

Особенности вагинальной микробиоты у женщин с ремиттирующим рассеянным склерозом

Е.И. Лузанова^{1✉}, estrochikova@yandex.ru, М.И. Карпова¹, О.С. Абрамовских¹, В.Ф. Долгушина¹, Е.А. Четвернина¹, С.В. Куприянов^{1,2}

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Национальный исследовательский Томский государственный университет; 634050, Россия, Томск, проспект Ленина, д. 36

Резюме

Введение. Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание центральной нервной системы с преимущественным поражением женщин репродуктивного возраста. Известно, что при РС наблюдается высокая частота инфекций мочевыводящих путей, однако сведения о микробиологическом благополучии генитального тракта у женщин с РС крайне ограничены.

Цель. Изучить качественный и количественный состав вагинальной микрофлоры у пациенток с РС.

Материалы и методы. У 19 пациенток с ремиттирующим РС основной группы и 19 условно здоровых женщин группы сравнения определен качественный и количественный состав микрофлоры в вагинальном секрете методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (использован набор реагентов для исследования биоценоза урогенитального тракта у женщин, Фемофлор 16, ДНК-Технология, Москва), выполнен гинекологический мазок из влагалища. Проведена оценка неврологического статуса с использованием шкалы EDSS и «Опросника по функциям тазовых органов». Определялись частотные показатели, среднее, разброс; при сравнении использовался критерий χ^2 .

Результаты. У большинства женщин с РС зарегистрировано состояние нормоценоза (14 человек, 73,7%), бактерии рода *Lactobacillus* обнаружены у 16 человек (84,2%), у 7 человек (37,4%) выявлено повышенное количество факультативных анаэробов, достоверных различий с группой сравнения не выявлено. При проведении бактериоскопического исследования соскоба слизистой влагалища признаков воспаления не найдено в обеих группах. У женщин с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей отмечена высокая частота вагинальных инфекций в анамнезе (16 человек, 84,2%).

Выводы. Впервые представлены данные о состоянии микробиоценоза влагалища женщин с РС. Полученные результаты демонстрируют сохранение нормоценоза с тенденцией смещения равновесия в сторону дисбиотических процессов влагалища.

Ключевые слова: рассеянный склероз, микробиота влагалища, бактериальный вагиноз, вагинит, окрелизумаб, кладрибин, интерферон-бета

Благодарности: работа выполнена в рамках проекта РНФ № 23-25-10076.

Для цитирования: Лузанова ЕИ, Карпова МИ, Абрамовских ОС, Долгушина ВФ, Четвернина ЕА, Куприянов СВ. Особенности вагинальной микробиоты у женщин с ремиттирующим рассеянным склерозом. *Медицинский совет.* 2024;18(17):58–65. <https://doi.org/10.21518/ms2024-451>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the vaginal microbiota in women with relapsing-remitting multiple sclerosis

Ekaterina I. Luzanova^{1✉}, estrochikova@yandex.ru, Maria I. Karpova¹, Olga S. Abramovskikh¹, Valentina F. Dolgushina¹, Elena A. Chetvernina¹, Semen V. Kupriyanov^{1,2}

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² National Research Tomsk State University; 36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Introduction. Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system predominantly affecting women of reproductive age. It is known that there is a high incidence of low urinary tract infections in MS. However, information about microbiology of the genital tract in women with MS is extremely limited.

Aim. To study the qualitative and quantitative composition of the vaginal microflora in patients with MS.

Materials and methods. 19 patients with relapsing-remitting MS of the main group and 19 healthy women of the control group, the qualitative and quantitative composition of the microflora in the vaginal secretion was determined using the polymerase chain reaction method in real time (a set of reagents was used to study the biocenosis of the urogenital tract in women, Femoflor 16, DNA-Technology, Moscow), a gynecological smear from the vagina was performed. The neurological status was assessed using the EDSS scale and The questionnaire on pelvic organ function. The following statistical indicators were determined: frequency, spread, average and χ^2 test.

Results. A status of normocenosis was observed in the majority of women with MS (14 subjects, 73.7%), *Lactobacillus* bacteria were found in 16 subjects (84.2%), and an increased number of facultative anaerobes was identified in 7 subjects (37.4%), there

were no significant differences with the comparator group. Bacteriological examination findings from vaginal smears did not show any signs of inflammation in either group. A high incidence of vaginal infections in anamnesis was reported in women with neurogenic lower urinary tract dysfunction (16 subjects, 84.2%).

Conclusion. Data on the state of the vaginal biocenosis of women with MS has been presented for the first time. It was found the preservation of normocenosis with a tendency to shift the balance towards dysbiotic processes in the vagina.

Keywords: multiple sclerosis, vaginal microbiota, bacterial vaginosis, vaginitis, ocrelizumab, cladribine, interferon-beta

Acknowledgements: The work was performed as part of Russian Science Foundation Project No. 23-25-10076.

