. При обнаружении гонококков – гонорее, хламидий – хламидийной инфекции, *M. genitalium* – инфекции, вызванной *M. Genitalium*, трихомонад – трихомонозу, при наличии псевдомицелия и бластоспор *Candida* – микотическому вагиниту (вульвовагинальному кандидозу).

Данная классификация сочетает микробиологическую интерпретацию мазка, характеристику клинической картины и соответствующую нозологическую форму, отражает современный уровень знаний [16].

**ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ ЭКССУДАТ.** Женский репродуктивный тракт обладает широким спектром защитных факторов врожденного и адаптивного иммунитета. Цитологическому исследованию доступен клеточный компонент защитных реакций. Ткани фаллопиевых труб, матки, ШМ и ВЛ содержат лейкоциты, количество которых составляет от 6 до 20% от общего числа клеток, при этом в тканях фаллопиевых труб и матки больше лейкоцитов, чем в ШМ и ВЛ. Т-лимфоциты составляют 30-60% лейкоцитов во всех указанных тканях. Наибольшее количество гранулоцитов содержат фаллопиевы трубы. В-лимфоциты и макрофаги имеются во всех тканях репродуктивной системы в качестве второстепенных в количественном отношении [55].

ЛЭ, содержащийся в вагинальных мазках, отражает клеточные реакции на поверхности слизистой оболочки вагинального микробиотопа. С помощью обычного цитологического анализа клеточного состава мазков из ВЛ, экто- и эндоцервикса выявляется наличие и локализация воспаления. Микроскопия позволяет оценить распространенность воспаления и его динамику [6].

В зависимости от выраженности и состава ЛЭ оценивается характер воспалительной реакции. Преобладание нейтрофильных лейкоцитов в ЛЭ

служит указателем острого воспалительного процесса, его сопровождает наличие или отсутствие фагоцитоза. Активные (фагоцитирующие) макрофаги, гистиоциты, лимфоциты, плазмоциты указывают на хроническое воспаление. Скопления лимфоцитов разной степени зрелости соответствуют лимфоцитарному (фолликулярному) цервициту. Наличие эозинофильных лейкоцитов связано с аллергическим характером воспаления.

В качестве показателя ЛЭ оценивается количество полиморфно-ядерных нейтрофилоцитов (ПМН), представляющих, как правило, бóльшую часть ЛЭ в цитопрепаратах. Хорошо известно, что мазки ручного изготовления отличаются неравномерностью распределения клеточных элементов, особенно лейкоцитов. Это создает трудности в оценке их количества, независимо от того, каким способом эта оценка выражается: в среднем количестве ПМН на поле зрения или в соотношении ПМН – эпителиоциты. В любом случае требуется тщательный просмотр мазка в целом для создания общей визуальной характеристики ЛЭ.

Стандартного показателя нормального количества лейкоцитов в мазке влагалищного отделяемого не существует, их количество варьирует в зависимости от фазы цикла, индивидуальных особенностей [14].

ШМ является местом наибольшей иммунологической активности женского репродуктивного тракта, являясь основным барьером для восходящей инфекции [23]. В тканях ШМ имеется постоянная популяция лейкоцитов, при отсутствии других признаков инфекции ее наличие может затруднить точную диагностику цервицита [70].

Показано, что численность ПМН, соответствующая наличию воспаления, составляет более 10 клеток на поле зрения при большом увеличении в слизи и образцах из цервикального канала [11, 14]. Согласно другим данным, клинико-лабораторный диагноз цервицита требует наличия более 30 ПМН на поле зрения в мазке ШМ при увеличении  $\times 1000$ , не менее чем в пяти полях зрения с максимально высоким количеством ПМН, в сочетании с одним, по крайней мере, клиническим симптомом цервицита [52, 65]. Воспалительную реакцию в цервикальных мазках считали легкой при наличии менее 30 лейкоцитов на поле зрения при большом увеличении, умеренной – от 30 до 100 и выраженной – более 100 [38].

Включение микроскопических критериев в диагностику негонококковых инфекций нижнего полового тракта обеспечивало более надежные показания для предполагаемой антибактериальной терапии, чем только анамнез и клинический диагноз [65].

