

ВЛИЯНИЕ ВЛАГАЛИЩНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДЫ

Л. Ю. Карахалис, Н. С. Иванцов*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Дисфункция микробиоты влагалища у беременных ведет к развитию баквагиноза, вульвовагинального кандидоза. Штаммы лактобактерий модулируют провоспалительные реакции эпителия, способствуя устойчивости к инфекциям. В связи с этим использование лактобактерий у беременных с повышенным pH является перспективным.

Цель исследования — определить влияние лактобактерий на микробиоту влагалища и течение беременности и родов.

Методы. Обследована 261 беременная, критерием деления на группы был уровень pH влагалищного отделяемого: 4,5 и выше — 1-я группа ($n = 147$), до 4,5 — 2-я группа ($n = 114$). Возраст в 1-й группе был 29,9 (4,6) года, во 2-й группе — 29,0 (4,6), $p = 0,55$. В сроки скрининга: 11–14, 18–21, 30–34 и в 36–41 неделю беременности проводили pH-метрию влагалищного отделяемого, цервикометрию, определяли условно-патогенную флору, лактобактерии методом масс-спектрометрии. Беременным 1-й группы назначались лактобактерии. Статистический анализ проведен в среде пакета Statistica 10.

Результаты. В 1-й группе на фоне лактобактерий увеличилось число беременных с отсутствием условно-патогенной флоры (УПФ) с 31,29 до 43,53%. Во 2-й группе без использования лактобактерий — снизилось с 53,51 до 35,09%. В 1-й группе *L. jensenii* (коррелируют с частотой баквагиноза) исходно выделены у 9,52%, во 2-й — у 14,91%. В 1-й группе использование лактобактерий повысило долю *L. jensenii* до 14,96%, во 2-й (без лактобактерий) — к снижению до 3,51%. Увеличение числа беременных с *L. jensenii* коррелировало с отсутствием повышения доли УПФ. С увеличением числа беременных с *L. crispatus* (препятствует размножению УПФ) в 1 группе до 14,96% рост УПФ уменьшился, обильный рост УПФ снизился в 1,9 раза. Во 2-й группе с увеличением *L. crispatus* от 7,02 до 30,7% произошло снижение роста УПФ, обильный рост снизился в 3,9 раза при исходно нормальном pH. Показатели цервикометрии между группами не различались. Осложнения беременности при обильном росте лактобактерий отсутствовали. Угроза прерывания беременности в 1-й группе была у 1,4% женщин, во 2-й — у 10,5%. Аномалии родовой деятельности и преждевременный разрыв плодных оболочек чаще были во 2-й группе.

Закключение. Вагинальные изменения на фоне терапии лактобактериями, при менее благоприятном преморбидном фоне в 1-й группе, определяют вагинальное гестационное здоровье при беременности. Многие так называемые «стерильные» ниши, особенно женские родовые пути, функционируют как активные экологические пространства с низкой биомассой, которая содержит уникальную, соответствующую общепринятым представлениям о женской микробиоте, флору. Наиболее значима выявленная связь между состоянием влагалищной микробиоты и материнскими нарушениями в родах.

Ключевые слова: беременность, микробиота, лактобактерии, роды

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Карахалис Л.Ю., Иванцев Н.С. Влияние влагалищной микробиоты на течение беременности и роды. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 30–43. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-30-43>

Поступила 09.06.2020

Принята после доработки 28.09.2020

Опубликована 20.12.2020

IMPACT OF VAGINAL MICROBIOTA ON GESTATION AND LABOUR

Lyudmila Yu. Karakhalis, Naira S. Ivantsiv*

Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Imbalances of vagina microbiota in pregnant women entail the development of bacterial vaginosis and candidal vulvovaginitis. Lactobacterial strains modulate pro-inflammatory epithelium responses to enhance resistance, which renders lactobacteria promising agents in pregnant women with elevated pH.

Objectives. Assessment of the lactobacterial impact on vaginal microbiota and the course of gestation and labour.

Methods. A total of 261 pregnant women were examined and separated by cohorts according to pH of vaginal fluid: ≥ 4.5 in cohort 1 ($n = 147$), < 4.5 in cohort 2 ($n = 114$). Cohort 1 had age 29.9 (4.6) years, cohort 2 — 29.0 (4.6) years, $p = 0.55$. Screening: at weeks 11–14, 18–21, 30–34 and 36–41 of gestation we performed vaginal pH-metry, cervicometry, determined opportunistic pathogens and lactobacteria with mass spectrometry. Cohort 1 received lactobacteria. Statistical analyses were performed with Statistica 10.

Results. In cohort 1 receiving lactobacteria, the number of women devoid of opportunistic flora increased from 31.29 to 43.53%. In cohort 2 not receiving lactobacteria, this number decreased from 53.51 to 35.09%. In cohort 1, *L. jensenii* (correlates with bacterial vaginosis rate) was primarily isolated in 9.52% women, and in 14.91% — in cohort 2. The rate of *L. jensenii* increased to 14.96% in cohort 1 (receiving lactobacteria) and decreased to 3.51% in cohort 2 (not receiving lactobacteria). A higher *L. jensenii* rate correlated with absent growth of opportunistic pathogens. Increasing the rate of *L. crispatus* (suppresses opportunistic pathogens) to 14.96% in cohort 1 lead to a 1.9-fold diminishing of active opportunistic flora. An increase of *L. crispatus* from 7.02 to 30.7% in cohort 2 suppressed active opportunistic growth 3.9-fold at a normal baseline pH. Cervicometry values were invariant between the cohorts. Pregnancy complications were not observed under abundant lactobacterial growth. The risk of gestation loss occurred in 1.4% of women in cohort 1 and in 10.5% — in cohort 2. Abnormal labour and premature rupture of foetal membranes were more frequent in cohort 2.

Conclusion. With a less favourable premorbid condition in cohort 1, vaginal changes with background lactobacterial therapy facilitate gestational health in pregnancy. Many “sterile” niches, especially the maternal generative passages, represent active low biomass environments inhabited by unique typical maternal microflora. Most remarkable is the correlation between health of vaginal microbiota and abnormal labour.