For citation: Luzanova EI, Karpova MI, Abramovskikh OS, Dolgushina VF, Chetvernina EA, Kupriyanov SV. Features of the vaginal microbiota in women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(17):58–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-451>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее головной и спинной мозг, а также зрительные нервы. РС страдают преимущественно молодые женщины: пик дебюта приходится на 20–45 лет и совпадает с периодом репродуктивной активности [1, 2]. Несмотря на то что примерно каждая третья женщина с РС рождает ребенка после начала заболевания [3], было замечено, что наличие диагноза «рассеянный склероз» оказывает влияние на репродуктивный выбор. Это приводит к снижению рождаемости в когорте пациентов с РС [4–6], а первые роды случаются в более старшем возрасте по сравнению с населением в целом. В настоящее время РС не является противопоказанием для зачатия и вынашивания ребенка [7]. Однако различные аспекты заболевания могут влиять на фертильность женщин с РС: неврологический дефицит, сексуальная дисфункция, активность РС, эндокринные изменения, аутоиммунный дисбаланс, терапия препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС) [8, 9]. С другой стороны, гинекологическая патология, особенно инфекционно-воспалительные процессы, также может оказывать неблагоприятное влияние как на возможность наступления беременности, так и на ее исходы. Несомненный интерес представляет распространенность дисбиотических состояний и воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта у женщин с РС, при котором имеются нарушения иммунного статуса [10]. Дисбиотический процесс широко представлен в женской популяции, от 7 до 68%, и ассоциирован с риском инфекционных заболеваний урогенитальной сферы, формированием бесплодия и акушерских осложнений [11]. Изучению состояния микробиоценоза влагалища и его влиянию на фертильность, течение беременности и исходы для плода посвящено большое количество исследований [12]. Однако на данный момент сведения о составе микрофлоры влагалища при неврологических заболеваниях, имеющих в клинической картине сексуальные и уродинамические расстройства, отсутствуют. Одним из клинических проявлений РС является нейрогенная тазовая дисфункция. Известно, что люди с РС имеют более высокий риск инфекций, чем население в целом [13]. В исследованиях последних лет было показано,

что женщины с РС подвергаются большему риску развития инфекционных заболеваний мочевыводящих путей и вагинитов, в сравнении со здоровыми [14, 15]. **Целью** данного исследования было описать особенности качественного и количественного состава микробиоценоза влагалища у женщин с ремиттирующим РС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-лабораторное обследование 2 групп женщин. Основная группа включала 19 пациенток с достоверным диагнозом РС, согласно критериям МакДональда 2010, 2017 гг., группа сравнения представлена 19 условно здоровыми женщинами репродуктивного возраста без неврологической патологии, без нарушения функции тазовых органов и эпизодов урогенитальных инфекций в анамнезе. Критериями включения для основной группы были: возраст 18–45 лет, ремиттирующий тип течения РС, отсутствие беременности, терапии глюкокортикостероидами и антибактериальными препаратами на момент включения в исследование или за месяц до забора анализов, отсутствие заболеваний, передающихся половым путем. Все женщины дали добровольное информированное согласие (заседание Этического комитета ФГБОУ ВО «ЮУГМУ Минздрава» от 15.09.2023 № 8). Неврологический статус с оценкой уровня инвалидизации оценивался с применением Расширенной шкалы инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Для оценки работы мочевого пузыря, кишечника и сексуальной сферы все женщины заполняли «Опросник по функциям тазовых органов» (Questionnaire on pelvic organ function) [16]. Изучение состава микрофлоры влагалища проводилось тест-системой отечественного производства (Фемофлор 16, ДНК-Технология, г. Москва) мультиплексной количественной полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). В вагинальном секрете производили количественную оценку бактериальной обсемененности (общую бактериальную массу (ОБМ)) и определяли абсолютное количество представителей нормальной и условно-патогенной микрофлоры в геном-эквивалентах (гэ/образец), значения которых пропорциональны микробной обсемененности урогенитального биотопа: *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella*

bivia / Porphyromonas, Eubacterium, Sneathia / Leptotrichia / Fusobacterium, Megasphaera / Veillonella / Dialister, Lachnobacterium / Clostridium, Corynebacterium / Mobiluncus, Peptostreptococcus, Atopobium vaginae, а также оценивали абсолютное количество микроорганизмов *Mycoplasma hominis, Ureaplasma* и *Candida* [11]. Все пациентки были осмотрены врачом акушером-гинекологом до и после получения результатов микробиологического исследования вагинального секрета, был выполнен гинекологический мазок из влагалища. Статистическая обработка проводилась при использовании программного обеспечения Windows 10, Excel 2016, IBM SPSS Statistics 26. Достоверность различий между параметрами устанавливалась на основании критерия χ^2 . Описательная статистика представлена в формате $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – стандартное отклонение, разброс; а также включала частотные показатели. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованные женщины имели ремиттирующее клинически стабильное течение заболевания. Средний возраст женщин составил $37,4 \pm 6,2$ (22–45) года. Четыре женщины находились на этапе прегравидарной подготовки. Большинство пациенток получали ПИТРС ($n = 18$, 89,5%): препараты интерферона бета ($n = 9$, 47,5%), окрелизумаб ($n = 5$, 26,3%), кладрибин ($n = 3$, 15,8%). Одна женщина закончила полный 2-летний курс лечения кладрибином за 6 мес. до включения в исследование, 2 пациентки были наивными. Уровень инвалидизации пациентов составлял от 1,0 до 6,0 балла по EDSS, среднее значение равнялось $2,9 \pm 1,6$ балла, 5 (26,3%) пациенток были ограничены в дистанции свободной ходьбы или нуждались в односторонней поддержке (трость).

