

УДК 616.64+618.1]-002-056.77-084^618.2

DOI 10.17816/pmj36214-20

ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ СУПРУЖЕСКИХ ПАР С ОТЯГОЩЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ АНАМНЕЗОМ С УЧЕТОМ РЕЗУЛЬТАТОВ УГЛУБЛЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Е.А. Сандакова¹, Н.В. Савельева², Ю.В. Ракитина¹, Т.И. Карпунина¹, Е.О. Гостева¹

¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

²Клиника современной гинекологии, г. Пермь, Россия

CHARACTERISTIC FEATURES OF PREGRAVID PREPARATION OF MARRIED COUPLES WITH BURDENED REPRODUCTIVE ANAMNESIS, TAKING INTO ACCOUNT THE RESULTS OF IN-DEPTH STUDY OF GENITAL MICROBIOCENOSIS

Е.А. Sandakova¹, N.V. Savelyeva², Yu.V. Rakitina¹, T.I. Karpunina¹, E.O. Gosteva¹

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Ltd Company "Clinic of Modern Gynecology", Perm, Russian Federation

Цель. Оптимизация прегравидарной подготовки супружеской пары на основе углубленного изучения микрофлоры половых органов супругов и коррекции генитального микробиоценоза.

Материалы и методы. Обследовано 128 супружеских пар, обратившихся на прием с целью подготовки к беременности. Объем обследования включал клиническое исследование, кольпоскопию, УЗИ органов малого таза, бактериоскопическое исследование вагинального отделяемого и уретрального мазка (мужчины), бактериологическое цервикальной слизи и эякулята, генетическое типирование выделенных штаммов. По показаниям проводилась биопсия шейки матки и аспирационная биопсия эндометрия.

Результаты. Выявлена сильная положительная корреляция между бактериоспермией, хроническим цервицитом и хроническим эндометритом ($r > 0,6$), что доказывает роль бактериоспермии в развитии восходящего инфицирования эндоцервикса и эндометрия. При этом условно-патогенная микрофлора, выявленная при наличии бактериоспермии и хронического цервицита в супружеской паре, в 80,0 % случаев является идентичной, что позволяет провести аналогию с инфекциями, передаваемыми половым путем. Показано, что хронический цервицит является в большинстве случаев видимым маркером хронического эндометрита.

© Сандакова Е.А., Савельева Н.В., Ракитина Ю.В., Карпунина Т.И., Гостева Е.О., 2019

тел. +7 912 596 22 46

e-mail: yuvlara2014@gmail.com

[Сандакова Е.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного последиplomного образования; Савельева Н.В. – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог; Ракитина Ю.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО; Карпунина Т.И. – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии с курсом вирусологии; Гостева Е.О. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО].

Выводы. Углубленное изучение микробиоценоза слизистых гениталий супружеской пары с отягощенным репродуктивным анамнезом на этапе прегравидарной подготовки позволяет повысить ее эффективность.

Ключевые слова. Хронический цервицит, хронический эндометрит, бактериоспермия, прегравидарная подготовка.

Aim. To optimize the pregravid preparation of married couples on the basis of in-depth study of genital microflora and correction of genital microbiocenosis.

Materials and methods. One hundred twenty eight married couples were examined regarding their pregravid preparation. The study included clinical investigation, colposcopy, USI of small pelvis organs, bacterioscopic investigation of vaginal isolate and urethral smear (men), bacteriological investigation of cervical mucus and ejaculate, genetic typing of strains isolated. Uterine cervix biopsy and aspiration endometrial biopsy was performed according to indications.

Results. There was detected a strong positive correlation between bacteriospermia, chronic cervicitis and chronic endometritis ($r > 0.6$). It proves the role of bacteriospermia in development of the ascending infection of endocervix and endometrium. At the same time, opportunistic microflora in a married couple, revealed in the presence of bacteriospermia and chronic cervicitis, in 80 % of cases is identical that makes it possible to draw an analogy with sexually transmitted infections. In most cases, chronic cervicitis was shown to be a visible marker of chronic endometritis.