Keywords: gestation, microbiota, lactobacteria, labour

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Karakhalis L.Yu., Ivantsiv N.S. Impact of Vaginal Microbiota on Gestation and Labour. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 30–43. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-30-43>

Submitted 09.06.2020

Revised 28.09.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

До сегодняшнего дня инфекционные заболевания влагалища продолжают занимать лидирующие позиции в акушерстве и гинекологии. Наибольший интерес вызывают состояния, при которых нарушается нормальная микрофлора, что ведет к развитию вагинальных дисбиозов. Изучение микробиоты влагалища является предметом научных исследований. Сложности изучения данной среды обусловлены ее динамичностью и невозможностью длительного нахождения транзитных микробов в генитальном тракте. Вследствие этого не происходит развития патологических процессов и динамическая среда влагалища находится в равновесии до момента, пока факторы естественной резистентности, иммунные составляющие поддерживают барьерную функцию и тормозят повышенное размножение микроорганизмов. В состав нормальной микрофлоры влагалища может входить более 300 видов бактерий, а сам видовой состав постоянно меняется в зависимости от дня менструального цикла (МЦ), что ведет к нарушению соотношений нормальной вагинальной микробиоты [1, 2]. Развивающаяся дисфункция в составе микробиоты влагалища женщины во время беременности ведет к развитию бактериального вагиноза, который способствует распространению воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), приводя к неблагоприятным исходам беременности, повышая восприимчивость у них к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП) [3–6]. Линия защиты от инфекций представлена как анатомическими образованиями, так и нормальной микрофлорой влагалища, которая в норме у беременных составляет в среднем 10^7 бактерий на 1,0 грамма выделений [7, 8] и состоит из подавляющего доминирования *Lactobacillus (L.) crispatus* и *L. iners*. Полученные в последние годы данные позволяют нам считать, что внутриутробная инфекция (хориоамнионит: инфекция хориона, амниона, амниотической жидкости, плаценты и их сочетание) ведет к 40% всех преждевременных родов (ПР) и в 60–70% к самопроизвольному выкидышу [6, 8–10].

Вагинальная микробиота является одной из первых линий защиты от вульвовагинального кандидоза (ВВК). Некоторые штаммы лактобактерий, такие как *L. Rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14*, могут быть эффективными методами ле-

чения ВВК. Они модулируют провоспалительные реакции клеток эпителия и способствуют устойчивости к дрожжевым инфекциям [11, 12]. В связи с чем использование лактобактерий у беременных с повышенным pH (выше 4,5) может быть весьма перспективным.

Цель исследования — определить влияние лактобактерий на микробиоту влагалища и течение беременности и родов.

МЕТОДЫ

Проспективно была обследована 261 беременная из числа обратившихся в женскую консультацию № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом г. Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Родильный дом» МЗ КК). Все пациентки были обследованы согласно приказу МЗ России № 572н от 12.11.2012 г.¹, исследования проводились в соответствии с Федеральным законом от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»². Беременные последовательно включались в исследование после оценки их соответствия критериям включения/исключения, деление на группы проведено в соответствии с уровнем pH вагинального отделяемого при постановке беременной на учет на сроке 6–10 недель: имеющие уровень pH выше 4,5 составили 1-ю группу ($n = 147$) и 4,5 и ниже — 2-ю группу ($n = 114$), что продемонстрировано на рисунке 1.

В декретированные сроки проведения скрининга во время беременности: 11–14 недель (I срок), 18–21 неделя (II срок) и 30–34 недели (III срок) в обеих группах проводили исследования, которые включали pH-метрию, цервикометрию, а также определяли условно-патогенную флору и лактобактерии методом масс-спектрометрии, IV срок проведения исследований был с 36-й недели по 41-ю.

Проведение pH-метрии осуществляли при помощи «Кольпо-теста pH» («Биосенсор АН», Россия) с возможностью его определения в диапазоне от 3,0 до 7,0 с шагом деления 0,2–0,3–0,5 (норма 3,8–4,4).

Для определения условно-патогенной флоры и лактобактерий использовался матрично-активированный лазерный дезорбционно/ионизационный времяпролетный масспектрометр

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”» (с изменениями и дополнениями). М.: 2012.

² Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). М.: 2011.

