

*Башмакова Н.В., Погорелко Д.В., Тарасова М.Н., Брусницина В.Ю.*

## **Влияние метода кавитационного орошения полости матки на состояние микробиоты половых путей у женщин с регрессирующей беременностью**

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург

*Bashmakova N.V., Pogorelko D.V., Tarasova M.N., Brusnitsina V.Ju.*

### **The influence of cavitation intrauterine procedures on the microbiology of urogenital tract in women with missed abortion**

#### **Резюме**

Целью данного исследования явилось изучение динамики изменений микробиоценоза половых путей у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне лечения с использованием кавитационного ультразвукового орошения полости матки. В исследование были включены 38 пациенток с неразвивающейся беременностью в первом триместре и 14 женщин, страдающих хроническим эндометритом, который был подтвержден гистологически. В результате анализа микробиоценоза половых путей были выявлены его особенности в группе с хроническим эндометритом. После кавитационного орошения полости матки отмечена тенденция к снижению содержания анаэробной микрофлоры.

**Ключевые слова:** регрессирующая беременность, хронический эндометрит, микрофлора влагалища, кавитационное ультразвуковое орошение

#### **Summary**

The research is aimed to the investigation of changes in the microbiology of urogenital tract in patients with missed abortion who were treated by ultrasound cavitation untrauterine procedures. 38 patients with missed abortion and 14 women with chronic endometritis were included in the research. The peculiarities of vaginal microbiology were revealed in the second group. Trend to the decrease of anaerobic microflora was diagnosed after intrauterine procedures.

**Key words:** missed abortion, chronic endometritis, vaginal microflora, intrauterine ultrasound cavitation

#### **Введение**

Проблема неразвивающейся беременности (НБ) продолжает оставаться актуальной и социально значимой в практике акушера-гинеколога. В структуре репродуктивных потерь частота этой патологии составляет 10-20%.

Причины замершей беременности многочисленны и нередко комплексны.

Среди ведущих этиологических факторов НБ следует, прежде всего, отметить инфекционный. Внутритрубная гибель плода может быть связана не только с прямым повреждающим действием инфекционного агента, но и с неадекватным развитием иммунных реакций в ткани плаценты, направленных на нейтрализацию и элиминацию патогена [1]. По данным ВОЗ, достаточно одного внутриматочного вмешательства, чтобы развился хронический эндометрит.

Хронический эндометрит (ХЭ) – это клинкоморфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящих к нарушению нор-

мальной циклической трансформации и рецептивности ткани [2].

Длительное персистирование инфекции в эндометрии приводит к повреждению его рецепторного аппарата, повышенному синтезу повреждающих цитокинов и снижению синтеза ростовых факторов, что способствует аномальной инвазии и повреждению трофобласта на ранних сроках беременности даже при условии восстановленной гормональной функции яичников [3]. При прерывании беременности по типу неразвивающейся хронический эндометрит выявляют в 73,3% случаев [4].

В современных условиях хронический эндометрит характеризуется изменением этиологической структуры с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной микрофлоры, увеличением частоты микстинфекции, а также ростом резистентности микрофлоры к фармакотерапии [2].

В настоящее время нет четких критериев поэтапной диагностики ХЭ и программы восстановления репродуктивной функции женщин с наличием хронического эндометрита и повреждением рецепторного аппарата. При

использовании рутинных бактериологических методов не всегда удается выявить инфекционный агент в связи с трудностями культивирования прихотливых микроорганизмов. Принимая во внимание все вышесказанное, поиск новых способов оценки микрофлоры репродуктивного тракта весьма актуален для диагностики и последующего ведения женщин с невынашиванием беременности и ХЭ.

Технология «Фемофлор», как инновационная методика исследования биоценозов, запатентована компанией «ДНК-Технология» и зарегистрирована на территории РФ в 2009 году. ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (РВ) позволяет определить количество ДНК искомого микроорганизма в образце, которое принято выражать в геном-эквивалентах (ГЭ). Количество геном-эквивалентов пропорционально количеству клеток микроорганизма. Результаты многочисленных исследований показали, что большое значение имеет не абсолютное количество микроорганизмов, а соотношение численности различных групп условно-патогенных микроорганизмов и нормальной флоры влагалища (лактобактерий) [5, 6].

