

УДК 618.11: 618.15: 576.8

РОЛЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В СНИЖЕНИИ ЧАСТОТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ¹

© 2006 О.Б. Калинкина²

Проведена оценка биоценоза влагалища в предгравидарном периоде у 86 женщин с синдромом поликистозных яичников. Выявлен нормоценоз у 21%, промежуточный тип биоценоза у 37%, дисбиоз у 42%. Предложена двухэтапная схема лечения, включающая на первом этапе санацию влагалища метронидозолом, а на втором этапе – восстановление нормальной лактофлоры. 46 пациенткам основной группы восстановление лактофлоры проводилось с использованием аутолактобацилл, культивированных на селективной среде. Доказано преимущество данной методики в сравнении с использованием ацилакта (рецидив патологии в течение 1 года только у 2% женщин после восстановления микрофлоры влагалища с использованием собственных лактобацилл).

Введение

В последние годы наблюдается возрастание частоты инфекционных заболеваний женской половой системы. В возникновении и развитии хронических инфекционных заболеваний большое значение придается группе условно-патогенных микроорганизмов [1]. Современной особенностью таких воспалительных процессов является их полиэтиологичность. В то же время заболевания, вызванные ассоциацией нескольких видов возбудителей, как правило, характеризуются атипичностью клинической картины, длительным течением, сопровождаются формированием различных осложнений и значительными трудностями в диагностике и лечении [2].

Беременные являются наиболее уязвимыми в отношении активации возбудителей хронической внутриматочной инфекции, так как при беременности отмечается тенденция к повышению активности резидентных микроорганизмов из-за сдвига баланса половых гормонов [3]. Беременные с хроническим

¹ Представлена доктором биологических наук, профессором А.И. Инюшкиным.

² Калинкина Ольга Борисовна (maiorof@mail.ru), кафедра акушерства и гинекологии №1 СамГМУ, 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская 89.

пиелонефритом, циститом, цервицитом и кольпитом могут рассматриваться как группа риска по иммунодефицитным состояниям и внутриутробному инфицированию плода [4]. Наличие внутриутробного инфицирования плода более чем в половине случаев является причиной мертворождений и неонатальной смертности [5]. Наличие дисбиоза влагалища характерно для пациенток с синдромом поликистозных яичников, поскольку сопровождается изменением гормонального фона в сторону дефицита эстрогенов, нарушением запасов гликогена в эпителии влагалища, являющегося питательной средой для лактобацилл. Отмечено большое количество осложнений в 1 триместре беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников. К ним относятся самопроизвольный аборт (23%), неразвивающаяся беременность (11%), преждевременные роды (15%) [6].

На сегодняшний день внутриутробное инфицирование плода вышло на 2-е место после гестоза по степени влияния на возникновение хронической фетоплацентарной недостаточности и гипотрофии плода. Установлено возрастание частоты хронической фетоплацентарной недостаточности у беременных с внутриутробным инфицированием до 76,8% [5].

Одним из главных условий профилактики и лечения осложнений беременности, развившихся на фоне урогенитальной инфекции, является своевременная адекватная и комплексная терапия инфекционных заболеваний. Своевременная санация очагов инфекции у беременной предотвращает инфицирование плода, его патологические состояния. До настоящего времени лечение дисбиотических состояний во время беременности остается сложной проблемой, что связано с возможным влиянием используемых препаратов на плод. Наиболее часто применяемыми препаратами для лечения дисбиозов влагалища, помимо антибиотиков, являются метронидазол и клиндамицина фосфат, однако их применение в I триместре беременности противопоказано. Не рекомендуют их применение и в поздние сроки беременности, и в период лактации [7].

Практический опыт позволил выделить препараты, эффективность которых в отношении лечения дисбиотических состояний не представляет сомнений. Современные критерии выбора конкретного “идеального” антисептика основываются на соблюдении принципа безопасности противовоспалительного препарата при доказанной клинической эффективности. Одним из основных барьеров на пути инфекции являются микробные ассоциации нормальной микрофлоры человека. Основная их роль — создание биологической защиты от патогенных микроорганизмов. Поэтому приобретает большое значение активация аутофлоры влагалища.