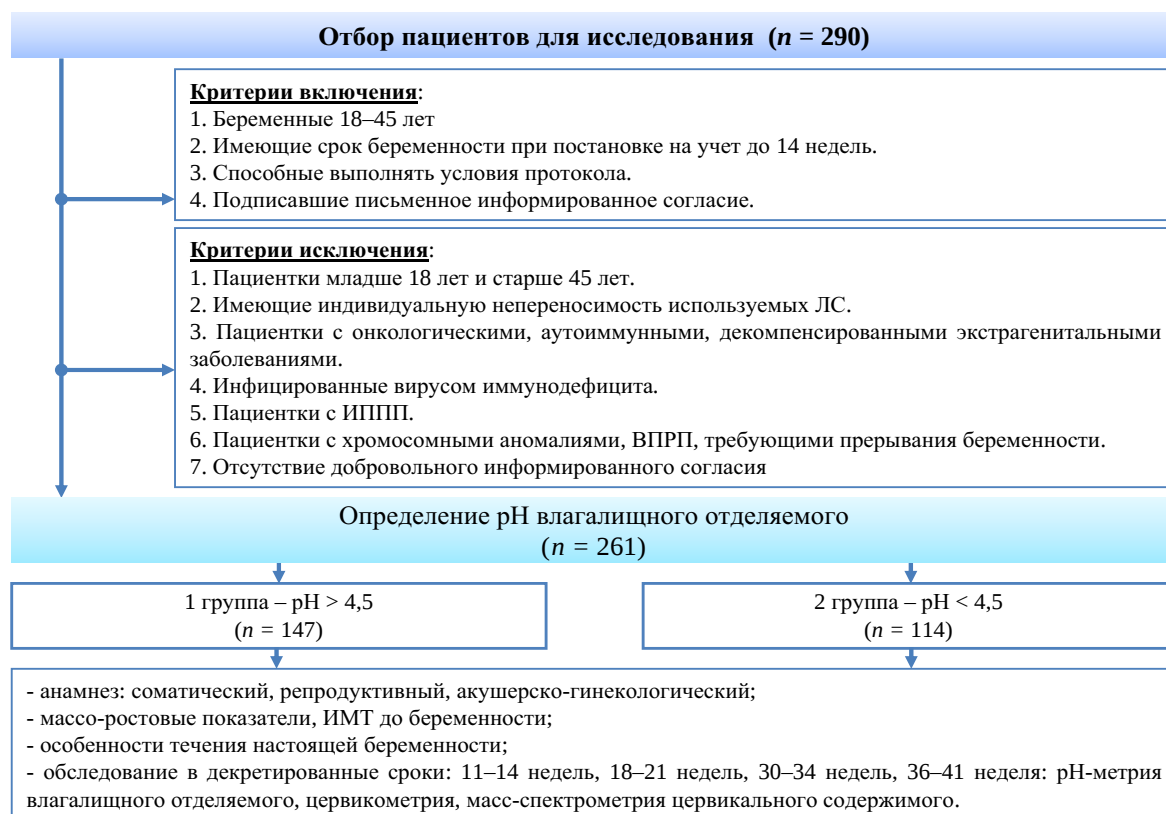


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: ИППП — инфекции, передаваемые половым путем; ЛС — лекарственные средства; ВППР — врожденные пороки развития плода.

Fig. 1. Experimental design.

Note: ИППП — sexually transmitted infections; ЛС — medications; ВППР — congenital foetal malformations.

MALDI-ToF microflex производства фирмы Bruker Daltonics Inc, США. Исследования проводились в лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2»).

Цервикометрия осуществлялась трансвагинальным датчиком УЗИ аппарата Philips ClearVue 550 в указанные сроки. Длину шейки матки определяли в сагиттальном сечении от области наружного до внутреннего зева. Переднезадний размер (толщину) измеряли на уровне внутреннего зева и там же при горизонтальном сечении определяли диаметр внутреннего зева. В обеих группах расширения внутреннего зева не наблюдалось [13, 14].

После проведения скрининга в 11–14 недель беременным в 1-й группе была назначена лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных лактобактерий. Схема назначения состояла из вагинального введения 1 капсулы на ночь в течение 14 дней в указанные выше сроки беременности после измерения pH, прове-

дения цервикометрии и определения состояния влагалищного биотопа. Препарат не противопоказан при беременности и лактации. Во 2-й группе лактобактерии не назначали.

Статистический анализ проведен в среде пакета Statistica 10 (USA, Tibco). При анализе распределений количественных признаков применен критерий хи-квадрат Пирсона, который показал несоответствие распределения количественных показателей нормальному закону. Поэтому при статистическом анализе были применены непараметрические методы. Использовали частотный анализ. Рассчитывали описательные статистики: число женщин в группах (N), среднее (M), стандартное отклонение (m), медиану (Me), нижние и верхние квартили [25%; 75%]. Использовали общепринятый уровень статистической значимости $p = 0,05$. Также использовали для анализа различий в двух зависимых выборках (повторные измерения одной и той же группы больных) критерий Вилкоксона и знаков, которые являются непараметрической альтернативой t -критерия для зависимых выборок. Для сравнения показателей в двух группах использовали критерий Манна — Уитни.

Таблица 1. Репродуктивный анамнез в группах исследования
Table 1. Reproductive history in cohorts

Показатель	1-я группа, n = 147		2-я группа, n = 114	
	абс.	%	абс.	%
Беременность по счету				
Первая	35	23,81	47	41,23
Вторая	72	48,98	38	33,33
Третья	20	13,61	19	16,67
Четвертая и больше	20	13,61	10	8,77
Анамнез акушерский				
Кесарево сечение	16	10,88	12	10,53
Артифициальные аборт	49	33,33	18	15,79

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование была включена 261 беременная, которые, согласно представленному на рисунке 1 дизайну, были стратифицированы в зависимости от уровня pH влагалищного отделяемого на две группы. При сравнении групп по ряду показателей критерием Манна — Уитни не выявлено статистически значимого отличия ($p > 0,05$). Так, возраст беременных в 1-й группе составил 29,9 (4,6) года, при медиане (Me) — 30,0 года, при верхнем и нижнем квартилях [25%; 75%] — [27,0; 32,0]. Во 2-й группе возраст был сравним с 1-й группой и составил 29,0 (4,6) года, при Me = 28,5 [26,0; 32,0], $p = 0,55$. Проведена оценка менструальной функции беременных обеих групп: в 1-й группе менархе пришла в 13,1 (1,0) года при Me = 13,0 [12,0; 14,0] и во 2-й группе соответственно — в 13,6 (1,3) года, Me = 14,0 [13,0; 14,0], $p = 0,18$. Длительность менструации в 1-й группе составила 5,0 (0,6) дней, Me = 5,0, [5,0; 5,0], во 2-й группе: 5,0 (0,4) дней, Me = 5,0, [5,0; 5,0], $p = 0,44$. А вот анализ длительности менструального цикла (МЦ) выявил статистически значимую разницу ($p = 0,001$) между группами: если в 1-й группе длительность МЦ была 28,0 (0,3) дней, при Me = 28,0 [28,0; 28,0], то во 2-й группе соответственно 29,2 (2,4) дня, Me = 28,0 [28,0; 30,0].

Рассчитан был индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / (\text{рост в м})^2$. При этом вес учитывали тот, который был у пациентки до наступления беременности. В 1-й группе ИМТ составил 22,2 (3,9) кг/м², при Me = 22,0 [19,0; 24,0] и во 2-й группе — 22,4 (4,2) кг/м², Me = 21,5 [20,0; 25,0], при $p = 0,8$ между 1-й и 2-й группами.

Нами было изучено число беременностей в обеих группах, предшествующих настоящей, а также при помощи таблиц сопряженности частота артифициальных абортов и оперативных родоразрешений в анамнезе (табл. 1), что слу-

жит характеристикой преморбидного фона у обследованных лиц.

Анализ числа беременностей показал: в 1-й группе в 1,7 раза реже, чем во 2-й, наблюдались первобеременные пациентки и в 1,5 раза чаще повторобеременные. А вот три беременности в 1,2 раза чаще были во 2-й группе, чем в 1-й группе, четыре — в 1,6 раза чаще в 1-й группе. Артифициальные аборт в 2,1 раза чаще были в анамнезе у беременных 1-й группы: (у 33,33% в 1-й группе против 15,79% во 2-й). Частота оперативных родов (кесарево сечение) в обеих группах была одинаковой: 10,88% в 1-й группе и 10,53% — во 2-й.