Обследованные женщины обеих групп имели нормальные показатели микроскопического и цитологического исследований вагинального мазка, признаков воспаления не было. Оценка микробиоты влагалища методом ПЦР-РВ выявила различные виды биоценозов, согласно алгоритму интерпретации теста Фемофлор-16 (табл. 1).

У большинства обследованных женщин обеих групп определен нормоценоз: основная группа – 14 человек,

- Таблица 1. Виды биоценозов влагалища по данным ПЦР-РВ
- Table 1. Types of vaginal biocenoses according to real-time PCR findings

Виды биоценоза	Основная группа, $n = 19$ (абс / %)	Группа сравнения, $n = 19$ (абс / %)
Нормоценоз:	14 / 73,7	16 / 84,2
• абсолютный	12 / 63,2	11 / 57,9
• относительный	1 / 5,3	1 / 5,3
• условный	1 / 5,3	4 / 21,2
Дисбиозы:	5 / 26,3	3 / 15,8
• умеренный анаэробный	3 / 15,8	3 / 15,8
• выраженный анаэробный	2 / 10,5	-

73,7%, группа сравнения – 16 человек, 84,2%, ($p > 0,05$). Следует отметить, что у 2 женщин с РС наблюдалось снижение содержания количества лактобацилл до нижней границы нормы, увеличение представителей облигатных и факультативных анаэробов (до 13%), в частности *Atopobium vaginae* и *Ureaplasma spp.* более 10^4 гз/образец. Таким образом, в обеих группах преобладал нормоценоз, который несколько чаще выявлялся в группе сравнения. Было выделено 3 варианта нормоценоза: абсолютный, относительный и условный, отличающиеся между собой количественным соотношением нормофлоры и условно-патогенных микроорганизмов. Необходимо отметить, что абсолютный нормоценоз также чаще регистрировался в основной группе ($n = 12$, 63,2%).

Дисбиотические процессы наблюдались у 5 пациенток с РС (26,3%) и сопровождались снижением лактобактерий менее 80% от ОБМ либо их исчезновением, а также увеличением количества *Streptococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, появлением дрожжеподобных грибов и микоплазм.

Микробиота влагалища у обследованных женщин с РС в основном представлена лактобактериями и факультативными анаэробами (табл. 2). При исследовании спектра микроорганизмов у всех женщин из основной группы обнаружено преобладание *Lactobacillus spp.* (84,2%), *Streptococcus spp.* и *Eubacterium spp.* (42,1%).

Уровень *Lactobacillus spp.* у женщин с РС представлен диапазоном от $10^{3,9}$ до $10^{8,0}$ гз/мл. Снижение менее 80% от ОБМ *Lactobacillus spp.* выявлено у 2 человек (10,5%) из контрольной группы в количестве $10^{6,2} - 10^{6,3}$ гз/мл, и у 2 пациенток с РС (10,5%), в количестве $10^{4,2} - 10^{5,6}$ гз/мл, у 3 женщин с РС (15,8%) лактобактерии в вагинальном секрете отсутствовали.

Относительно ОБМ среди представителей условно-патогенной флоры обнаружена высокая частота выделения *Streptococcus spp.* (до 33%), *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* (до 50%), *Eubacterium spp.* (до 66%), *Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.* (до 4%), *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.* (до 53%).

Дрожжеподобные грибы *Candida spp.* выявлены у 2 пациенток с РС (10,5%) с выраженным анаэробным дисбиозом в диагностически незначимом количестве $10^{3,1} - 10^{3,3}$ гз/образец. При этом в группе сравнения у 2 женщин также обнаружены грибы *Candida spp.*, но в большем количестве – $10^{4,6} - 10^{5,3}$ гз/образец.

Микоплазмы идентифицированы в 7 случаях (25%), при этом в 5 образцах их количество составило 10^4 гз/образец и выше. В группе сравнения микоплазмы в диагностически значимой концентрации выше 10^4 гз/образец определены у 4 женщин (21,1%).