Таким образом, актуальной является разработка адекватной и своевременной комплексной терапии дисбиотических состояний нижних отделов половой системы у беременных групп высокого риска [8].

1. Объекты и методы исследования

Были обследованы 86 пациенток, которые были разделены на 2 группы, сопоставимые по основным характеристикам. У всех обследованных проведен анализ течения беременности. Пациенткам проводилась комплексная

предгравидарная подготовка, включающая коррекцию гормонального фона и метаболических нарушений.

В 1-ю (основную) группу вошли 46 женщин с синдромом поликистозных яичников и различными формами нарушений микробиоценоза влагалища, которым назначали санацию влагалища метронидазолом с последующим восстановлением нормальной лактофлоры. Использовалось заселение влагалища собственными живыми лактобациллами и формирование индивидуального биоценоза. Метод заключался в использовании селективной среды для культивирования аутолактобацилл. В состав среды после культивирования входили лактобациллы в количестве 40 – 60 в поле зрения, молочная кислота 1,5-2,8%, H_2O_2 2,1-3,3%, pH-4,0-4,3.

Во 2-ю группу вошли 40 женщин с синдромом поликистозных яичников и различными дисбиотическими состояниями влагалища, которым после санации влагалища метронидазолом проводилось восстановление лактофлоры ацилактом.

Критериями эффективности лечения были результаты клинического, бактериологического, а также микроскопического исследований, учитывали также исход беременности, течение родов и раннего послеродового периода.

В третью группу вошли 35 женщин с синдромом поликистозных яичников не получавших коррекции биоценоза влагалища, у которых беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на разных сроках гестации.

Определение необходимого числа объектов наблюдений мы осуществляли с заданной вероятностью $P = 0,95$ и допустимой ошибкой, равной 0,05. Предварительное исследование проводили на малом ($k = 2$) количестве объектов. При этом на каждом объекте выполнялось ($m = 4$) наблюдений. Оценка необходимого числа наблюдений в основном исследовании проводилась на основании дисперсионного анализа [9] из выражения:

$$n \pm \Delta n = \frac{\sum_k \left[\sum_m X_j^2 - \frac{\left(\sum_m X_j \right)^2}{m} \right]^2 t_p^2 \left(1 \pm \frac{1}{\sqrt{2m}} \right)^2}{k(m-1)\epsilon^2 \left(\sum_m X_j \right)^2}, \quad (1)$$

где X_j – значение единичного измерения в предварительном эксперименте; k – количество объектов наблюдения; m – количество наблюдений на одном объекте в предварительном эксперименте; t_p – табличное значение коэффициента Стьюдента для заданной вероятности P и числа степеней свободы $f = m - 1$; ϵ – заданная в относительных единицах допустимая ошибка измерений; n – необходимое число наблюдений в основном исследовании (количество наблюдений m является составной частью числа n); $\pm \Delta n$ – доверительный интервал числа n при заданных значениях P и f .

Измерения, проводимые на живых организмах, подчинены нормальному закону распределения случайных величин. Нормальное распределение (распределение Гауса) определяется двумя параметрами: средним арифметическим значением „ X ” и его средним квадратическим отклонением „ σ ” [9]. По-

этому для количественных характеристик в наших исследованиях вычислялись средние арифметические значения по формуле:

$$X = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i, \quad (2)$$

где X_i – отдельные значения признаков, n – число наблюдений.

Среднее квадратичное отклонение среднего арифметического значения подсчитывались по формуле:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\left[\sum_{j=1}^n X_j^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n X_i \right)^2}{n} \right]}{n(n-1)}}, \quad (3)$$

Сопоставление значимости экспериментальных данных с конкретными величинами проводилось с использованием критерия Стьюдента. Для возможности использования критерия Стьюдента предварительно вычислялся критерий Фишера – Снедекора:

$$F_{\text{наб}} = \frac{(\sigma_i n_i)_6}{(\sigma_i n_i)_M}, \quad (4)$$

При выполнении неравенства с учетом степени свободы с помощью критерия Стьюдента:

$$T_{\text{наб}} = \frac{|x_1 - x_2|}{\sqrt{(n_1 - 1)\sigma_1^2 + (n_2 - 1)\sigma_2^2}} \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}}. \quad (5)$$

оценивалась значимость отличий средних арифметических опыта и контроля при постоянно заданном уровне значимости ($P=0.95$). В случае, когда эмпирически рассчитанные значения критерия Стьюдента ($T_{\text{наб}}$) превышали его табличные критические значения ($T_{\text{таб}}$), отличие средних арифметических признавалось значимым [9].