Частота имеющейся в анамнезе экстрагениальной патологии в обеих группах была сопоставима. На одну пациентку приходилось в 1-й группе 0,8 диагноза из числа имеющейся соматической патологии, а во 2-й — 0,98 диагноза на одну пациентку. На первом месте среди экстрагениальной патологии в обеих группах была анемия: в 1-й группе у 29,9% и во 2-й — у 29,8%. Необходимо отметить, что частота анемии на протяжении последних двух лет среди беременных в Краснодарском крае увеличилась на 3,48% (с 18 355 до 18 994 беременных), увеличилось количество детей с анемиями в возрасте 0–14 лет на 3,7% (с 10 054 до 10 427 детей), занимая при этом первое место среди экстрагениальной патологии по краю³. Относительно частоты гинекологической патологии в обеих группах также не выявлено особых отличий: 0,5 гинекологического диагноза на одну пациентку приходилось в 1-й группе и 0,4 диагноза во 2-й. Показатели уровня ИМТ в обеих группах были сравнимы и составили: в 1-й группе 22,29 (3,9) кг/м², Me = 22,0 [19,0; 24,0] и во 2-й группе — 22,46 (4,2) кг/м², Me = 21,5 [20,0; 25,0] при $p = 0,8$.

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Краевой ОМО по акушерству и гинекологии. Available: <https://docs.miacskuban.ru/index.php?c=access&a=login>

Проведенное при помощи таблиц сопряженности исследование наличия условно-патогенной флоры (УПФ) показало, что есть беременные с ее отсутствием, что положительно, но у них при этом отсутствует и нормальная флора (лактобактерии), которая могла бы закрыть имеющуюся свободную нишу. Мы рассматривали отсутствие УПФ как нестабильный вариант. Характеристика роста УПФ в группах представлена в таблице 2.

При проведении масс-спектрометрического исследования в 1-й группе в динамике произошло увеличение числа беременных с отсутствием УПФ: с 31,29% в сроке 11–14 недель до 43,53% в сроке 36–41 неделя, без достоверной разницы. При этом во 2-й группе за этот же период произошло снижение числа случаев выявления УПФ с 53,51 до 35,09%. Мы посчитали обоснованным сопоставить эти показатели с уровнем лактобактерий, которые были

определены в группах в эти же сроки (табл. 3). Как видно из таблицы 3, исходно наиболее распространенными являются и в 1-й, и во 2-й группах *L. jensenii*, являясь, по данным литературы, доминирующими среди американских женщин, а среди шведок (европейская популяция) встречаются у 17%. Известно, что они коррелируют с уменьшением частоты бактериального вагиноза (БВ). В 1-й группе *L. jensenii* были выделены исходно у 9,52% и во 2-й группе — у 14,91%. На протяжении беременности на фоне использования лактобактерий в 1-й группе произошло повышение их уровня до 14,96%, а во 2-й группе (без назначения лактобактерий), наоборот, снижение до 3,51%. Оказалось, что увеличение на 8 человек числа беременных с *L. jensenii* в 1-й группе коррелировало с их выявлением у беременных с установленным отсутствием роста УПФ. Поэтому увеличение числа беременных с отсутствием УПФ в 1-й группе произошло в абсолютных цифрах не у 18, а у 10-ти

Таблица 2. Показатели роста УПФ в группах
Table 2. Opportunistic pathogen growth in cohorts

Сроки проведения анализа Рост УПФ	I (11–14 недель), абс./%	II (18–21 неделя), абс./%	III (30–34 недели), абс./%	IV (36–41 неделя), абс./%
1-я группа, n = 147				
Нет роста	46/31,29	42/30,61	42/30,61	64/43,53
Есть рост	85/57,82	60/40,82	60/40,82	67/45,58
Обильный	46/31,29	46/31,29	35/23,80	24/16,33
Умеренный	35/23,80	7/4,76	21/14,28	35/23,80
Скудный	0	4/2,72	4/2,72	7/4,76
2-я группа, n = 114				
Нет роста	61/53,51	30/26,32	27/23,68	40/35,09
Есть рост	52/45,61	39/34,21	39/34,21	30/26,32
Обильный	35/30,7	22/19,29	18/15,78	9/7,89
Умеренный	39/34,21	39/34,21	39/34,21	39/34,21
Скудный	4/3,51	0	4/3,51	4/3,51

Таблица 3. Выделение лактобактерий в группах в зависимости от срока беременности
Table 3. Lactobacterial profile in cohorts by gestation term

Вид лактобактерий	I (11–14 нед), абс./%	II (18–21 нед), абс./%	III (30–34 нед), абс./%	IV (36–41 нед), абс./%
1-я группа				
<i>L. jensenii</i>	14/9,52	11/7,48	14/9,52	22/14,96
<i>L. gasseri</i>	11/7,48	4/2,72	8/5,44	16/10,88
<i>L. crispatus</i>	0	22/14,96	22/14,96	22/14,96
<i>L. fermentum</i>	4/2,72	4/2,72	4/2,72	4/2,72
<i>L. rhamnosus</i>	0	4/2,72	0	8/5,44
2-я группа				
<i>L. jensenii</i>	17/14,91	8/7,02	8/7,02	4/3,51
<i>L. gasseri</i>	13/11,40	4/3,51	0	4/3,51
<i>L. crispatus</i>	8/7,02	17/14,91	43/37,72	35/30,7
<i>L. fermentum</i>	0	0	0	0
<i>L. rhamnosus</i>	0	0	0	0

беременных. Следовательно, отсутствовал рост УПФ и лактобактерий у 38,1% беременных 1-й группы.

L. crispatus препятствует размножению УПФ. С увеличением числа беременных с *L. crispatus* в 1-й группе от 0 до 14,96%, рост УПФ уменьшился с 57,82 до 45,58%, а обильный рост за этот же период снизился с 31,29 до 16,33% (практически в два раза — в 1,9 раза). Во 2-й группе с увеличением *L. crispatus* с 7,02 до 30,7% произошло снижение роста УПФ с 45,61 до 26,32%, при этом обильный рост снизился с 30,7 до 7,89% (в 3,9 раза) [8, 15–18]

при исходно лучших показателях pH во 2-й группе (менее 4,5). По всей видимости, именно *L. crispatus* препятствует размножению УПФ у беременных.