Разработка наиболее эффективных методов лечения и реабилитации женщин при регрессирующей беременности остается одной из актуальных проблем современного акушерства и гинекологии. И в этой связи, весьма перспективной является идея использования внутриматочного кавитационного воздействия с помощью аппарата «Фотек».

Механизм действия низкочастотного ультразвука на организм обусловлен взаимодействием механических колебаний, физико-химических и нейрорефлекторных эффектов, а также теплоты, выделяющейся в тканях при поглощении ультразвука. Кавитация – образование в жидкости микрополостей, наполненных газом или паром. Разрывы пузырьков на границе с раневой поверхностью ведут к удалению налета, механическому разрушению бактерий, микромассажу подлежащих тканей.

Все это проявляется в противовоспалительном, анальгезирующем, гипосенсибилизирующем действии не только в зоне озвучивания, но и за ее пределами.

Низкочастотный ультразвук обладает выраженным бактерицидным действием [7]. Считается, что основной фактор обуславливающий гибель бактерий, вирусов и грибов в ультразвуковом поле – это кавитация.

Бактерицидный эффект низкочастотного ультразвука объясняется также повреждающим действием самих ультразвуковых волн на клеточную мембрану микроорганизмов, разрывами ее оболочки, набуханием и последующем их разрушением и окислительному действию кислорода, который активизируется ультразвуком. Адаптационные возможности микрофлоры к действию низкочастотного ультразвука очень ограничены или совсем отсутствуют. В результате ультразвуковой обработки флора частично погибает, остальная меняет свои культуральные свойства [8].

Цель исследования – изучить динамику изменений микробиоценоза половых путей у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне лечения с использова-

нием кавитационного ультразвукового орошения полости матки.

## Материалы и методы

Объектом настоящего исследования явились 38 пациенток с неразвивающейся беременностью в первом триместре (1-я группа) и 14 женщин, страдающих хроническим эндометритом, который был подтвержден гистологически (2-я группа). Пациентки были госпитализированы в гинекологическое отделение ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России для проведения вакуум-аспирации содержимого полости матки и цитогенетического исследования тканей плода. Критериями исключения для женщин с регрессирующей беременностью явились срок беременности, превышающий 12 недель. В работе использованы клинический и бактериологический методы исследования. Прерывание беременности проводилось методом электрической вакуум-аспирации с помощью одноразовых пластиковых канюль. Материал для исследования собирали с заднебоковой стенки влагалища в пробирку Эппендорф, содержащую 1 мл транспортной среды. Материал исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора реагентов «Проба НК» и «Фемофлор 16» фирмы «ДНК-Технология» (Россия). Амплификацию с детекцией в режиме «реального времени» осуществляли на приборе IQ5 Multicolor Real-Time PCR Detection System фирмы BIO-RAD (США). Количество ДНК искомого материала в образце определяли с помощью программного обеспечения и выражали в геном-эквивалентах (ГЭ), которое пропорционально количеству микроорганизмов.

Кавитационное орошение полости матки осуществлялось физиологическим раствором с помощью ультразвукового аппарата АК 100 фирмы «Фотек» с использованием усовершенствованного маточного наконечника. Орошение проводилось на третий день после прерывания регрессирующей беременности. У пациенток с хроническим эндометритом орошение полости матки проводилось на 7-9 день менструального цикла. Курс кавитационного орошения полости матки составлял 5 процедур, длительностью 3-5 минут.

## Результаты и обсуждение

Все пациентки, включенные в исследование, были репродуктивного возраста (22-34 года), заинтересованы в вынашивании настоящей беременности. Большинство женщин в группе с хроническим эндометритом имели репродуктивные неудачи в анамнезе. В целом, различий по возрасту и паритету между двумя группами получено не было. У всех обследуемых женщин отсутствовали клинические и лабораторные признаки инфекций, передаваемых половым путем. Пациентки с регрессирующей беременностью находились в условиях стационара в среднем  $9,2 \pm 1,5$  дней, женщины с хроническим эндометритом –  $5,3 \pm 1,4$  дней.