2. Результаты и их обсуждение

Средний возраст женщин в группах был сопоставимым — $23 \pm 2,3$, $25,1 \pm 2,1$, $24 \pm 2,3$ года соответственно.

Анализ данных бактериоскопического и бактериологического исследований биотопов влагалища и цервикального канала в 1-й (до лечения) и 2-й группах показал, что дисбиотический характер выявленных изменений заключался в резком угнетении резидентной микрофлоры влагалища и цервикального канала (лактобактерии), в норме обеспечивающей колонизационную резистентность этого биотопа, на фоне конкурентного замещения представителями факультативной условно-патогенной группы микроорганизмов: аэробов, анаэробов.

Результаты бактериологических исследований биотопов влагалища и цервикального канала коррелировали с бактериоскопией влагалищных мазков.

Состояние микробиоценоза влагалища у 86 женщин с синдромом поликистозных яичников в предгравидарном периоде характеризовалось следующими вариантами: нормоценоз у 18 (21%), промежуточный тип — у 32 (37%), дисбиоз — у 36 (42%). В результате 1 этапа лечения микробная флора влагалища и цервикального канала существенно изменилась: снизилась концентрация условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Нами выявлено 3 варианта биоценоза после санации. Вариант 1 характеризовался полным отсутствием микрофлоры во влагалище (58%), вариант 2 — наличием единичных лактобацилл (29%), вариант 3 — наличием аэробной и анаэробной флоры (13%). Уже после первого курса терапии после использования собственных лактобацилл у пациенток 1 группы отмечалась нормализация микрофлоры. Нормоценоз выявлен у 40 женщин, промежуточный тип — только у 6, дисбиоза выявлено не было. Рецидив дисбиоза в течение года был выявлен только у 2% пациенток. У женщин 2 группы после 1 курса лечения результаты были иными: нормоценоз у 25, промежуточный тип — у 10, дисбиоз — у 5. Результаты после первого курса терапии, направленной на восстановление биоценоза влагалища, представлены в таблице.

Таблица

**Характер биоценоза влагалища
после первого курса терапии восстановления лактофлоры**

Характер биоценоза влагалища	1 группа после лечения аутолактобациллами (n=46)	2 группа после использования ацилакта (n=40)
Нормоценоз	40*	25
Промежуточный тип	6*	10
Дисбиоз	0*	5

Примечание: * — различия между показателями значимы при заданном уровне ($p = 0,05$)

Восстановление микрофлоры отмечалось только при 2 и 3 курсе лечения, и рецидив дисбиоза в течение года отмечался у 45 % женщин. Положительные результаты терапии выражались в купировании клинических субъективных симптомов на фоне нормализации уровня pH влагалищной среды.

Анализ исходов беременности у женщин 1 группы показал, что самопроизвольным выкидышем закончилось 5 беременностей (11%), преждевременные роды произошли у 3 пациенток (6,5%), в то время как у женщин 2 группы эти показатели соответствовали 11 и 7 (27,5 и 17,5%).

У женщин 3 группы нами была проведена оценка морфологических изменений в тканях плодного яйца и эндометрия. В результате исследования выделено 3 патогенетических варианта самопроизвольных аборт у женщин с эндокринным бесплодием, обусловленным синдромом поликистозных яич-