Conclusions. A thorough study of genital mucosa microbiocenosis, implemented in a married couple with burdened reproductive anamnesis at the stage of pregravid preparation, permits to raise its efficiency.

Key words. Chronic cervicitis, chronic endometritis, bacteriospermia, pregravid preparation.

ВВЕДЕНИЕ

Подготовка к беременности является стратегическим направлением организации акушерской и терапевтической службы, при этом доля пар, прошедших прегравидарную подготовку, не превышает 4–5 % по причине недостаточной осведомленности будущих родителей о важности и пользе подобных мероприятий [2]. Доказано, что микробный дисбаланс и неспецифические инфекционные заболевания нижних отделов генитального тракта женщины могут отрицательно влиять на формирование прегравидарного фона, нарушая компенсаторно-приспособительные реакции, необходимые для гестации [6]. На фоне инфекций половых путей 15–20 % установленных беременностей завершается спонтанным абортom, причем большинство в раннем эмбриональном периоде. Угроза прерывания беременности отмечается у каждой второй-третьей беременной с кольпи-

том или цервицитом [4]. Как и любая другая профилактика, прегравидарная подготовка гораздо эффективнее, чем лечение и реабилитация в случае гестационной неудачи. Однако, как правило, она направлена преимущественно на обследование и реабилитацию женщин, а оценке состояния репродуктивного здоровья мужчин уделяется недостаточно внимания [3]. При этом на сегодняшний день воспалительные заболевания мужской половой системы являются одной из самых распространенных причин снижения их репродуктивного потенциала. Бессимптомная бактериоспермия, по мнению ряда авторов, является признаком скрытой инфекции и может быть причиной рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта у женщин [1, 5, 7]. В связи с этим обоснованный комплекс диагностических и лечебных мероприятий, направленных на коррекцию генитального микробиоценоза в супружеской

паре, проводимых на прегравидарном этапе, способен обеспечить наиболее благоприятный фон для наступления желанной беременности и ее успешного разрешения.

Цель настоящего исследования – оптимизация прегравидарной подготовки супружеской пары на основе углубленного изучения микрофлоры половых органов супругов и коррекции генитального микробиоценоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено расширенное клинико-лабораторное обследование 128 супружеских пар репродуктивного возраста, обратившихся на прием к акушеру-гинекологу с целью подготовки к беременности. По результатам предварительного тестирования у всех были исключены инфекции, передаваемые половым путем.

Критериями исключения явились пороки развития наружных и внутренних половых органов, экстрагенитальные или гинекологические заболевания в стадии обострения, положительные тесты на ВИЧ, сифилис, *M. genitalium*, *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Human papillomavirus*, *Herpes simplex virus*, выявление *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* в титре более 10^4 – 10^5 КОЕ/мл, онкологические заболевания, а также отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентов.

Объем обследования включал: клиническое обследование, кольпоскопию, УЗИ органов малого таза, бактериоскопическое исследование вагинального отделяемого и уретрального мазка (мужчины), бактериологическое исследование цервикальной слизи и эякулята, генетическое типирование выде-

ленных штаммов. По показаниям проводилась биопсия шейки матки и аспирационная биопсия эндометрия. Исследование семенной жидкости выполняли по методике, рекомендованной ВОЗ (1999). Бактериоспермия считалась диагностически значимой при обнаружении 10^3 КОЕ в мл и более. При обнаружении бактерий проводилось определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Выделенные из цервикальной слизи и эякулята микроорганизмы подвергались генетическому типированию. Генетическое типирование штаммов осуществляли посредством полимеразной цепной реакции с праймером M13 (RAPD-ПЦР).