Результаты исследования структуры биоценоза методом ПЦР-РВ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Оценка микробиоты половых путей у обследованных женщин

|  | 1-я группа женщины с регрессирующей беременностью (n=38) |                | 2-я группа женщины с хроническим эндометритом (n=14) |                | Здоровые женщины (n=6) |
|--|--|----------------|--|----------------|------------------------|
|  | до орошения  | после орошения | до орошения  | после орошения |                        |
| Общая бактериальная масса (ОБМ)                            | 6,5±0,51   | 5,9±1,12       | 6,1±1,35   | 5,7±0,2 **     | 6,7±0,2                |
| Нормофлора   |  |                |  |                |                        |
| Lactobacillus spp.   | 5,7±1,88   | 5,2±1,26 **    | 4,8±2,4 **   | 3,9±2,37**     | 6,69±0,144             |
| Факультативно-анаэробные (аэробные) микроорганизмы         |  |                |  |                |                        |
| Enterobacterium spp.                                       | 2,57±0,52  | 2,52±0,49      | 2,81±1,14  | 3,19±1,25      | 2,53±0,08              |
| Streptococcus spp.   | 1,56±0,82  | 1,78±1,23      | 1,92±1,63  | 2,05±1,59      | 1,73±0,57              |
| Staphylococcus spp.  | 2,2±0,89   | 1,63±1,23      | 2,03±0,91  | 1,67±1,42      | 1,61±1,86              |
| Облигатно-анаэробные микроорганизмы                        |  |                |  |                |                        |
| Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp. | 3,22±1,1 **  | 1,89±1,38 *    | 2,75±2,01  | 3,38±2,41      | 2,16±0,13              |
| Eubacterium spp.   | 3,71±1,22  | 2,7±1,49 *     | 3,34±1,51  | 3,42±1,49      | 2,7±0,144              |
| Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.          | 1,42±1,28  | 0,48±0,73 * ** | 1,31±1,11  | 2,71±2,5       | 1,53±0,565             |
| Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.            | 2,37±1,32  | 1,89±1,38      | 2,09±1,18  | 1,89±2,2       | 2,09±0,161             |
| Lachnobacterium spp./Clostridium spp.                      | 2,57±1,02  | 1,69±1,34 √    | 2,59±1,18  | 2,33±0,85      | 2,13±0,51              |
| Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.                       | 2,88±0,83  | 2,38±1,03      | 2,65±1,04  | 2,36±1,16      | 2,33±0,52              |
| Peptostreptococcus spp.                                    | 2,12±1,52 **   | 1,68±1,62 **   | 1,95±1,39 **   | 1,85±1,66 **   | 0                      |
| Atopobium vaginae  | 0,22±0,52  | 0,44±0,66      | 0,25±0,51  | 0              | 0                      |
| Микоплазмы   |  |                |  |                |                        |
| Mycoplasma (hominis+genitalium)                            | 0  | 0              | 0  | 0              | 0                      |
| Ureaplasma (urealyticum+parvum)                            | 1,45±2,03  | 0,95±1,61      | 1,36±1,91  | 1,59±2,2       | 0                      |
| Дрожжеподобные грибы                                       |  |                |  |                |                        |
| Candida spp.   | 2,11±0,6   | 2,34±0,43      | 2,04±0,58  | 1,53±1,04      | 2,6±0,5                |

Примечание \* - статистически значимые различия между 1 и 2 группами,  $p \leq 0,05$ ; \*\* - статистически значимые различия между основными группами и группой сравнения  $p \leq 0,05$ ; √ - различия на уровне тенденций между 1-й и 2-й группами.

В результате молекулярно-генетического анализа микрофлоры половых путей у большинства (76,3%) женщин с регрессирующей беременностью был диагностирован нормоценоз. Однако, на фоне преобладания лактобацилл, были выявлены условно-патогенные бактерии (*Gardnerella vaginalis*, *Leptotrihia* spp, *Megasphaera* spp, *Mobiluncus* spp., *Atopobium vaginae*), у которых доказана высокая специфичность для бактериального вагиноза. Дисбиоз микробиоты был выявлен у 9 пациенток и представлен в 10,5% случаев умеренным анаэробным дисбиозом и в 13,2% случаев выраженным анаэробным дисбиозом. После применения метода кавитационного орошения полости матки были определены достоверные отличия в структуре микробиоты: снизилось содержание *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp, *Eubacterium* spp, *Sneathia* spp, *Leptotrihia* spp, *Fusobacterium* spp, *Peptostreptococcus* spp, не имели различий в количественных показателях после орошения *Megasphaera* spp, *Veilonella* spp, *Dialister* spp, *Atopobium vaginae*.