В вагинальных мазках в норме численность ПМН не превышает 10 клеток на поле зрения при большом увеличении [29]. Слабо выраженной лейкоцитарной реакции соответствует количество от единичных до 10 ПМН на поле зрения, умеренной – 10-15, резко выраженной – 30-50 ПМН на поле зрения при увеличении  $\times 1000$  [2].

Ряд авторов рекомендует оценивать соотношение количества лейкоцитов и клеток вагинального Эп как более информативное: у большинства здоровых женщин это соотношение меньше 1:1, повышение этого показателя до 2:1, 3:1 может свидетельствовать о наличии воспаления в цервикальном канале и/или в верхних отделах половой системы [14].

Воспалительные изменения часто регистрируются в мазках из ШМ, однако они не всегда сопровождаются клиническими признаками инфекций. Было показано, что воспалительный тип мазков у 48% женщин сочетался с инфекциями (*Chl. trachomatis*, *Candida*, и др.) [41]. Однако воспалительные изменения в мазках ШМ при отсутствии клинических симптомов не обязательно связаны с инфекцией и могут быть вызваны другими причинами [37, 40]. При частом взятии мазков у здоровых женщин вагинальный лейкоцитоз обычно возникал один раз в каждом цикле [58].

Биологическое значение присутствия вагинальных ПМН при отсутствии явного бактериального заражения остается неясным. Возможно, эпизод изменения ВМБ разрешился, однако развился длительный воспалительный ответ с инфильтрацией и экссудацией ПМН. Другим объяснением может служить сильная взаимосвязь между вагинальными ПМН и инфекцией в верхних отделах половых путей [74].

## ВЫВОДЫ

1. Общедоступные и привычные цитологические показатели мазков влагалища и шейки матки отражают различные состояния вагинального микробиотопа, сущность которых продолжает изучаться, что позволяет уточнять значение цитологических картин.

2. Информативности результатов обычного цитологического исследования вагинального микробиотопа может способствовать применение большего числа известных количественных показателей.

3. Спектр количественных параметров может быть расширен как путем детализации уже существующих, так и разработкой подходов к доступной количественной оценке описательных, качественных признаков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Шахова К.А. Состав микроценоза урогенитального биотопа и особенности локального иммунитета в зависимости от тяжести плоскоклеточного интраэпителиального ВПЧ-ассоциированного поражения шейки матки // Медицинский альманах. – 2016. – Т.2, №42. – С. 56-59.

2. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т.8, №1. – С.69-76.
3. Арсеньева М.Г. Основы гормональной цитологической диагностики в гинекологии. – Л.: Медгиз; 1963. – 184 с.
4. Арсеньева М.Г. Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний – Л.: Медицина, 1973. – 255 с.
5. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2003. – С. 70.
6. Бебнева Т.Н., Добрецова Т.А. Смешалось все... // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2017. – №1(37). – С. 107-110.
7. Бебнева Т.Н., Оразов М.Р., Костин И.Н. Цервициты – нерешенная проблема гинекологии // Доктор. Ру. – 2018. – №6 (150). – С. 34-39.
8. Бриль Ю.А. Поединок с «плохим мазком»: как выйти победителем? (По мат. выступл. Доц. И.Г. Шестаковой) // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2021. – №3(77). – С. 53-58.
9. Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н. и др. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т.66, № 2. – С. 24-32.
10. Буркитова А.М., Болотских В.М. Комбинированный метод подготовки шейки матки к родам у беременных с отсутствием биологической готовности организма к родам при тенденции к перенашиванию // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т.70, №4. – С. 5-13.
11. Гинекология / Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов и др. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. – 104 с.