В этой связи интересным является влияние количества УПФ и лактобактерий на pH и длину шейки матки. В 1-й группе в течение беременности (от 10–14 до 36–41 недели беременности) произошло статистически значимое снижение показателей pH ($p = 0,000$), что изображено на рисунке 2: с 4,926 (0,254) в 11–14 недель беременности pH снизилось до 4,555 (0,309) в 36–41 неделю.

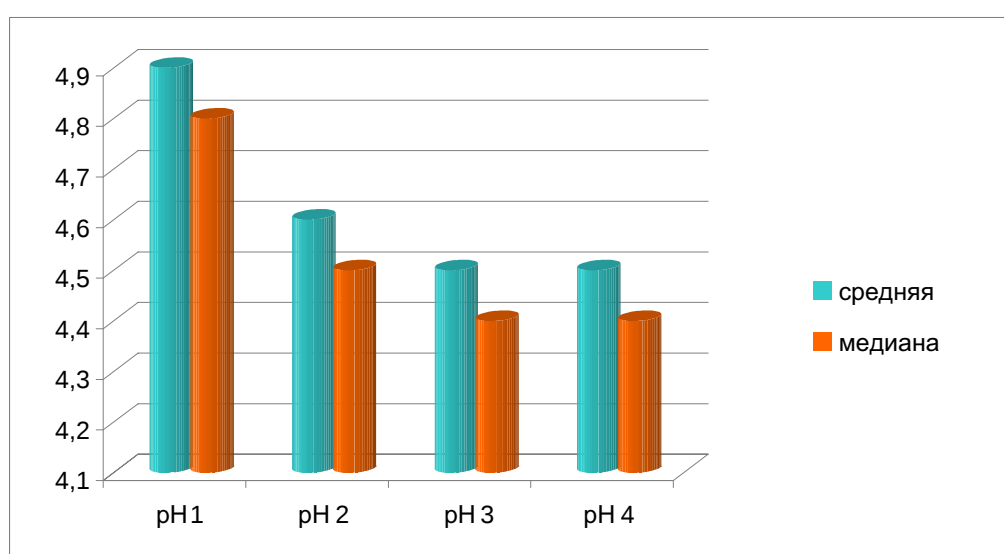


Рис. 2. Изменение уровня pH в 1-й группе на фоне использования лактобактерий.

Fig. 2. pH dynamics in cohort 1 in lactobacterial treatment.

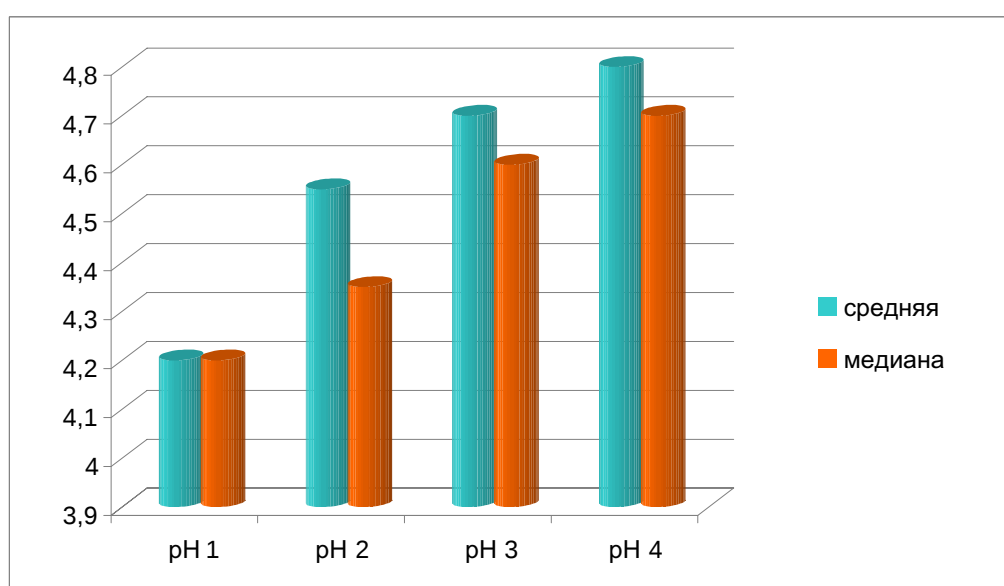


Рис. 3. Уровень pH во 2-й группе в течение беременности.

Fig. 3. pH dynamics in cohort 2 in gestation.

А вот во 2-й группе, наоборот, как отмечено на рисунке 3, pH повысился с 4,288 (0,197) до 4,642 (0,172), $p = 0,000$.

Сопоставив данные pH-метрии с уровнем УПФ и лактобактерий, мы видим, что уменьшение роста УПФ в 1-й группе в течение беременности на фоне использования лактобактерий способствует достоверному снижению pH. Несмотря на снижение обильного роста УПФ во 2-й группе, происходит статистически достоверное повышение pH при отсутствии использования лактобактерий.

Вполне вероятно, что это связано с увеличением в 1-й группе на фоне использования лактобактерий числа беременных с *L. jensenii* с 9,52 до 14,96% (в 1,6 раза), что коррелирует с уменьшением частоты БВ. А во 2-й группе (без использования препарата лактобактерий), наоборот, произошло уменьшение количества *L. jensenii* с 14,91 до 3,51% (в 4,2 раза). По всей видимости, на изменение уровня *L. crispatus* используемые лактобактерии воздействия не оказывают. А выявленная связь препарата с увеличением *L. jensenii* может быть исполь-

зована с целью профилактики бактериального вагиноза и/или его лечения при исходном pH выше 4,5.

Изменение длины шейки матки в течение беременности представлено в таблице 4.

В обеих группах на протяжении беременности происходит плавное уменьшение длины шейки матки. Наши данные согласуются с выводами Г. А. Пенжоян и соавт., опубликованными в 2019 г. [19], о роли инфекции в изменении длины шейки матки. Статистически значимых отличий между группами по критерию Манна — Уитни не выявлено: все уровни значимости p в последнем столбце таблицы $>0,05$. По критериям знаков и Вилкоксона уменьшение длины шейки матки в группах от I исследования до IV статистически значимо ($p < 0,05$) как в 1-й группе, так и в группе 2 (рис. 4).

Таким образом, определение pH влагалищного отделяемого в течение беременности на фоне терапии препаратами лактобактерий или без их использования может характеризовать изменения влагалищного биотопа.