Количественные показатели факультативно-анаэробных микроорганизмов не имели достоверных различий до и после орошения и не превышали количественных показателей нормофлоры.

Урогенитальные микоплазмы и дрожжеподобные грибы рода *Candida* были определены в структуре микробиоты в количествах, не превышающих нормофлору, и не имели достоверных различий до и после применения метода.

Изучение микробиоты у женщин 2-й группы показало наличие нормоценоза в 35,7% случаев, умеренного и выраженного дисбиоза – 42,9% и 21,4% случаев соответственно. Применение метода орошения у данной группы пациенток не вызывало изменений в содержании лактобактерий, факультативно-анаэробных микроорганизмов, урогенитальных микоплазм, грибов рода *Candida*.

Анализ структуры изменений количества облигатных анаэробов показал, что после применения метода у пациенток с хроническим эндометритом отсутствовал *Atopobium vaginae*, который является маркером хронического рецидивирующего бактериального вагиноза, и имела тенденция к снижению *Peptostreptococcus* spp.

## Выводы

1. Для пациенток с регрессирующей беременностью характерным было преобладание нормоценоза половых путей, у женщин с хроническим эндометритом – анаэробного дисбиоза различной степени выраженности.

Бактерии – ассоцианты бактериального вагиноза были выявлены у всех обследуемых пациенток.

2. При использовании метода кавитационного орошения полости матки у женщин с регрессирующей беременностью происходит снижение содержания облигатных анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas*, *Eubacterium*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*).

3. Применение метода кавитации не вызывает резко структурного изменения микробиоты половых путей, однако фиксируется тенденция к снижению некоторых анаэробных ассоциантов микробиоты половых путей.

4. Кавитационное орошение полости матки является перспективным методом лечения пациенток с внутри-

маточной патологией инфекционно-воспалительного генеза в связи с корректирующим воздействием на дисбиоз половых путей. ■

*Башмакова Н.В.*, д.м.н., профессор зам. директора по НИР ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Погорелко Д.В.*, врач акушер-гинеколог ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Тарасова М.Н.* – к.б.н., н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Брусницина В.Ю.*, к.м.н., в.н.с. ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - *Погорелко Д.В.*, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1, [uchsek@niiomm.ru](mailto:uchsek@niiomm.ru)

## Литература:

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х; 2002.
2. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
3. Cravello L, Porcu G, D'Ercole C et al. Identification and treatment of endometritis. *Contracept Fertil Sex* 2001; 25(7): 585-586.
4. Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.М. и др. Роль системы штокнинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов. *Вестник Рос. ассоц акуш-гинеколог* 1999; 3: 37-45.
5. Плотко Е.Э., Ворошилина Е.С., Хаютин Л.В., Абакумова Е.И., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. Репродуктивное поведение женщины и состоянии биоценоза влагалища. *Уральский медицинский журнал* 2009; 10(64): 150-154.
6. Шипицына Е.В., Мартикайнен З.М., Воробьева Н.Е., Ермошкина М.С., Степанова О.С., Донников А.Е., Скоркина Ю.А., Тумбинская Л.В., Савичева А.М. Применение теста Фемофлор для оценки микробиоценоза влагалища. *Журнал акушерства и женских болезней* 2009; 3: 38-44.
7. Чаплинский В.В. Клявик-экспериментальное изучение действия ультразвуковой кавитации на микроорганизмы. *Ортопедия, травматология и протезирование* 1985; 8: 29-32.
8. Serena T, Lee SK, Lam K, Attar P, Meneses P, Ennis W. The impact of noncontact, nonthermal, low-frequency ultrasound on bacterial counts in experimental and chronic wounds. *Ostomy Wound Manage* 2009; 55: 22-30.