12. Еприкян Е.Г., Юренева С.В., Ермакова Е.И. и др. Генитоуринарный менопаузальный синдром: оптимизация терапии вагинальных симптомов // Гинекология. – 2018. – Т.20, №3. – С. 52-56.
13. Имельбаева Э.А., Гайсина Р.В., Губайдуллина Г.З. Характеристика вагинальных цитogramм девушек-подростков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №2. – С. 9а-9.
14. Кандидозный вульвовагинит: методические рекомендации для врачей / А.М. Савичева, В.И. Кисина, Е.В. Соколовский и др. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 88 с.
15. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз – СПб.: ООО Нева-Люкс, 2001. – 364 с.
16. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Изд. 2-е, доп. и испр. М.: РОАГ, 2019. – 56 с.
17. Кобзева Г.Б., Гонтарев С.Н., Ясин М. Показатели цитологического и бактериоскопического исследования в оценке состояния пародонтальных тканей в процессе ведения пациентов с диагнозом: хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т.26, №4. – С. 62-65.
18. Курашвили Л.В., Тяжелкова Г.В., Долгушева М.В., и др. Роль условно-патогенной микрофлоры в механизмах развития женского и мужского бесплодия // Медицинские науки. Патологическая физиология. – 2020. – №4(56). – С.133-143.
19. Рищук С.В., Татарова Н.А., Айрапетян М.С. Эндогенная микробиота влагалища. Диагностика и принципы лечения эндогенной инфекции // Гинекология. – 2014. – Т.16, № 5. – С. 31-40.
20. Рыбина Е.В. Современные методы оценки микробиоценоза влагалища // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т.64, Вып.1. – С. 53-66.
21. Соловьева А.В., Ипастова И.Д. Путеводная звезда // SatusPreasens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2018. – Т.5, №51. – С.111-119.

22. Сольский Я.П., Михедко В.П., Фердман Т. Д., и др. Гинекологическая эндокринология. – Киев: Здоров'я, 1976. – 240 с.
23. Телешева Л.Ф., Долгушина В.Ф., Долгушин И.И. Механизмы противoinфекционной защиты репродуктивного тракта женщин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1998. – №4. – С.85-90.
24. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы) // Гинекология. – 2002. – Т.4, №4. – С.189-196.
25. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Изд. 5-е, перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.
26. Фридман И.А., Кустаров Н.П. Люминесцентные цитологические исследования в акушерско-гинекологической практике. – М.: «Медицина», 1974. – 190 с.
27. Хамошина М.Б., Хаддад Х., Оразмурадова А.А. Дисбиоз: однообразие разнообразия // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2019. – Т.5, №61. – С. 73-77.
28. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. – СПб.: СОТИС, 1999. – 336 с.
29. Цечоева Л.Ш., Винникова С.В. Биоценоз влагалища у женщин и методы его оценки // Global reproduction. – 2021. – № S2. – С. 3-11.
30. Шабалова И.П., Касоян К.Т. Цитологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. – М.-Тверь: «Изд-во «Триада», 2010. – 232 с.
31. Ширева Ю.В., Сандакова ЕА., Карпунина Т.И. Неспецифический аэробный вагинит – «новое» или «старое» заболевание? Обзор // Гинекология. – 2010. – Т.4, №.13. – С. 154-168.
32. Юренева С.В., Глазунова А.В., Еприкян Е.Г. и др. Клинико-патогенетические аспекты вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе // Акушерство и гинекология. – 2017. – №6. – С. 143-150.

33. Af Heurlin Maunu Ossian. Bakteriologiske undersøgelser af keimgehaltet i genitalkanalerne af feberende kvinder med hensyn til den samlede morbiditet i løbet af et år. – Helsingfors, 1910.
34. Aldunate M., Tyssen D., Jonson A. et al. Vaginal concentration of lactic acid potentially inactivate HIV // Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2013. – V.68, N4. – P. 2015-2025.
35. Amabebe E., Anumba D.O.C. Psychosocial stress, cortisol levels, and maintenance of vaginal health // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2018. – V.9. – P. 568.
36. Amsel R., Totten P.A., Spigel C.A. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // The American Journal of Medicine. – 1983. – V.74, N1. – P. 14-22.
37. Ayres de Campos D., Nogueira A., Magalhães F. et al. Inflammatory smears in cervical cytology. A finding meaning infection? // Acta Medica Portuguesa. – 1997. – V.10, N10. – P. 637-641.
38. Barouti E., Farzaneh F., Akbari Sene A. et al. The pathogenic microorganisms in Papanicolaou vaginal smears and correlation with inflammation // Journal of family and reproductive health. – 2013. – V.7, N1. – P. 23-27.
39. Becher N., Adams Waldorf K., Hein M. et al. The cervical mucus plug: structured review of the literature // Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. – 2009. – V.88, N.5. – P. 502-513.
40. Bertolino J.G., Rangel J.E., Blake R.L. et al. Inflammation on the cervical Papanicolaou smear: the predictive value for infection in asymptomatic women // Family medicine. – 1992. – V.24, N.6. – P. 447-452.
41. Burk C., Hickey K. Inflammatory smears – is there a correlation between microbiology and cytology findings? // Irish medical journal. – 2004. – V.97, N.10. – P. 295-296.
42. Cadieux P., Burton J., Devillard E. et al. Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic Escherichia coli // Journal of physiology and pharmacology: an official journal of Polish Physiological Society. – 2009. – V.60, Suppl.6. – P. 13-18.

