УДК 618.39: 618.15- 008.87 - 07

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Ахророва Ш. О., Азизова Г. Д.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии

✓ ***Резюме***

В статье обсуждается проблема невынашивания беременности инфекционного генеза, в частности дисбиоз влагалища вызванный условно патогенными микроорганизмами, который приводит к ранним потерям беременности.В статье представлен современный метод диагностики дисбиоза влагалища ПЦР в реальном времени. В исследование включены 57женщин, 37 из них с диагнозом невынашивание беременности. Пациенткам проводилось клинико-анамнестическое, гинекологическое исследование и Фемофлор скрин (ПЦР в реальном времени), который позволяет комплексно оценить состояние микрофлоры урогенитального тракта. Дисбиотический процесс влагалища пациенток с невынашиванием беременности подтвержден ПЦР в реальном времениу36 (96%) женщин.

Ключевые слова: невынашивание беременности, микробиоценоз, дисбиоз, ПЦР в реальном времени, фемофлор скрин.

FEATURES OF MICROBIOCENOSIS OF THE VAGINA IN THE USUAL MISCARRIAGE

Akhorova Sh. O., Azizova G. D.

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology

✓ ***Resume***

The article discusses the problem of miscarriage of infectious genesis, in particular, vaginal dysbiosis caused by opportunistic pathogens, which leads to early pregnancy losses. The article presents a modern method for diagnosing vaginal dysbiosis by real-time PCR. The study includes 57 women, 37 of them diagnosed with miscarriage. Theclinical and anamnestic, gynecological examination and Femoflor screen (real-time PCR) type of researches were applied for studied patientswhich allowed a comprehensive assessment of the state of the microflora of the urogenital tract. The dysbiotic process of the vagina of patients with miscarriage was confirmed in 36 (96%) womenby real-time PCRtest.

Key words: miscarriage, microbiocenosis, dysbiosis, real-time PCR, femoflor screen.

ODATLANGAN HOMIADORLIKNI KO'TAROLMASLIKDA QIN MIKROBIOTSENOZI HUSUSIYATLARI

Axrorova Sh. O., Azizova G. D.

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

✓ ***Rezyume***

Maqolada homiladorlikning kelib chiqishi infektsiyalarga, xususan, qin disbioziga borib taqaladigan va homilaning erta tushishiga sabab bo'ladigan shartli patogen mikroorganizmlar ta'sirida muddatidan avval yakunlanishi muammosi muhokama qilingan. Maqolada qin disbiozini real vaqt sharoitida PZR yordamida tashxislashning yangi usuli taqdim etilgan. Tadqiqotlarga 57 nafar ayol jalb qilingan bo'lib, ularning 37 nafarida odatlanilgan homiladorlikni ko'tarolmaslik

belgilari aniqlangan. Bemorlarda urogenital trakt mikroflorasining holatini kompleks baholashga imkon beradigan klinik, anamnestik, ginekologik tekshiruvlar va Femoflor skrin (real vaqt shariotidagi PSR) o'tkazildi. Odatlanilgan homiladorlikni ko'tarolmaslik xavf solayotgan bemorlardan 36 nafarining (96%) qinida disbiotik jarayon kechayotgani real vaqt sharoitida o'tkazilgan PSR yordamida tasdiqlandi.

Kalit so'zlar: odatlanilgan homiladorlikni ko'tarolmaslik, mikrobiotsenoz, disbioz, PSR, femoflor ekrani.

Актуальность

Привычное невынашивание беременности остается актуальной проблемой современного акушерства, частота которой по оценкам различных авторов составляет от 1,5 до 5,2 % в популяции [1,6,8]. По данным Всемирной организации здравоохранения привычным невынашиванием называют 3 и более самопроизвольных прерываний беременности до 22 недель беременности. Обследование и лечение супружеской пары нужно начинать при наличии 2х и более последовательных потерь беременности. Не смотря на множество проведенных научных исследований 40-50% случаев генез привычного невынашивания остается неясным. Среди основных причин привычного невынашивания выделяют: генетические факторы, эндокринные факторы, аллоиммунные и аутоиммунные нарушения, патологию матки, патологию системы гемостаза. Одну из главных ролей в генезе привычного невынашивания играет инфекционный фактор [2,6,9,11].