Таблица 4. Длина шейки матки в группах (мм)

Table 4. Cervical length in cohorts, mm

Декретированные сроки, недели	1-я группа, $n = 147$, $M (m)$, $Me [25; 75\%]$	2-я группа, $n = 114$, $M (m)$, $Me [25; 75\%]$	$p =$
I (11–14)	40,14 (3,21) 40,0 [39,0; 42,0]	39,27 (2,46) 39,0 [38,0; 41,0]	0,23
II (18–21)	38,10 (4,29) 39,0 [36,0; 40,0]	37,84 (2,44) 39,0 [36,0; 40,0]	0,70
III (30–34)	36,24 (5,39) 37,0 [36,0; 39,0]	35,77 (4,967) 37,0 [34,0; 38,0]	0,60
IV (36–41)	34,00 (5,49) 34,5 [31,0; 37,0]	34,19 (4,59) 35,0 [33,0; 37,0]	0,80
$p^{11-14 \text{ нед. и } 36-41 \text{ нед.}} =$	0,000	0,000	

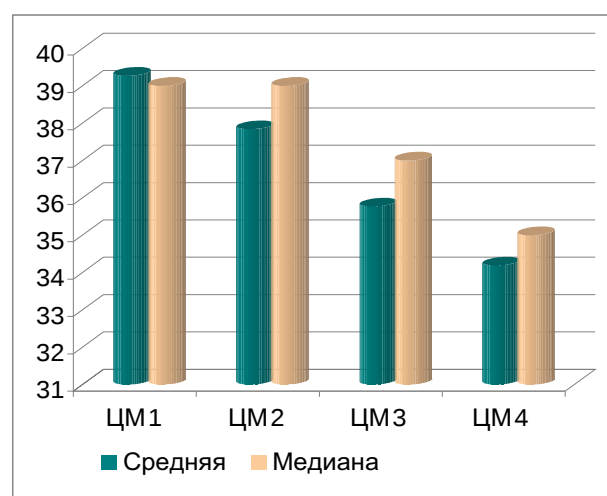
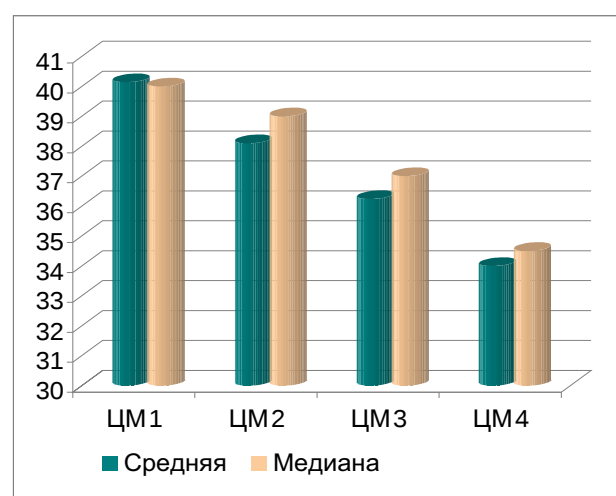


Рис. 4. Изменение длины шейки матки в группах на протяжении беременности.

Fig. 4. Cervical length dynamics in cohorts during gestation.

Таблица 5. Осложнения беременности и родов в группах исследования
Table 5. Complications of gestation and labour in cohorts

Показатель	1-я группа, n = 147		2-я группа, n = 114	
	абс.	%	абс.	%
Угроза:	2	1,4	12	10,5
I триместр	1	0,7	4	3,5
II триместр	1	0,7	7	6,1
III триместр	0	0	1	0,9
Угроза + баквагиноз:	1	0,7	4	3,5
I триместр	1	0,7	2	1,8
II триместр	0	0	2	1,8
III триместр	0	0	0	0
Баквагиноз:			19	16,7
I триместр	0	0	6	5,3
II триместр			12	10,5
III триместр			1	0,9
АРД	49	33,3	66	57,9
ПРПО	45	30,6	62	54,4

Нами проанализировано течение беременности у пациенток клинических групп. В обеих группах была угроза прерывания беременности (диагноз ставился в соответствии с клиникой, описанной в клинических рекомендациях «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения»⁴, 2016, и «Преждевременные роды»⁵, 2016). У части беременных диагностирован бактериальный вагиноз (на основании клинических симптомов и лабораторных признаков в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин⁶, 2019). Также было выявлено сочетание бактериального вагиноза и угрозы прерывания беременности (табл. 5). Однако необходимо отметить, что все осложнения в течении беременности прямо зависели от количества лактобактерий, рост которых отличался объемом, был обильным, умеренным или скудным. При обильном росте лактобактерий осложнений беременности в обеих группах не выявлено. В 1-й группе у 1,4% беременных угроза прерывания в I–II триместрах была выявлена при скудном росте лактобактерий, как и у 0,7% беременных при сочетании угрозы прерывания беременности и бактериального вагиноза. Во 2-й группе угроза прерывания беременности составила 10,5% при ее частоте в I триместре 3,5%; во II — 6,1% и в III триместре — 0,9%. Пациентки с истмико-цервикальной недостаточностью в исследовании не участвовали.

Мы получили следующие данные по течению родов: уровень аномалий родовой деятельности (АРД) в 1-й группе был 33,3%, во 2-й группе — 57,9% (выше в 1,7 раза). Чаще в 1-й группе среди АРД была выявлена слабость родовой деятельности, причем у большинства беременных она сочеталась с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), аналогичная тенденция просматривалась и во 2-й группе. ПРПО также чаще был во 2-й группе (в 1,8 раза). Защита от инфекций как причины ПРПО представлена как анатомическими образованиями, так и нормальной микрофлорой влагалища [7, 8] и состоит из подавляющего доминирования *L. crispatus* и *L. iners*. Скорее всего, это связано с более высоким уровнем инфекционного поражения микробиоты и низким уровнем именно этих лактобактерий. А частота ПРПО в обеих группах говорит о воздействии других механизмов, каких именно — это еще предстоит выяснить.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о полученном клинически значимом эффекте использования лиофилизированной культуры лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных лактобактерий у беременных с исходным pH влагалищного отделяемого выше 4,5. Изучение влияния лактобактерий на течение беременности исследуется относительно недавно, как и использование штаммов лактобактерий для поддержания нормального состояния влагалищной микро-

⁴ Клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» (письмо Министерства здравоохранения РФ от 07.06.2016 г. № 15–4/10/2–3482). М.: 2016.

⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Преждевременные роды». Available: <http://www.chelsma.ru/files/misc/prezhdevremennyyerody.pdf>

⁶ Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд. М.: 2019. 56с. ISBN-978-5-89084-052-3

биоты. Имеющие место вагинальные изменения, происходящие на фоне введения препаратов лактобактерий, при изначально менее благоприятном преморбидном фоне в 1-й клинической группе: повышенный инфекционный индекс, а также более высокое число перенесенных искусственных абортов в анамнезе (в 1-й группе 33,33%, во 2-й группе 15,79%), мы предлагаем определять как «вагинальное гестационное здоровье», которое прямо влияет и на течение послеродового периода. Предлагаемый нами термин «вагинальное гестационное здоровье» может быть использован для характеристики биоценоза влагалища у беременных. Состояние микробиоты не зависит от числа предшествующих беременностей, а вот имеющиеся в анамнезе искусственные аборты, возможно, способствуют не только развитию хронического эндометрита, что неоднократно отмечалось в научной литературе [20, 21], но и изменению микробиоты влагалища.

Мы видим, что вагинальная микробиота изменяется во время беременности. Многие так называемые «стерильные» ниши, особенно это касается женских родовых путей, функционируют как активные экологические пространства с низкой биомассой, которая содержит уникальную, соответствующую общепринятым представлениям о женской микрофлоре флору. Наиболее интересным является выявленная связь между состоянием влагалищной микробиоты и материнскими нарушениями в родах. Эти механизмы предстоит еще изучить.

Знания микробиоты влагалища беременных и ее изменений в течение всей гестации необходимы для диагностики и оценки риска развития моделей неблагоприятных экосистем, их динамики, видовой структуры и функции бактериальных сообществ, совместно составляющих микробиом. Хотелось бы отметить, что у здоровых беременных присутствует большее количество видов лактобацилл. Важным во время беременности является поддержание pH во влагалище. Однако хотелось бы сказать, что факторы, которые сегодня рассматриваются как влияющие на микробиоту влагалища и контролирующие ее, еще недостаточно изучены. Чтобы лучше понять экосистему влагалища беременной женщины, исследования должны быть продолжены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование дает возможность заключить, что состояние

микробиоты влагалища влияет на течение беременности, родов и послеродового периода. При этом уникальная флора родовых путей работает как активное экологическое пространство. Использование у беременных на протяжении всего срока гестации лиофилизированной культуры лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных лактобактерий позволило при исходно высоком уровне pH влагалищного отделяемого в 1-й группе по сравнению со 2-й группой снизить в 1,7 раза частоту аномалий родовой деятельности, в 1,8 раза — преждевременный разрыв плодных оболочек. Это определяется в том числе и влиянием лактобактерий на длину цервикального канала и pH влагалищного отделяемого. Сравнение состояния биотопов влагалища беременных в течение всего срока гестации при использовании локального препарата лактобактерий и без его применения доказало, что лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* защищает от инфекций и ведет к подавляющему доминированию *L. crispatus* и *L. iners*, что соответствует нормоценозу.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие. Проведенное исследование одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 57 от 29.11.2017 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

All persons in the survey provided a free written informed consent. The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Protocol No. 57 of 29 November, 2017.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pines A. Microbiotica in women. *Climacteric*. 2015; 18(5): 666–668. DOI: 10.3109/13697137.2015.1017337
2. Conlon M.A., Bird A.R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014; 7(1): 17–44. DOI: 10.3390/nu7010017
3. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2017; (10): 12–18. DOI: 10.18565/aig.2017.10.12–18
4. Смирнова Е.И. Угроза прерывания беременности и бактериальный вагиноз: есть ли связь? *Вестник Новых Медицинских Технологий. Электронное издание*. 2017; 1: 2–7. DOI: 10.12737/25076
5. Топильская Н.И., Савичева А.М., Шипицына Е.В. Применение препарата Лактожиналь для коррекции нарушения микробиоценоза влагалища у беременной с наложенным швом на шейку матки: клинический случай и обзор литературы. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(6): 89–95. DOI: 10.17816/JOWD65689–95
6. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(4): 6–14. DOI: 10.17816/JOWD6546–14
7. Walther-António M.R., Jeraldo P., Berg Miller M.E., Yeoman C.J., Nelson K.E., Wilson B.A., et al. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLoS One*. 2014; 9(6): e98514. DOI: 10.1371/journal.pone.0098514
8. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E., Horne A.W. The role of infection in miscarriage. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22(1): 116–133. DOI: 10.1093/humupd/dmv041
9. Petrova M.I., Lievens E., Malik S., Imholz N., Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front. Physiol*. 2015; 6: 81. DOI: 10.3389/fphys.2015.00081
10. Romero R., Miranda J., Chaemsathong P., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Dong Z., et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm premature rupture of membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2015; 28(12): 1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463
11. Niu X.X., Li T., Zhang X., Wang S.X., Liu Z.H. Lactobacillus crispatus Modulates Vaginal Epithelial Cell Innate Response to Candida albicans. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2017; 130(3): 273–279. DOI: 10.4103/0366-6999.198927
12. Башмакова Н.В., Волкова Н.Ю., Гнатко Е.П., Данькова И.В., Доброхотова Ю.Э., Карахалис Л.Ю. и др. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОЛАКТ). *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 136–142. DOI: 10.18565/aig.2017.6.136–42
13. Ходжаева З.С., Дембовская С.В., Доброхотова Ю.Э., Сичинава Л.Г., Юзько А.М., Мальцева Л.И. и др. Медикаментозная профилактика преждевременных родов (результаты международного многоцентрового открытого исследования МИСТЕРИ). *Акушерство и гинекология*. 2016; 8: 37–43. DOI: 10.18565/aig.2016.8.37–43
14. Berghella V., Palacio M., Ness A., Alfirevic Z., Nicolaides K.H., Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2017; 49(3): 322–329. DOI: 10.1002/uog.17388
15. Будилова О.В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(4): 34–43. DOI: 10.17816/JOWD65434–43
16. Jaspers V., van de Wijgert J., Cools P., Verhelst R., Verstraeten H., Delany-Moretlwe S., et al. Vaginal Biomarkers Study Group. The significance of Lactobacillus crispatus and L. vaginalis for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect. Dis*. 2015; 15: 115. DOI: 10.1186/s12879-015-0825-z
17. Breshears L.M., Edwards V.L., Ravel J., Peterson M.L. Lactobacillus crispatus inhibits growth of Gardnerella vaginalis and Neisseria gonorrhoeae on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiol*. 2015; 15: 276. DOI: 10.1186/s12866-015-0608-0
18. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р. Масс-спектрометрия — новое слово в клинической микробиологии. *Клиническая Лабораторная диагностика*. 2016; 61(12): 842–848. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-12-842-848
19. Пенжоян Г.А., Макухина Т.Б., Кривоносова Н.В., Мингалёва Н.В., Сикальчук О.И., Пенжоян М.А., Макухина В.В. Ультразвуковые критерии преждевременных родов на фоне внутриутробного инфицирования плода. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019; 2(24): 42–50. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12005
20. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 69–74. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74
21. Суханов А.А., Карахалис Л.Ю., Кукарская И.И., Баранов И.И. Многокомпонентная терапия больных с воспалительными заболеваниями органов таза. *Акушерство и гинекология*. 2018; 12: 125–131. DOI: 10.18565/aig.2018.12.125–130