- 43.Campisciano G., Zanotta N., Petix V. et al. Vaginal dysbiosis and partial bacterial vaginosis: the interpretation of the “grey zones” of clinical practice // *Diagnostics* (Basel, Switzerland). – 2021. – V. 11, N.2. – P. 191.
- 44.Chambers L.M., Bussies P., Vargas R. et al. The microbiome and gynecological cancer: current evidence and future opportunities // *Current oncology reports*. – 2021. – V.23, N8. – P. 92.
- 45.Chawla R., Bhalla P., Chadha S., et al. Comparison of Hay’s criteria with Nugent’s scoring system for diagnosis of bacterial vaginosis // *BioMed research international*. – 2013. – V.2013: 365194.
- 46.Delmanto A., Nahas-Neto J., Nahas E. A. P. et al. Effect of raloxifene on vaginal epithelium of postmenopausal women // *European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*. – 2008. – V.139, Issue N.2. – P. 187-192.
- 47.Döderlein A. Das Scheidensecret und seine Bedeutung für das puerperalfieber. – Leipzig: E. Besold, 1892.
- 48.Donders G.G.G. Microscopy of bacterial flora on fresh vaginal smears // *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. – 1999. – V.7, N.4. – P. 12.
- 49.Donders G.G.G., Verecken A., Bosmans E. et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis // *British journal of obstetrics and gynaecology*. – 2002. – V.109. – P. 1-10.
- 50.Donders G.G.G. Definition and classification of abnormal vaginal flora // *Best practice and research. Clinical obstetrics and gynecology*. – 2007. – V.21, N.3. – P. 355-373.
- 51.Donders G.G.G., Bellen G., Grinceviciene S., et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger // *Research in microbiology*. – 2017. – V.168, N.9-10. – P. 845-848.
- 52.Falk L. The overall agreement of proposed definition of mucopurulent cervicitis in women at risk of Chlamidia infection // *Acta dermatovenereologica*. – 2010. – V.90, N.5. – P. 506-511.
- 53.Farage M., Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2006. – V.273, N.4. – P. 195-202.



54. Gardner H.L., Duke C.D. Haemophilus vaginalis vaginitis. A newly defined specific infection previously classified "nonspecific vaginitis" // American journal of obstetrics and gynecology. – 1955. – V.69. – P. 962-976.
55. Givan A. L., White H. D., Stern J. E. et al. Flow cytometric analysis of leukocytes in the human female reproductive tract: comparison of fallopian tube, uterus, cervix, and vagina // American journal of reproductive immunology. – 1997. – V.38, N.5. – P. 350-359.
56. Ison C.A., Hay P.E. Validation of simplified grading of Gram-stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics // Sexually transmitted infections. – 2002. – V.78, V.6. – P. 413-415.
57. Jung H., Ehlers M.M., Peters R.H. et al. Growth forms of Gardnerella spp. and Lactobacillus spp. on vaginal cells // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2020. – V.10. – P. 71.
58. Larsson P.G., Platz-Christensen J.J. The vaginal pH and leukocyte/epithelial cell ratio vary during normal menstrual cycles // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. – 1991. – V.38, N.1. – P. 39-41.
59. Lev-Sagie A., De Seta F., Verstralen H. et al. The vaginal microbiom: II. Vaginal dysbiotic conditions // Journal of lower genital tract disease. – 2022. – V.26, N.1. – P. 79-84.
60. Meisels A. Maturation value // Acta cytologica. – 1967. – V.11, N.4. – P. 249.
61. Nasioudis D., Beghini J., Bongiovanni A.M. et al.  $\alpha$ -amylase in vaginal fluid: association with conditions favorable to dominance of Lactobacillus // Reproductive sciences. – 2015. – V.22, N.11. – P. 1393-1398.
62. Nugent R.P., Krohn M. A., Hiller S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation // Journal of clinical microbiology. – 1991. – V. 29, N.2. – P. 297-301.
63. Pavlova S.I., Kilic A.O., So J. S. et. al. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries on 16S rRNA gene sequences // Journal of applied microbiology. – 2002. – V.92, N.3. – P. 451-459.
64. Platz-Christensen J.J., Larsson P.G., Sundström E. et al. Detection of bacterial vaginosis in wet mount, Papanicolaou stained vaginal smears and gram