Статистическую обработку клинического материала выполняли с помощью параметрического критерия (критерия Стьюдента), непараметрических критериев (χ^2 , коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и статистических программ Microsoft Excel 2002 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных женщин составил $27,6 \pm 0,92$; мужчин – $29,7 \pm 0,96$ г. Соотношение количества родов к количеству других исходов беременностей составило 0,5, а каждая вторая беременность, не закончившаяся родами, прерывалась искусственно. У 68 (53,1 %) пациенток первая беременность закончилась искусственным абортom. Более половины (71 (55,5 %)) женщин указывали на два перенесенных медицинских аборта и более. Самопроизвольные выкидыши и неразвивающаяся беременность были у 24,5 и 17,3 % соответственно. У 73,3 % женщин из числа родивших имело место осложненное течение беременности и родов

(угроза прерывания, преэклампсия различной степени тяжести, утяжеление экстрагенитальной патологии и т.п.). На основании анкетирования мужчин в парах, планирующих беременность и считающих себя здоровыми, был выявлен высокий процент наличия профессиональных вредностей (53,7 %), хронических воспалительных заболеваний гениталий (48,8 %) и варикоцеле (24,8 %). Значительная часть обследованных мужчин имела вредные привычки: каждый второй мужчина курил (46,9 %), а каждый пятый злоупотреблял алкоголем (17,9 %).

В результате проведенного обследования 128 женщин у 97 (75,8 %) из них был диагностирован хронический цервицит. Во всех случаях морфологически подтвержденного хронического цервицита в цервикальном секрете обнаруживали представителей различных видов условно-патогенной микрофлоры. В ходе проведенного обследования половых партнеров пациенток с хроническим цервицитом бактериоспермия в количестве 10^3 КОЕ/мл и более была выявлена в 75,2 % случаев. Все мужчины с бактериоспермией были направлены на специализированный андрологический прием для дальнейшего обследования и лечения. По заключению андролога у 43 пациентов (58,9 %) был диагностирован хронический простатит, у 7 (9,6 %) – варикоцеле, у 23 (31,5 %) – синдром бессимптомной бактериоспермии.

Для оценки состояния эндометрия в парах с хроническим цервицитом и/или бактериоспермией партнера всем женщинам, помимо ультразвукового исследования органов малого таза, проводили аспирационную биопсию эндометрия. По данным эхографии хронический эндометрит выявлялся в 83,5 % (81 пациентка) случаев. Наиболее часто встречающимися эхографическими признаками

являлись неоднородность линии смыкания листков эндометрия, гиперэхогенные мелкие включения в базальном слое, толщина М-эхо во II фазу цикла менее 8 мм. По результатам гистологического исследования эндометрия морфологические признаки хронического эндометрита были выявлены у 91 (93,8 %) женщины из 97 обследованных, а ультразвуковые признаки хронического эндометрита имелись только у 83,5 % обследованных женщин. Это подтверждает, что информативность метода ультразвуковой диагностики хронического эндометрита ограничена и отсутствие эхографических признаков заболевания не исключает его наличие.

С целью идентификации видов условно-патогенной микрофлоры в цервикальной слизи и эякуляте партнеров проведен анализ видового состава микроорганизмов цервикальной слизи и эякулята в парах с выявленным хроническим цервицитом и/или бактериоспермией. Результаты исследования в супружеских парах представлены на рис. 1. Из диаграммы видно, что полное и частичное совпадение видов условно-патогенных микроорганизмов в парах с бактериоспермией и хроническим цервицитом встречалось в 63 % случаев. При этом достоверно чаще выявлялись представители трех видов: *E. coli*, *E. faecalis*, *S. epidermidis* ($p \leq 0,05$).

Анализ совпадения результатов 16 идентификационных тестов штаммов соименных видов, изолированных от обоих супругов, а также спектров антибиотикочувствительности в 89,6 % случаев указывал на их принадлежность к одному и тому же фенотипу. Для доказательства единства происхождения изолятов, обладающих сходными фенотипическими признаками, у 10 супружеских пар было проведено генетическое типирование выделенных микроорганизмов.