Нормальная микрофлора влагалища представлена лактобактериями, поддержание постоянства микробиоценоза влагалища принадлежит именно им [3,8,13,14]. В последние годы отмечается повышение инфекционных заболеваний урогенитального тракта вызванных условно патогенными микроорганизмами, которые являются представителями нормальной микрофлоры человека. Дисбиоз влагалища в сочетании с несостоятельностью цервикального канала приводит к миграции в амниотическую полость патогенных и условно патогенных микроорганизмов и в дальнейшем к прерыванию беременности. В связи с высокой частотой встречаемости различных ассоциаций микроорганизмов генитального тракта у пациенток с привычным невынашиванием, вызывает огромный интерес проведение исследования и побудили нас провести анализ состава микробиоты влагалища данных больных [4,5,10].

Золотым стандартом диагностики дисбиотических процессов влагалища является количественная ПЦР в режиме реального времени Фемофлор Скрин, имеющая высокую чувствительность и специфичность [7,8,12].

Целью исследования: изучение состояния микробиоценоза влагалища, качественного и количественного состава выделенных микроорганизмов с помощью Фемофлор скрин у женщин с невынашиванием в анамнезе.

Материал и методы

В исследование были включены 57 небеременных женщин в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст составил 25,8±3,28 лет) с привычным невынашиванием беременности в анамнезе на этапе предгравидарной подготовки, обратившихся в консультативную поликлинику РСНПМЦ акушерства и гинекологии МЗ РУз.

Всем пациенткам проведен анализ анамнестических сведений, гинекологический осмотр, исследовании мазка из заднего свода влагалища на микрофлору, кольпоскопия, ультразвуковое исследование матки и придатков и исследование микробиоценоза урогенитального тракта с помощью Фемофлор скрин. Молекулярно-биологический тест, включающий качественное и количественное определение состава микрофлоры урогенитального тракта женщин для оценки микробиоценоза. Позволяет комплексно оценить состояние микрофлоры урогенитального тракта (соотношение общей микробной массы и отдельных представителей нормофлоры, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, дрожжеподобных грибов). В комплекс входит определение ДНК семнадцати микроорганизмов с помощью метода полимеразной цепной реакции, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью.

Показатели, выделяемые Фемофлор скрин:

Общая бактериальная масса, бактериальная обсемененность — оценка общего количества бактерий биотопа. Данный показатель принимается за 100%, и с ним сравнивается количество выявленных условно патогенных микроорганизмов. Минимальное пороговое значение — 10^5. Контроль взятия биоматериала — оценка количества биоматериала в пробирке по количеству ДНК человека, которая содержится во всех клетках, кроме эритроцитов. Минимальное пороговое значение — 10^4. Нормофлора: Lactobacillusspp. — основной представитель нормофлоры урогенитального тракта здоровой женщины репродуктивного возраста. В норме лактобактерии составляют 80–100% общей бактериальной массы. Условно-патогенные микроорганизмы: Gardnerella vaginalis/ Prevotellabivia/Porphyromonasspp— относительный показатель, определяющий долю группы данных микроорганизмов в общей бактериальной массе. Условно-патогенные генитальные микоплазмы (Ureaplasmaspp, Mycoplasma 5 hominis) и дрожжевые грибы рода Candidaspp. — количественные показатели. Клинически значимое пороговое значение — 10^4.Облигатные патогены Облигатные бактериальные патогены (Mycoplasmagenitalium, Trichomonasvaginalis, Neisseriagonorrhoeae, Chlamydiatrachomatis) и вирусы (HSV-1,2, CMV) — качественный показатель (выявлено/не выявлено), т. к. отсутствуют в урогенитальном тракте здоровых лиц.

Критерии включения: небеременные женщины с привычным невынашиванием беременности на этапе предгравидарной подготовки.

Критерии исключения: наличие у испытуемых тяжелой соматической патологии, инфекций, передаваемых половым путем, антифосфолипидного синдрома,эндокринных нарушений, патология матки,небеременные женщины в возрасте от 18 до 35 лет без репродуктивных потерь.

Обследовано 57 женщин фертильного возраста, которые были разделены на 2 группы:

1 группа - небеременные женщины с привычным невынашиванием беременности на этапе предгравидарной подготовки –37человек

2 группа - небеременные женщины без репродуктивных потерь (группа контроля) - 20 человек.