Из гинекологического анамнеза известно, что 16 (84,2%) женщин основной группы в течение последнего года имели клинические проявления вагинальной инфекции в виде жалоб на дискомфорт в области наружных половых органов (жжение, зуд), изменение характера выделений из влагалища (неприятный запах, цвет), количество

- **Таблица 2.** Результаты исследования вагинальной микрофлоры по данным ПЦР-РВ
- **Table 2.** Results of vaginal microbiota profiling according to real-time PCR findings

Микроорганизмы		Основная группа, n = 19		Группа сравнения, n = 19		Критерий χ^2 p
		n	%	n	%	
Нормофлора	<i>Lactobacillus spp.</i>	16	84,2	19	100	-
Факультативно-анаэробные	сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	6	31,6	6	31,6	-
	<i>Streptococcus spp.</i>	8	42,1	3	15,8	0,737
	<i>Staphylococcus spp.</i>	3	15,8	2	10,5	0,517
Облигатно-анаэробные	<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	6	31,6	5	26,3	0,637
	<i>Eubacterium spp.</i>	8	42,1	7	36,8	0,361
	<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	4	21,1	-	-	-
	<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	5	26,3	1	5,3	0,539
	<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	4	21,1	2	10,5	0,440
	<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	2	10,5	3	15,8	0,517
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3	15,8	1	5,3	0,656
	<i>Atopobium vaginae</i>	3	15,8	3	15,8	0,364
Дрожжеподобные грибы	<i>Candida spp.</i>	2	10,5	2	10,5	0,608
Микоплазмы	<i>Mycoplasma hominis</i>	-	-	-	-	-
	<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	5	26,3	4	21,1	0,946
Патогенные микроорганизмы	<i>Mycoplasma genitalium</i>	-	-	-	-	-

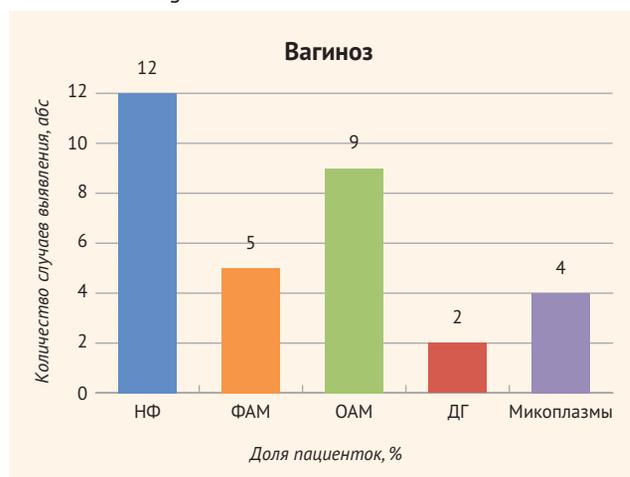
Примечание. n – количество случаев выделения микроорганизма.

таких эпизодов составляло от 1 до 3. Из данных амбулаторной медицинской документации установлено, что лишь 2 женщины с РС обращались за медицинской помощью и получали лечение антибактериальными препаратами по поводу бактериального вагиноза. Диагноз был установлен на основании микроскопического исследования вагинального мазка. Провоцирующими факторами женщины основной группы называли высокодозную терапию метилпреднизолоном, менструацию, переохлаждение, половой контакт, острую респираторную инфекцию. Согласно данным, полученным в нашем исследовании, доминирующей флорой у этих 16 женщин являлись лактобактерии и анаэробы (рисунок). Симптомы вагинальных инфекций в анамнезе чаще присутствовали у женщин с умеренной степенью инвалидизации (средний балл по EDSS равнялся $3,2 \pm 1,6$), сниженной амбулаторностью (индекс колебался в пределах 3–5 баллов), получающих терапию препаратами интерферона (n = 7, 43,8%) и окрелизумаба (n = 5, 31,3%), p > 0,05.

Женщины из группы сравнения не имели жалоб или проявлений вагинальных инфекций в анамнезе и на момент обследования.

- **Рисунок.** Группы микроорганизмов, выявленные у женщин с РС и вагинальными инфекциями в анамнезе по данным ПЦР-РВ

- **Figure.** Microorganism species identified in women with MS and vaginal infections in medical history according to real time PCR findings



Примечание. НФ – нормофлора, ФАМ – факультативно-анаэробные микроорганизмы, ОАМ – облигатно-анаэробные микроорганизмы, ДГ – дрожжеподобные грибы.

Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей диагностирована у 11 женщин (57,9%), преобладали нарушения по смешанному типу в виде сочетания obstructивной и ирритативной симптоматики ($n = 8, 42,1\%$), хроническая задержка мочи выявлена у 3 человек (15,8%). При сопоставлении пациенток с жалобами на нарушение опорожнения мочевого пузыря и наличием клинических проявлений вагинальных инфекций в анамнезе была обнаружена достоверная связь, $p < 0,05$ ($p = 0,027$). При этом у женщин с дисфункцией мочеиспускания преобладал нормоценоз ($n = 9, 81,8\%$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Микробиота человека вносит значительный вклад в функционирование иммунной, нервной, эндокринной систем [17, 18]. В связи с этим изучение микробиоценозов различных областей организма представляет интерес как у здоровых людей, так и при патологии. Недавние исследования существенно изменили взгляд на микробиоту органов женской репродуктивной системы [18]. Был изучен микробиом полости матки и маточных труб, расширены представления о составе и роли микробиоценоза влагалища и цервикального канала в гинекологическом и репродуктивном благополучии женщины [19]. Продолжаются дискуссии об идентичности микробиоты внутренних половых органов и влагалища [19].

Наиболее изученной экосистемой женской репродуктивной системы является влагалище. Несмотря на то что вагинальная микрофлора индивидуальна и представляет собой динамическую систему сосуществования как анаэробных, так и аэробных микроорганизмов, преобладающими видами являются лактобактерии. Род *Lactobacillus* выполняют важнейшую для биотопа протективную функцию в отношении патогенных микроорганизмов. Защитные свойства лактофлоры обусловлены продукцией молочной кислоты и поддержанием кислой среды, выработкой пероксида водорода и бактериоцинов. Уменьшение или полное исчезновение представителей *Lactobacillus spp.* в вагинальной среде неминуемо ведет к развитию дисбиотических изменений [20]. Отклонение от нормоценоза ассоциируется со многими гинекологическими заболеваниями и акушерскими осложнениями. Женщины, страдающие РС, хроническим дизиммунным заболеванием ЦНС, получающие пожизненную терапию иммунотропными препаратами и зачастую имеющие нейрогенную дисфункцию тазовых органов, вероятно, имеют более высокие риски развития вагинальных инфекций. Однако данные о состоянии микробиоценоза влагалища у пациенток с РС практически отсутствуют. Микрофлора влагалища большинства обследованных нами женщин с РС была представлена нормофлорой – *Lactobacillus spp.* Дихотомия между составом микроорганизмов влагалища и клинической картиной может иметь несколько объяснений. Так, на сегодняшний день из вагинального биотопа выделено около 20 видов рода *Lactobacillus*, но не все лактобактерии обладают равнозначным протективным

потенциалом. В зависимости от преобладания того или иного вида лактобактерий, описано как минимум 5 типов вагинальной микробиоты, встречающихся у здоровых женщин репродуктивного возраста. Например, колонизация влагалища преимущественно *Lactobacillus iners* ассоциирована с самой низкой физиологической концентрацией молочной кислоты и повышенной частотой бактериального вагиноза [19, 20]. Кроме того, один из типов нормального биоценоза характеризуется изначально малым количеством бактерий рода *Lactobacillus* и преобладанием полимикробной комбинации из факультативных и облигатных анаэробов (*Gardnerella, Atopobium, Mobiluncus, Prevotella, Clostridiales*) [19]. Среди обследованных пациенток 5 человек имело изменение нормального количества лактобактерий (снижение или полное их отсутствие), у половины женщин обнаружены условно-патогенные облигатные анаэробы. При этом каждая третья женщина с РС имела присутствие большого количества анаэробных микроорганизмов в вагинальном секрете. Таким образом, у женщин с подобным составом биоценоза при определенных условиях можно ожидать развитие клинических проявлений дисбиотических нарушений. Кроме того, оппортунистической инфекцией, распространенной среди людей с РС, является кандидоз. Сообщается, что риск развития каких-либо проявлений кандидоза при РС увеличивается в 2 раза [14, 21]. А.М. Langer-Gould et al. в ретроспективном когортном исследовании обнаружили, что женщины с РС имеют более высокий риск вагинита, вызванного дрожжеподобными грибами по сравнению с общей популяцией [22]. В нашем же наблюдении грибы рода *Candida spp.* у женщин с РС выявлены только в 2 случаях.

Известно, что люди с РС более подвержены риску развития инфекций в сравнении с общей популяцией и чаще используют антибиотики [23, 24]. Кроме того, предрасположенность к инфекционным заболеваниям зависит от получаемого пациентом ПИТРС [25, 26]. В литературе представлены противоречивые данные о выявлении вагинальных инфекций как нежелательных явлений на фоне терапии ПИТРС [15, 22, 27]. В работах ряда авторов содержатся указания на возможные ассоциации развития бактериальных вагинитов с приемом натализумаба, ритуксимаба, финголимода и глатирамера ацетата [15]. В работе шведских ученых показано, что женщины с РС чаще страдают от бактериальных вагинитов по сравнению с общей популяцией, а применение ритуксимаба имело статистически значимое увеличение риска [21]. В нашем исследовании симптомы вагинальных инфекций в анамнезе были отмечены у женщин, получающих терапию препаратами интерферона-бета и окрелизумаба. В когортных исследованиях, основанных на реальной клинической практике и национальных регистрах РС, было показано, что наименьший риск инфекций либо его отсутствие наблюдается при использовании первой линии терапии (препараты интерферона-бета и глатирамера ацетата) [25]. Следует отметить, что в этих отчетах отдельно обсуждаются инфекции мочевыводящих путей, но не выделены группы

