

Молчанова О. В.,

кафедра акушерства та гінекології,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ОЦІНКИ РОЗЛАДІВ УМОВНОПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ ПРИ ГЕНІТАЛЬНОМУ ЕНДОМЕТРІОЗІ

Анотація. У зв'язку зі зростанням ролі умовнопатогенної мікрофлори у вивченні проблеми генітального ендометріозу важливим етапом стає детекція даних мікроорганізмів та речовин, що вони продукують – ендотоксину (ЛПС). Сполука ЛПС має вузькі межі методик детекції, проте виявлення та визначення типу мікроорганізмів, які здатні його виділяти, в останні роки набуло нового значення.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, умовнопатогенна флора, тест-система «Фемофлор», візуально-аналогова шкала.

Постановка проблеми. На сьогодні генітальний ендометріоз виходить на одне з перших місць у структурі гінекологічної захворюваності жінок репродуктивного віку. Патологія має складний і не до кінця вивчений патогенез. До того ж на сьогодні існує тенденція до зростання частоти генітального ендометріозу – з 1996 р. по 2010 р. – у 1,5 рази (та коливається у межах від 7 до 59%) [1].

Страждання, яких зазнають хворі на генітальний ендометріоз (болі, порушення репродуктивної функції, маткові кровотечі, спайкова хвороба тощо), можливість серйозних ускладнень, що, зокрема, пов'язано з поширенням ендометріозного процесу на суміжні органи, жіноче безпліддя, шанс розвитку раку з ендометріозу, збільшення частоти хірургічних втручань, які позбавляють жінку репродуктивної функції (проте не завжди попереджують рецидив захворювання), призначення довготривалих і не завжди виправданих курсів лікування – все це збільшує актуальність дослідження цього захворювання [1; 2].

Найменш дослідженим залишається питання етіології та патогенезу генітального ендометріозу. На сьогодні у вивченні проблеми генітального ендометріозу зростає роль впливу умовнопатогенної грамнегативної мікрофлори (*Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*), неспороутворюючих анаеробів (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* spp.), які у симбіозі з аеробами утворюють високовірулентні полімікробні асоціації, резистентні до більшості антибактеріальних препаратів, котрі часто призначаються внаслідок недосконалої діагностики генітального ендометріозу на ранніх стадіях [3]. Це веде до гіперпродукції ендотоксину (ліпополісахариду – ЛПС) внаслідок не лише підвищеного розпаду основного ендотоксинуотворюючого мікроорганізму в організмі – *Escherichia coli* (в кишечнику), а й активізації росту та підвищеного розпаду умовнопатогенної грамнегативної мікрофлори

піхви (теж здатної до ендотоксинуотворення). Теорія розладу умовнопатогенної мікрофлори статевих шляхів у патогенезі генітального ендометріозу лише починає розроблятися. Саме це спричинило звернення до цієї проблеми.