У пациенток взяты соскобы со слизистой заднебокового свода влагалища. Анализ образцов проводили методом ПЦР в реальном времени Фемофлор скрин.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием стандартных прикладных программ MicrosoftExcel.

Результат и обсуждения

Всего обследовано 57 пациенток. Средний возраст пациенток составил средний возраст составил 25,8±3,28 лет. Средний возраст наступления менархе 13±2 лет у большинства исследуемых. Средний возраст начала половой жизни составил 17,5±9,5 лет. У 29 (78,3%) беременность наступила сразу, а у остальных пациенток в течение 1-2 лет.

Основными жалобами при опросе пациенток 1 группы явились: 28 (75,6%) отмечали обильные выделения из половых путей; 14 (37,8%) отмечали боли внизу живота и в пояснице; 3 (8,1%) отмечали нарушение менструального цикла; 1 (2,7%) отмечали кровянистые выделения из половых путей умеренного характера.

Данные акушерско-гинекологического анамнеза свидетельствовали, что 34 (94,5%) пациенток имелись неразвивающиеся беременности, у 28 (78 %) имелись самопроизвольные выкидыши. Медикаментозный аборт был у 22 (59,4%) пациенток, 16 (43,2%) пациенткам было выполнено выскабливание полости матки. Из них повышение температуры тела отмечали 9 (24,3%) женщин, а 4 (10,8%) женщин перенесли постабортный эндометрит. Одни преждевременные роды в 22-28 недель были у 13 (35,1%) женщин. Одни естественные роды в анамнезе имели 5 (13,5%) женщин. Воспалительные заболевание органов малого таза в анамнезе имели почти половина пациенток.

При гинекологическом исследовании пациенток из 1 группы у 29 (78,3%) отмечались гиперемия вульвы и влагалища, признаки цервицита, кольпита, наличие выделений из половых путей различной интенсивности.

Таблица 1. Частота невынашивания беременности у женщин основной группы (абс/%).

Число случаев досрочного прерывания беременности	Основная группа n=37
1-2	5 (13,5%)
2-3	8 (21,6%)
3-4	13 (35,1%)
Свыше 5	11 (29,7%)

Наиболее часто невынашивание беременности наблюдались в ранние сроки беременности. Превалирующие сроки беременности были в 7-8, 5-6 и 9-10 недель беременности (рис. 1).

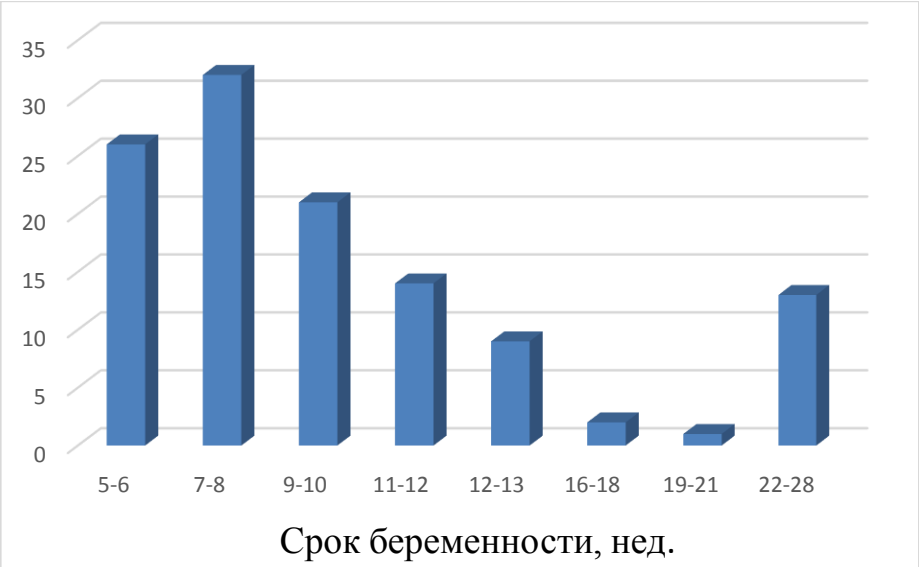

Рисунок 1. Гестационные сроки невынашивания беременности у пациенток 1 группы.