с инфекционными заболеваниями генитальной сферы. Авторы работ признают, что анализируемые данные национальных реестров не охватывают первичную медико-санитарную помощь, в них отсутствуют некоторые клинические данные и могли быть пропущены большинство незначительных инфекций, которые, например, не требовали госпитализации или назначения антибактериальных препаратов [26, 28]. В канадском исследовании выборка строилась с учетом кодов МКБ-10 и конкретного списка коморбидных состояний, в котором не было заболеваний органов малого таза. Таким образом, сведения об инфекциях генитальной области, воспалительных и невоспалительных заболеваниях влагалища могли быть упущены или не приняты во внимание. В то же время изменения микрофлоры могут иметь как выраженные клинические проявления, так и в ряде случаев могут быть бессимптомными. По данным репрезентативного исследования у половины женщин бактериальный вагиноз протекал бессимптомно [17]. В данном исследовании 3 женщины из группы сравнения с лабораторными признаками умеренного дисбиоза не предъявляли жалобы на патологические выделения из влагалища или какой-либо дискомфорт.

В больших ретроспективных исследованиях не подвергались анализу данные пациентов, получавших лечение окрелизумабом [19, 20]. Известно, что пациенты с РС, получающие терапию анти-CD20, подвержены риску развития вторичной гипогаммаглобулинемии и увеличения частоты инфекций [29, 30]. Применение этого моноклонального антитела, согласно результатам 4 двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических испытаний и одного открытого расширенного исследования, ассоциировано с увеличением риска инфекций мочевыводительной системы [21]. Нам не встретились в литературе данные относительно частоты и рисков инфекционных заболеваний женской репродуктивной системы на фоне терапии окрелизумабом.

Нарушение функции тазовых органов у людей с РС является проявлением очаговой неврологической симптоматики и учитывается при определении степени инвалидизации согласно шкале EDSS. Кроме того, нейрогенная дисфункция мочевыводящих путей и кишечника является фактором риска развития урологических дисбиотических и инфекционных состояний [22]. При РС наблюдается почти двукратное увеличение риска инфекционного поражения как верхних, так и нижних мочевыводящих

путей в сравнении с общей популяцией, особенно у женщин [14, 22]. Среди обследованных нами женщин с РС и дисфункцией мочевого пузыря клинические проявления вагинальных инфекций в анамнезе встречались чаще. В контексте микробиологического здоровья урогенитальной системы широко обсуждается роль транслокационного механизма в формировании и изменчивости микрофлоры двух смежных локусов. Известно, что здоровый микробиом мочи и влагалища женщины характеризуется преобладанием лактобактерий [17, 19]. Вероятно, это одно из доказательств существования механизмов миграции между этими локусами.

Ограничения исследования

Представленные данные получены на небольшом количестве наблюдений. Кроме того, не определялась видовая принадлежность лактобактерий для ответа на вопрос о качественном составе нормофлоры и ее протективном потенциале. Лабораторное исследование видового и количественного состава микрофлоры влагалища проводилось тест-системой с ограниченным набором определяемых микроорганизмов, что не позволяет нам описать микробиоценоз влагалища максимально подробно. В частности, не определялись вирусы и виды дрожжеподобных грибов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые предпринята попытка описания состава вагинальной микрофлоры у женщин, страдающих РС. Предварительные результаты свидетельствуют о сохранении состояния нормоценоза у большинства пациентов. Следует отметить, что обнаружены изменения в количественном составе микрофлоры в виде увеличения условно-патогенных микроорганизмов. В этой ситуации воздействие дополнительных факторов может привести к клиническим проявлениям вагинальной инфекции. В частности, таким условием следует рассматривать нейрогенное нарушение уродинамики. Безусловно, требуются дополнительные данные для определения взаимного влияния состава вагинальной микробиоты и уродинамических изменений на здоровье урогенитального тракта при РС.



Поступила / Received 16.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2024
Принята в печать / Accepted 18.09.2024

Список литературы / References

- Jakimovski D, Bittner S, Zivadnov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, Weinstock-Guttman B. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2024;403(10422): 183–202. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01473-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01473-3).
- Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(4):988–1005. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001136>.
- Sparaco M, Carbone L, Landi D, Ingrassiotta Y, Di Girolamo R, Vitturi G et al. Assisted Reproductive Technology and Disease Management in Infertile Women with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2023;37(10):849–866. <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01036-1>.
- Moberg JY, Laursen B, Thygesen LC, Magyari M. Reproductive history of the Danish multiple sclerosis population: A register-based study. *Mult Scler*. 2020;26(8):902–911. <https://doi.org/10.1177/1352458519851245>.
- Houtchens MK, Edwards NC, Hayward B, Mahony MC, Phillips AL. Live birth rates, infertility diagnosis, and infertility treatment in women with and without multiple sclerosis: Data from an administrative claims database. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102541. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102541>.
- Тихоновская ОА, Кочеткова АЮ, Алифирова ВМ. Особенности репродуктивного здоровья женщин, больных рассеянным склерозом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5-1):26–31. https://doi.org/10.12737/article_59e85954b59223.59077292.
- Tikhonovskaya OA, Kochetkova AY, Alifirova VM. The features of reproductive health in women with multiple sclerosis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5-1):26–31. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_59e85954b59223.59077292.