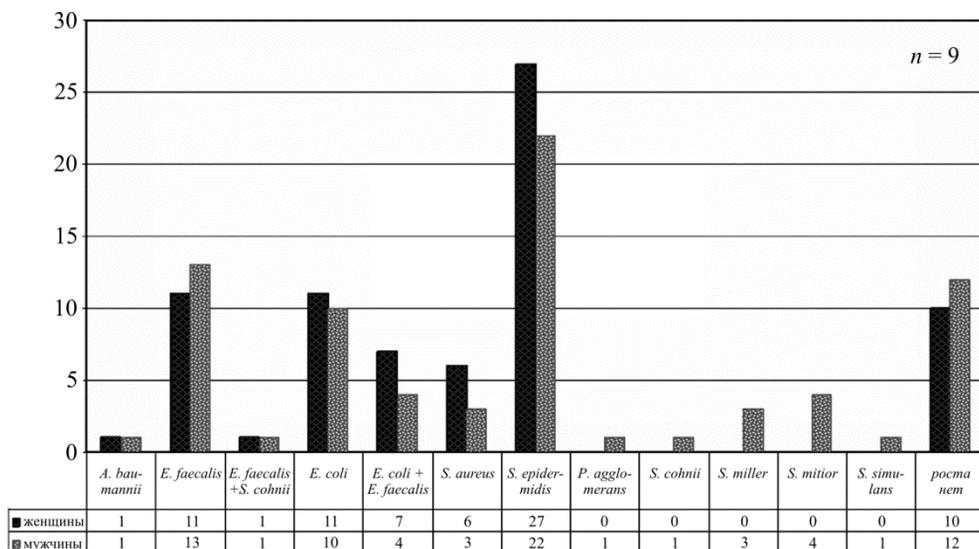


Рис. 1. Совпадение видового состава условно-патогенной микрофлоры в цервикальной слизи и эякуляте в супружеских парах, абс. числа

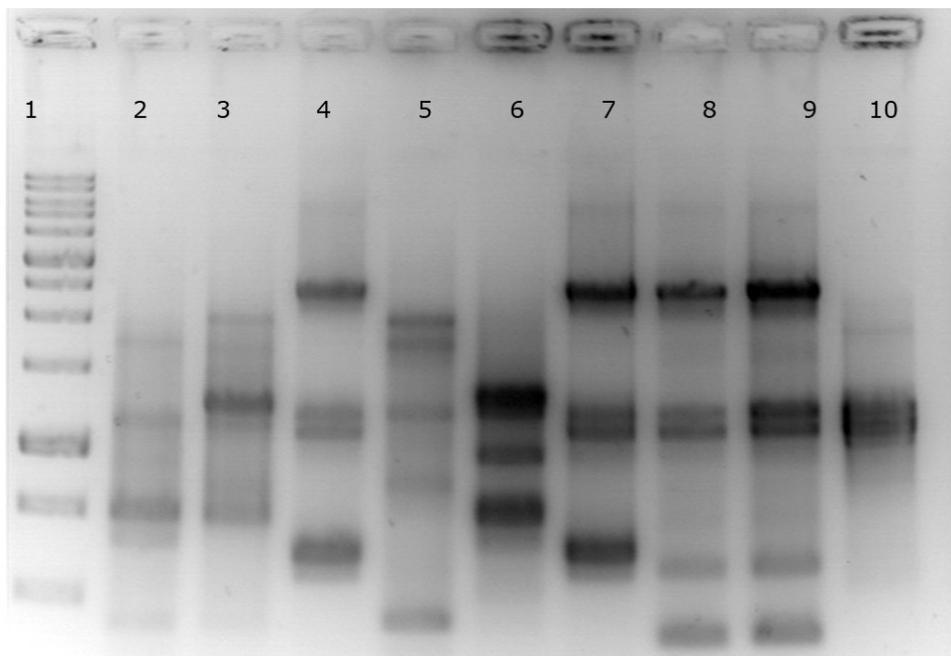


Рис. 2. Электрофореграмма продуктов RAPD-ПЦР с праймером M13 штаммов *E. coli*, изолированных из биологического материала супружеских пар: 1 – маркер молекулярных масс; 3, 5 – культуры от супругов М.; 4, 7 – культуры от супругов П.; 8, 9 – культуры от супругов С.; 2, 6, 10 – прочие образцы