ников, в первом триместре беременности. Первый вариант (32,5%) характеризовался выраженными изменениями воспалительного характера, которые выражались в лейкоцитарной инфильтрации тканей плодного яйца и децидуальной ткани. Вторым вариантом (40,5%) характеризовался нарушением плацентации и инвазии цитотрофобласта. При этом варианте отсутствовала гестационная перестройка спиральных артерий, определялись наличие бессосудистых ворсин как признак нарушения плацентации, а также выраженная дистрофия клеток децидуальной ткани. При третьем варианте (27%) самопроизвольного аборта отмечались изменения комбинированного характера: лейкоцитарная инфильтрация, неполная гестационная перестройка спиральных артерий, разнообразие типов ворсин по степени их созревания, а также лейкоцитарная инфильтрация эндометрия. По-видимому, проведение коррекции биоценоза влагалища у женщин с синдромом поликистозных яичников и эндокринным бесплодием в предгравидарном периоде позволило бы снизить частоту самопроизвольных абортов, поскольку изменения воспалительного характера в тканях плодного яйца были обнаружены у 59,5% женщин.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить наличие промежуточного типа биоценоза влагалища у 37%, а дисбиоза влагалища у 42% женщин с синдромом поликистозных яичников. Это потребовало назначения двухэтапной схемы лечения, включающей в себя санацию влагалища с последующим восстановлением его биотопа. Доказано преимущество использования аутолактобацилл на втором этапе лечения, учитывая низкий процент рецидива заболевания. В 59,5% случаев самопроизвольных абортов у женщин с синдромом поликистозных яичников в первом триместре беременности было выявлено наличие выраженных изменений воспалительного характера. Проведение в данной группе женщин мероприятий, направленных на санацию влагалища с последующим восстановлением его биоценоза, позволило бы снизить количество осложнений гестации.

Таким образом, проведение оценки биоценоза влагалища у женщин с эндокринным бесплодием, обусловленным синдромом поликистозных яичников на этапе догестационной подготовки с последующей его коррекцией позволяет значительно снизить осложнения гестации у данной группы пациенток.

Литература

- [1] Прилепская, В.Н. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10. — № 18. — С. 16-19.
- [2] Кулаков, В.И. Инфекции, передаваемые половым путем, — проблема настоящего и будущего. / В.И. Кулаков // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 6. — С. 3-6.
- [3] Боровкова, Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода /

- Е.И. Боровкова, И.С. Сидорова // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 2. — С. 20-24.
- [4] Репина, М.А. Лечение и профилактика инфекций нижнего отдела женских половых органов / М.А. Репина, М.М. Сафронова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3. — №2. — С. 100-102.
- [5] Пустотина, О.А. Клинические, морфологические и цитологические критерии диагностики внутриутробной инфекции и прогнозирование инфекционных осложнений у матери и новорожденного: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Пустотина. — М., 1999. — 22 с.
- [6] Позднякова, Т.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников. / Т.И. Позднякова, О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т.3. — №1. — С. 80-85.
- [7] Анкирская, А.С. Бактериальный вагиноз / А.С. Анкирская // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 3. — С. 10-13.
- [8] Буданов, П.В. Методы профилактики, лечения и подготовки женщин с нарушениями микроценоза влагалища к родоразрешению и гинекологическим операциям. / П.В. Буданов, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т.3. — №2. — С. 39-42.
- [9] Углов, Б.А. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях / Б.А. Углов, Г.П. Котельников, М.В. Углова. — Самара, 1994. — 70 с.

Поступила в редакцию 8.09.2006;
в окончательном варианте — 29.09.2006.

RESTORATION OF THE VAGINAL BIOCECENOSIS OF WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME FOR REDUCTION OF THE RISK OF GESTATION COMPLICATIONS³

© 2006 O.B. Kalinkina⁴

An estimation of vaginal biocenosis of women with polycystic ovary syndrome at the preconceptional stage is given. 21% of women has the normal type biocenosis, 37% has the intermediate type and 42% with disbiosis. Two-step scheme of treatment including sanitation of vagina with metronidasol, followed by restoration of normal lactobacillus is proposed. For major group of patients auto-lactobacillus which is cultured on the selective media is used to restore the normal vaginal biocenosis. The advantage of this technique compared with simple use of acelact is shown.

Paper received 8.09.2006.

Paper accepted 29.09.2006.

³ Communicated by Dr. Sci. (Biology) Prof. A.N. Inyushkin.

⁴ Kalinkina Olga Borisovna (maiorof@mail.ru), Dept. of Obstetrics and Gynaecology, Samara State Medical University, Samara, 443099, Russia.