7. Хачанова НВ. Терапия рассеянного склероза и желание иметь ребенка – есть ли проблема выбора? *Практическая медицина*. 2019;17(7):18–27. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-7-18-27>.
Khachanova NV. Therapy of multiple sclerosis and the desire to have a baby – is there a problem of choice? *Practical Medicine*. 2019;17(7):18–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-7-18-27>.
8. Yazdani A, Ebrahimi N, Mirmosayyeb O, Ghajarzadeh M. Prevalence and risk of developing sexual dysfunction in women with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):352. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02501-1>.
9. Silva BA, Carnero Contentti E, Becker J, Carranza JI, Correa-Diaz PE, Galleguillos Goiry L et al. Latin American consensus recommendations on the risk of infections in people with multiple sclerosis treated with disease modifying drugs. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;77:104840. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104840>.
10. Боровиков ИО, Куценко ИИ, Булгакова ВП, Рубинина ЭР, Горринг ХИ, Воронов ВА. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки. *Медицинский совет*. 2020;(3):115–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-115-121>.
Borovikov IO, Kutsenko II, Bulgakova VP, Rubinina ER, Gorrinng HI, Voronov VA. Infertility against the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis: preimplantation preparation experience. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(3):115–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-115-121>.
11. Назарова ВВ, Шипицына ЕВ, Герасимова ЕН, Савичева АМ. Критерии диагностики бактериального вагиноза с использованием теста Фемофлор-16. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):57–67. <https://doi.org/10.17816/JOWD66457-67>.
Nazarova VV, Shipitsyna EV, Gerasimova EN, Savicheva AM. Criteria for diagnosis of bacterial vaginosis using the test Femoflor-16. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):57–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD66457-67>.
12. Честнова ТВ, Марийко АВ, Руднева АА. Бактериальный вагиноз (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2021;28(1):14–21. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-1-14-21>.
Chestnova TV, Mariyko AV, Rudneva AA. Bacterial vaginosis (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2021;28(1):14–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-1-14-21>.
13. Lechner-Scott J, Waubant E, Levy M, Hawkes C, Giovannoni G. Is multiple sclerosis a risk factor for infections?. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41:102184. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102184>.
14. Persson R, Lee S, Ulcickas Yood M, Wagner Usn Mc CM, Minton N, Niemczyk S et al. Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: A multi-database study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41:101982. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.101982>.
15. Mesgarof MA, Fattahi MR, Hemmati Z, Iranmehr A, Azizi H, Rahimi S. Genitourinary Infectious Complications in Patients with Multiple Sclerosis and their Association with Disease Modifying Therapies. *Transl Res Urol*. 2022;4(2):98–103. <https://doi.org/10.22034/tru.2022.346350.1114>.
16. Коршунова ЕС, Юсупова ДГ, Зимин АА, Пятницкая ТМ, Зайцев АБ, Яцко КА и др. Валидация опросника по функциям тазовых органов (Questionnaire on pelvic organ function) у неврологических больных в России. *Андрология и генитальная хирургия*. 2023;24(1):90–99. Режим доступа: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-1-90-99>.
Korshunova ES, Yusupova DG, Zimin AA, Pyatnitskaya TM, Zaitsev AB, Yatsko KA et al. Validation of a questionnaire on pelvic organ function for neurological patients in Russia. *Andrology and Genital Surgery*. 2023;24(1):90–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-1-90-99>.
17. Минкина ГН, Бондаренко КР, Селихова МС, Солтыс ПА. Ренессанс вагинальной микрофлоры: смена клинических парадигм. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(4):303–308. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-303-308>.
Minkina GN, Bondarenko KR, Selikhova MS, Soltys PA. Renaissance of the vaginal microbiota: reframing clinical paradigms. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(4):303–308. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-303-308>.
18. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril*. 2017;108(1):32–39. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.034>.
19. Тихомиров АЛ, Казенашев ВВ. Восстановление микрофлоры влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом. *Медицинский совет*. 2022;16(5):25–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>.
Tikhomirov AL, Kazenashev VV. Evaluation of biomarkers in the studies of keloid tissue after laser therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>.
20. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *mBio*. 2013;4(4):e00460-13. <https://doi.org/10.1128/mbio.00460-13>.
21. Castelo-Branco A, Chiesa F, Conte S, Bengtsson C, Lee S, Minton N et al. Infections in patients with multiple sclerosis: A national cohort study in Sweden. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102420. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102420>.
22. Langer-Gould AM, Smith JB, Gonzales EG, Piehl F, Li BH. Multiple Sclerosis, Disease-Modifying Therapies, and Infections. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(6):e200164. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000200164>.
23. Leung MW, Bazelier MT, Souverein PC, Uitdehaag BM, Klungel OH, Leufkens HG, Pajouheshnia R. Mapping the risk of infections in patients with multiple sclerosis: A multi-database study in the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink GOLD and Aurum. *Mult Scler*. 2022;28(11):1808–1818. <https://doi.org/10.1177/13524585221094218>.
24. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184–191. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2019.3365>.
25. Wijnands JMA, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, Evans C, Marrie RA et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and infection risk: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1050–1056. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317493>.
26. Ng HS, Zhu F, Zhao Y, Yao S, Lu X, Ekuma O et al. Adverse Events Associated With Disease-Modifying Drugs for Multiple Sclerosis: A Multiregional Population-Based Study. *Neurology*. 2024;102(3):e208006. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000208006>.
27. Krajnc N, Bsteh G, Berger T, Mares J, Hartung HP. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: an Overview with Emphasis on Pregnancy, Vaccination, and Risk Management. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):753–773. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01224-9>.
28. Moiola L, Barcella V, Benatti S, Capobianco M, Capra R, Cinque P et al. The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: A Delphi consensus statement. *Mult Scler*. 2021;27(3):331–346. <https://doi.org/10.1177/1352458520952311>.
29. Elgenidy A, Abdelhalim NN, Al-Kurdi MA, Mohamed LA, Ghoneim MM, Fathy AW et al. Hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis treated with anti-CD20 treatments: a systematic review and meta-analysis of 19,139 multiple sclerosis patients. *Front Neurol*. 2024;15:1380654. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1380654>.
30. Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW, Stankiewicz J, Hersh CM. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;79:105009. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105009>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Лузанова, М.И. Карпова, О.С. Абрамовских