REFERENCES

1. Pines A. Microbiota in women. *Climacteric*. 2015; 18(5): 666–668. DOI: 10.3109/13697137.2015.1017337
2. Conlon M.A., Bird A.R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014; 7(1): 17–44. DOI: 10.3390/nu7010017
3. Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N., Shevlyukova T.P. Role of systemic inflammation in the development of pregnancy complications in obese women. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2017; (10): 12–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2017.10.12-18
4. Smirnova E.I. Threat of abortion and bacterial vaginosis: is there a connection? *Journal of New Medical Technologies. eEdition*. 2017; 1: 2–7 (In Russ., English abstract). DOI: 10.12737/25076
5. Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Shipitsyna E.V. Lactogin for correction of abnormal vaginal microbiocenosis in pregnant woman with cervical cerclage: clinical case and literature review. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016; 65(6): 89–95 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD65689-95
6. Aylamazyan E.K., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016; 65(4): 6–14 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD6546-14
7. Walther-Antônio M.R., Jeraldo P., Berg Miller M.E., Yeoman C.J., Nelson K.E., Wilson B.A., White B.A., Chia N., Creedon D.J. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLoS One*. 2014; 9(6): e98514. DOI: 10.1371/journal.pone.0098514
8. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E., Horne A.W. The role of infection in miscarriage. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22(1): 116–133. DOI: 10.1093/humupd/dmv041
9. Petrova M.I., Lievens E., Malik S., Imholz N., Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front. Physiol.* 2015; 6: 81. DOI: 10.3389/fphys.2015.00081
10. Romero R., Miranda J., Chaemsaitong P., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Dong Z., et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28(12): 1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463
11. Niu X.X., Li T., Zhang X., Wang S.X., Liu Z.H. Lactobacillus crispatus Modulates Vaginal Epithelial Cell Innate Response to Candida albicans. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2017; 130(3): 273–279. DOI: 10.4103/0366-6999.198927
12. Bashmakova N.V., Volkova N.Yu., Gnatko E.P., Dan'kova I.V., Dobrokhotova Yu.E., et al. Probiotics for prophylaxis of vulvovaginal candidiasis relapses (results of the international multicenter open-label REVOLACT study). *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2017; 6:136–142 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2017.6.136-42
13. Khodzhaeva Z.S., Dembovskaya S.V., Dobrokhotova Yu.E., Sichinava L.G., Yuzko A.M., Maltseva L.I., et al. Drug therapy for preterm birth: Results of the international multicenter open-label Mystery study. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2016; 8: 37–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2016.8.37-43
14. Berghella V., Palacio M., Ness A., Alfirevic Z., Nicolaides K.H., Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 49(3): 322–329. DOI: 10.1002/uog.17388
15. Budilovskaya O.V. Current views on vaginal lactobacilli in women of reproductive age. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016; 65(4):34–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD65434-43
16. Jespers V., van de Wijgert J., Cools P., Verhelst R., Verstraelen H., Delany-Moretlwe S., et al. Vaginal Biomarkers Study Group. The significance of Lactobacillus crispatus and L. vaginalis for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 115. DOI: 10.1186/s12879-015-0825-z
17. Breshears L.M., Edwards V.L., Ravel J., Peterson M.L. Lactobacillus crispatus inhibits growth of Gardnerella vaginalis and Neisseria gonorrhoeae on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiol.* 2015; 15: 276. DOI: 10.1186/s12866-015-0608-0
18. Pripitnevich V.M., Melkumyan A.R. The mass-spectrometry as a new word in clinical microbiology. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2016; 61 (12): 842–848 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-12-842-848
19. Penzhoyan G.A., Makukhina T.B., Krivonosova N.V., Mingaleva N.V., Sykalchuk O.I., Penzhoyan M.A., Makukhina V.V. Ultrasound criteria of preterm labor following fetal infection. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7 (2): 42–50 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12005
20. Radzinsky V.E., Petrov Yu.A., Polina M.L. Chronic endometritis: current aspects. *Kubanskiy Nauchnyy Medicinskiy Vestnik*. 2017; (5): 69–74 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74
21. Sukhanov A.A., Karakhalis L.Yu., Kukarskaya I.I., Baranov I.I. Multicomponent therapy in patients with pelvic inflammatory diseases. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018; 12: 125–131 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2018.12.125-130

ВКЛАД АВТОРОВ

Карахалис Л.Ю.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка дизайна и методологии.

Иванцов Н.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Разработка методологии — разработка дизайна и методологии.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Karakhalis L.Yu.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Ivantsiv N.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Methodology development — methodology development and design.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Карахалис Людмила Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>

Иванцев Наира Саркисовна* — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0003-4381-5958>

Контактная информация: e-mail: nari_80@mail.ru; тел.: +7 (918) 437-17-80;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Lyudmila Yu. Karakhalis — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>

Naira S. Ivantsiv* — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4381-5958>

Contact information: e-mail: nari_80@mail.ru; tel.: +7 (918) 437-17-80;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author