При ультразвуковом исследовании матки и придатков у 1 группы пациенток размеры матки были больше, чем у 2 группы обследуемых женщин. Расположение матки в retroflexio в 1 группе встречалось у 13 (35,1%) пациенток,в то время как у группы контроля не наблюдалось. Структура эндометрия у 19 (51,3%) пациенток 1 группы была неоднородной, зонами повышенной и пониженной эхогенности без четких границ. Так же, отмечалось варикозное расширение вен миометрия почти у половины пациентокиз 1 группы. У 9 (24,3%) пациенток 1 группы отмечались ретенционные кисты (O.Naboti) шейки матки, тогда как у 2 группы не наблюдались данные изменения.

При кольпоскопии чаще отмечались признаки кольпита и цервицита-гиперемия, увеличение и разветвление сосудов, повышенной кровоточивостью, мутная слизь на шейке матки. При использовании пробы Шиллера отмечали пятнистую окраску. По итогам результатов кольпоскопии признаки воспаления выявлены у 29 (78,3%) пациентокиз 1 группы. При исследовании мазка из заднего свода влагалища на микрофлору у всех пациенток выявлены лейкоциты более 20 в поле зрения, что свидетельствовало о воспалении.

Всем пациентам с подтвержденным дисбиозом проведено этиотропное лечение в зависимости от возбудителя, который выявлен на ПЦР Фемофлор скрин. Сочетание антибактериальных препаратов с пробиотиками перспективно в отношении лечения бактериального дисбиоза.

Далее сравнили показатели микробиоценоза влагалища между пациентами с невынашиванием беременности и группой контроля (рис. 2). Как можно видеть, бактериальный дисбиоз, сниженным или вовсе отсутствием лактобактерий встречался у подавляющего большинства женщин с невынашиванием беременности. Среди женщин группы конторолля отмечался высокий уровень Lactobacillusspp., что свидетельствует о нормоценозе влагалища.

Таблица 2. Результаты исследования биоценоза урогенитального тракта Фемофлор скрин у исследуемых женщин (абс/%).

Результаты Фемофлор скрин	Результаты	
	I группа n=37	II-группа n=20
Смешанныйдисбиозвлагалищаспревышениемуровня облигатныханаэробов (*Gardnerella vaginalis/ Prevotellabivia/Porphyromonas spp.*)	7(18,9%)	0 (0 %)
Умеренныйдисбиозспреобладаниемоблигатныханаэробов (*Gardnerella vaginalis/ Prevotellabivia/Porphyromonasspp.*) присутствием*Uresplasmaspp., Candidaspp.*	8(21,6%)	0 (0%)
Умеренный дисбиоз с преобладанием *Uresplasmaspp, CMV*	4 (10,8%)	0 (0%)
Выраженныйдисбиозвлагалищаспреобладаниемоблигатныханаэробов (*Gardnerellavaginalis/Prevotellabivia/Porphyromonass pp.*)	6 (16,2%)	0 (0%)
Выраженныйдисбиозвлагалищаспреобладаниемоблигатныханаэробов (*Gardnerellavaginalis/Prevotellabivia/Porphyromonass pp.*), *Candidaspp.*	4(10,8%)	0 (0%)
Выраженныйдисбиозвлагалищаспреобладаниемоблигатныханаэробов (*Gardnerellavaginalis/Prevotellabivia/Porphyromonass pp.*),*Uresplasmaspp.*	5(13,5%)	0 (0%)
Умеренный дисбиоз с преобладанием *Candidaspp.*	2(5,4%)	0 (0%)
Нормоценоз	1(2,7%)	20 (100%)