Концепция и дизайн исследования – Е.И. Лузанова, М.И. Карпова, О.С. Абрамовских

Написание текста – Е.И. Лузанова

Сбор, обработка, анализ материала – Е.И. Лузанова, Е.А. Четвернина

Обзор литературы – Е.И. Лузанова

Статистическая обработка – Е.И. Лузанова, С.В. Куприянов

Редактирование – В.Ф. Долгушина, О.С. Абрамовских, М.И. Карпова

Утверждение окончательного варианта статьи – М.И. Карпова, О.С. Абрамовских

Contribution of authors:

Concept of the article – Ekaterina I. Luzanova, Maria I. Karpova, Olga S. Abramovskikh

Study concept and design – Ekaterina I. Luzanova, Maria I. Karpova, Olga S. Abramovskikh

Text development – Ekaterina I. Luzanova

Collection, processing of material, material analysis – **Ekaterina I. Luzanova, Elena A. Chetvernina**

Literature review – **Ekaterina I. Luzanova**

Statistical processing – **Ekaterina I. Luzanova, Semen V. Kupriyanov**

Editing – **Maria I. Karpova, Olga S. Abramovskikh**

Approval of the final version of the article – **Maria I. Karpova, Olga S. Abramovskikh**

Информация об авторах:

Лузанова Екатерина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-1652-2925>; estrochikova@yandex.ru

Карпова Мария Ильинична, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой нервных болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>; kmi_2008@mail.ru

Абрамовских Ольга Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-7086-5657>; abramoschel@mail.ru

Долгушина Валентина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>; dolgushinavf@yandex.ru

Четвернина Елена Андреевна, старший преподаватель кафедры клинической лабораторной диагностики, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; elena45r@mail.ru

Куприянов Семен Вадимович, к.б.н., специалист отдела научной работы, преподаватель кафедры биохимии имени Р.И. Лифшица, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; младший научный сотрудник лаборатории экологии, генетики и охраны окружающей среды, Национальный исследовательский Томский государственный университет; 634050, Россия, Томск, проспект Ленина, д.36; <https://orcid.org/0000-0001-8141-5547>; pfift@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina I. Luzanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1652-2925>; estrochikova@yandex.ru

Maria I. Karpova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>; kmi_2008@mail.ru

Olga S. Abramovskikh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7086-5657>; abramoschel@mail.ru

Valentina F. Dolgushina, Cand. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>; dolgushinavf@yandex.ru

Elena A. Chetvernina, Senior Lecturer of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; elena45r@mail.ru

Semen V. Kupriyanov, Cand. Sci. (BioL), Manager of the Scientific Department, Lecturer at the Department of Biochemistry by R.I. Lifshitz, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Junior Researcher of the Laboratory of Ecology, Genetics and Environmental Protection, National Research Tomsk State University; 36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8141-5547>; pfift@mail.ru