- stained smears // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 1995. – V.74, N.1. – P. 67-70.
- 65.Randjelovic J., Modhaddam A., Freislebern de Blasio B. et al. The role polymorphonuclear leukocyte counts from urethra, cervix, and vaginal wet mount in diagnosis of nongonococcal lower genital tract infection // *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. – 2018. – V.2018: 8236575.
- 66.Redelinghuis M. J., Geldenhuys J., Jung H. et al. Bacterial vaginosis: current diagnostic avenues and future opportunities // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2020. – V.10: 354.
- 67.Schröder K. Zür pathogenese und klinik des vaginalen vaginalbiocoenose auf sechs grundbilder. // *Zentralblatt für Gynäkologie*. – V.1921, N.45. – P. 1350-1361.
- 68.Silva C., Rey R., Nader-Macías E.M. Effects of estrogen administration on the colonization capability of lactobacilli and *Escherichia coli* in the urinary tracts of mice // *Methods in Molecular Biology*. – 2004. –V.268. – P. 387-400.
- 69.Soares R, Vieira-Baptista P, Tavares S. Vaginose citolítica: uma entidade subdiagnosticada que mimetiza a candidíase vaginal // *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*. – 2017. – V.11. – P. 106–112.
- 70.Stern J. E., Givan A. L., Gonzalez J. L. et al. Leukocytes in the cervix: a quantitative evaluation of cervicitis // *Obstetrics and gynecology*. – 1998. – V.91, N.6. – P. 987-992.
- 71.Swidsinski A., Medling W., Loening-Baucke V. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstetrics and gynecology*. – 2005. – V.106, N.5. – P.1013-1023.
- 72.Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Clue cells and pseudo clue cells in different morphotypes of bacterial vaginosis // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2022. – V.12: 905739.
- 73.Verstraelen H., Vieira-Baptista P., De Seto F. et al. The vaginal microbiom: I. Research development, lexicon, defining “normal” and dynamics throughout women’s lives // *Journal of lower genital tract disease*. – 2022. – V.26, N.1. – P. 73-78.

74. Verstralen H., Verchelst R., Roelens K. et al. Modified classification of Gram-stained vaginal smears to predict spontaneous preterm birth: a prospective cohort study // American journal of obstetrics and gynecology. – 2007. – V.196, N.6. – P. 528e1-528e6.
75. Weber M. A., Limpens J., Roovers J.P.W.R. Assessment of vaginal atrophy: a review // International urogynecology journal. – 2015. – V.26, N.1. – P. 15-28.
76. Wilks M., Wiggins R., Whiley A. et al. Identification and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome // Journal of clinical microbiology. – 2004. – V.42. – P. 713-717.
77. Witkin S., Linhares I. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? // British journal of obstetrics and gynecology. – 2016. – V.124. – P. 606-11.

**Сведения об авторе:**

Дубенская Людмила Игоревна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела патоморфологии Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [dubenskaya-l@list.ru](mailto:dubenskaya-l@list.ru)

Научно-исследовательский центр  
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»  
Минздрава России  
Science-Research Center Smolensk State Medical University  
Поступила в редакцию 26.11.2022.