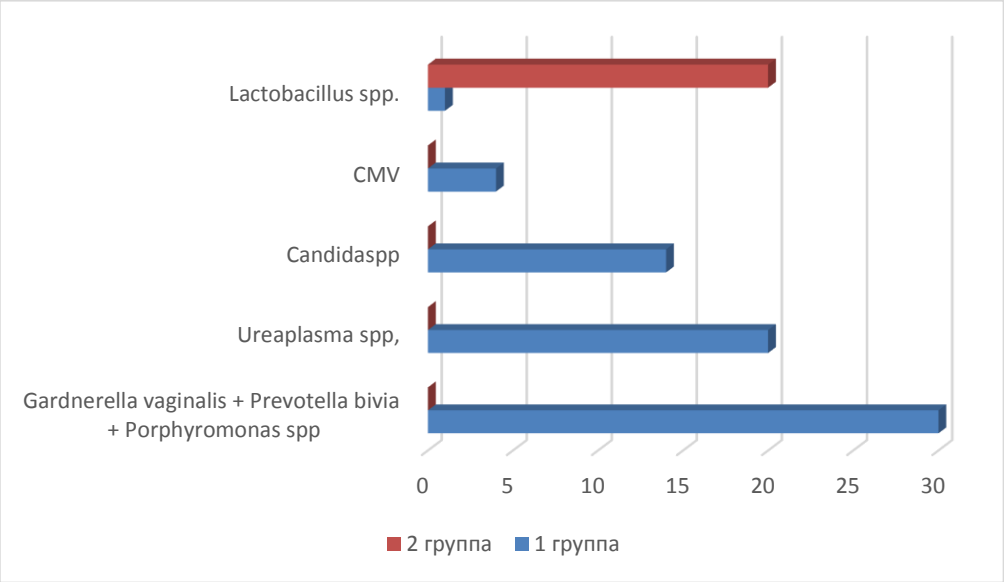

Рисунок 2. Показатели микробиоценоза влагалища исследуемых женщин.

Выводы

Таким образом, согласно данным, полученным из ПЦР в реальном временитодом Фемофлор скрин, дисбиоз влагалища подтвержден у 36 (97,2%) пациенток из 1 группы.

ISSN 2181-712X. EISSN 2181-2187

Лидирующее место занимали облигатно-анаэробные микроорганизмы (*Gardnerella vaginalis/Prevotellabivia/Porphyromonasspp.*). На 2 месте *Uresplasmaspp.,* затем*Candidaspp*.У 20 женщин группы контроля отмечается нормоценоз с уровнем Lactobacillusspp. 89% в среднем.Исходя из результатов можно сделать вывод, что дисбиоз влагалища играет важную роль при невынашивании беременности, который можно вовремя выявить и назначить правильное этиотропное лечение, что является профилактикой ранних перинатальных потерь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Досова С.Ю. Роль вагинального микробиома в патогенезе привычного невынашивания беременности // Тверской медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 5–15.
2. Григушкина Е.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Таланова И.Е., Крошкина Н.В. Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2021. – № 2. – С. 30–36.
3. Vásquez A, Jakobsson T, Ahrné S, et al. Vaginal Lactobacillus Flora of Healthy Swedish Women. J Clin Microbiol. 2002;40(8):2746-2749. doi: 10.1128/ JCM.40.8.2746-2749.2002.
4. Синякова А. А, Шипицына Е.В., Рыбина Е.В и др. Микробиоценоз влагалища в первом триместре беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. // Журнал акушерства и женских болезней. 2016;65(4):44–9.
5. Аллахяров Д. З., Петров Ю.А., Палиева Н.В. Роль инфекционного фактора в невынашивании беременности // Медикофармацевтический журнал пульс. – 2021. – № 12. – С. 85–91.
6. Бебнева Т.Н., Добрецова Т.А. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Савичевой. / М.: StatusPraesens, 2016. 24 с.
7. Josoet M.R., Schmid G.P. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. // Clin Infect Dis. 2005;20(Suppl 1):72–9.
8. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. В.Н. Прилепской, А.К. Мирзабалаевой, Е.Ф. Кира и др. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 50 с.
9. Мамедалиева Н. М., Мошкалова Г.Н., Сапаралиева А.М. Современные аспекты прегравидарной подготовки при невынашивании беременности инфекционного генеза // Репродуктивная медицина. – 2018. – № 4(37). – С. 11–14.
10. Марданян А.А., Калинина Н.С. Изучение влияния восходящих бактериальных инфекций на формирование невынашивания беременности // Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral». –2019. – № 3. – С. 19.
11. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. // BJOG. 2009;116(10):1315–24.
12. Aleshkin V.A. Vaginal microbiota in healthy women and patients with bacterial vaginosis and nonspecific vaginitis / V.A. Aleshkin, E.A. Voropaeva, B.A. Shenderov // Microbial Ecology in Health and Disease. - 2006. - № 18.- P. 71-74.
13. Агаркова И.А. Профилактика потери беременности ранних сроков у женщин с неразвивающейся беременностью: специальность: 14.01.01 «Акушерство и гинекология»: автореф.дис. канд. мед. наук / Агаркова Ирина Анатольевна. - Самара, 2013 г. . - 23 с.

Поступила 09.07.2022