Корреляции между бактериоспермией, хроническим цервицитом и хроническим эндометритом в супружеских парах (показатель Спирмена)

Варианты сочетания патологии репродуктивной системы в основных группах наблюдения ($n = 97$)	Коэффициент корреляции Спирмена	Уровень значимости p
Хронический цервицит и хронический эндометрит	0,786040	0,000000
Бактериоспермия и хронический цервицит	0,745356	0,000000
Бактериоспермия и хронический эндометрит	0,745646	0,000000

По результатам анализа фингерпринтов, установленных с использованием RAPD-PCR, культуры, выделенные от обоих супругов, в 80,0 % случаев являлись представителями одной и той же геномгруппы. Это доказывает, что условно-патогенная микрофлора передается при половых контактах по аналогии с инфекциями, передаваемыми половым путем. Данное обстоятельство является основанием для проведения бактериологического исследования эякулята у партнеров женщин с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом. В качестве примера на рис. 2 приведены результаты молекулярно-генетического изучения культур кишечной палочки, изолированных от супругов в паре. Из приведенных данных следует, что культуры 3–5; 4–7 и 8–9 имеют идентичные RAPD-профили, т.е. являются близкородственными штаммами.

Проведен анализ сочетанного выявления бактериоспермии, хронического цервицита и хронического эндометрита в обследуемых супружеских парах. Установлено, что при наличии бактериоспермии у партнера возрастает риск рецидивирующего хронического цервицита и эндометрита у женщины. Для оценки взаимосвязи между хроническим цервицитом, хроническим эндометритом и бактериоспермией мы воспользовались методом ранговой корреляции Спирмена, который позволяет определить силу и направление связи между исследуемыми признаками (таблица). Выяв-

лена сильная положительная корреляция между бактериоспермией, хроническим цервицитом и хроническим эндометритом ($r > 0,6$). Это подтверждает наличие связей, установленных при клинико-лабораторных исследованиях.

Выводы

Проведенное исследование показало, что прегравидарная подготовка супружеской пары с отягощенным репродуктивным анамнезом не должна ограничиваться только стандартным клиническим обследованием. Зачастую невыявленная и, следовательно, не леченная скрытая инфекция полового партнера, вызванная условно-патогенной микрофлорой, так же, как и генитальные инфекции, обусловленные абсолютными патогенами, способствует развитию хронического рецидивирующего цервицита и эндометрита у женщины. Следовательно, расширенное обследование, включающее углубленное изучение микробиоценоза половых органов супругов и выявление персистирующего воспалительного процесса в органах репродуктивной системы, является необходимой частью лечебно-диагностических мероприятий на этапе планирования беременности. Это позволяет провести своевременное лечение и тем самым повысить эффективность прегравидарной подготовки, что особенно важно у супружеских пар, имеющих отягощенный репродуктивный анамнез.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Инфекции в акушерстве и гинекологии: практ. руководство. Под ред. проф. В.К. Чайки. Донецк: ООО Альматео 2006; 640.

2. *Радзинский В.Е. и др.* Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала Status Praesens 2016; 80.

3. *Савельева Н.В.* Клинико-микробиологическое обоснование новых подходов к преконцепционной подготовке супружеских пар: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь 2011; 24.

4. *Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х 2005; 304.

5. *Соловьева Ю.А.* Медико-социальные проблемы формирования репродуктивного здоровья мужчин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2009; 47.

6. *Ширева Ю.В.* Многофакторный подход к оценке и оптимизации здоровья женщин с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища на прегравидарном этапе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2012; 50.

7. *Carr B.R.* Optimal diagnosis and medical treatment of male infertility. *Semin Reprod Med* 2013; 31: 231–232.

Материал поступил в редакцию 28.01.2019