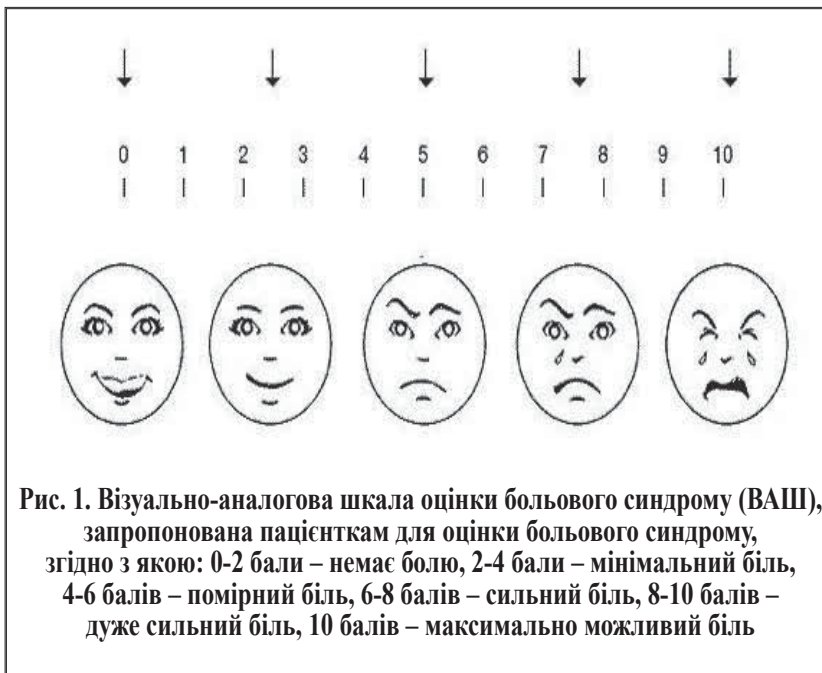
Перебігу ендометріозу на тлі урогенітальних інфекцій, запальних захворювань, взаємообтяженню цих процесів, формуванню «хибного кола» даних патологій вже присвячено кілька досліджень [2; 3]. Проте збільшилася частота і важкість інфекційно-запальних ускладнень, чому сприяють і зміни імунної системи жінок, хворих на генітальний ендометріоз, під впливом довготривалої гормональної та антибактеріальної терапії. Остання більшості хворих на генітальний ендометріоз не показана і проводиться через неправильне діагностування цієї хвороби як запального процесу різної локалізації або при поєднанні останніх із генітальним ендометріозом. При ендометріозі, поєднаному з дисбіотичними процесами геніталій, також спостерігається синдром взаємообтяження – генералізації болю, його більшої інтенсивності, розладів менструальної функції. Ендометріоз викликає і підтримує активність місцевого запального процесу, зумовлює дисбіоз, а останні сприяють прогресуванню та погіршенню перебігу ендометріозу, що теж створює «хибне коло».

Якщо в останні роки аспекти вивчення запальних процесів, поєднаних із генітальним ендометріозом, дедалі ширше висвітлюються в літературі, то праць щодо оцінки стану мікробіоценозу піхви, ролі розладів умовнопатогенної мікрофлори у пацієнток при генітальному ендометріозі та способів діагностики даної проблеми й досі існує недостатньо.

Вищенаведене визначає необхідність подальшого різнобічного поглибленого вивчення генітального ендометріозу в поєднанні з розладами мікрофлори статевих шляхів і вдосконалення методів їхньої своєчасної діагностики та адекватного лікування.

У зв'язку зі зростанням ролі умовнопатогенної мікрофлори у вивченні проблеми генітального ендометріозу важливим етапом стає детекція даних мікроорганізмів та речовин, що вони продукують – ендотоксину. Сполука ЛПС має вузькі межі методик детекції, проте виявлення й визначення типу мікроорганізмів, що його продукують, в останні роки набуло нового значення.

У результаті глибокого вивчення етіологічної структури бактерій, що обумовлюють різні порушення мікробіоценозу урогенітального тракту, спектр умовнопатогенних мікроорганізмів постійно розширюється. Багато мікроорганізмів до кінця не вивчено, однак без-



перечною є полімікробна етіологія урогенітальних дисбіозів, особливо при генітальному ендометріозі. Бактеріологічний спосіб діагностики порушень мікробіоти піхви і цервікального каналу ще й досі залишається «золотим стандартом», за якого визначаються видовий склад, титр переважаючих мікроорганізмів, чутливість до антибіотиків, проте ряд значущих збудників важко піддається культивуванню (анаероби, внутрішньоклітинні мікроорганізми тощо).

До некультивованих мікроорганізмів належать, наприклад, облигатно-анаеробні грампозитивні бактерії *Atopobium vaginae* – маркер бактеріального вагінозу з рецидивуючим перебігом. Вони не мають специфічних мікроскопічних ознак, стійкі до традиційного лікування бактеріального вагінозу. Бактеріоскопічний метод, що досить успішно використовується для діагностики-скринінгу жінок репродуктивного віку, виявився малоприматним для детекції бактерій із вираженим поліморфізмом (від дрібних грампозитивних коків до паличок).

У зв'язку із цим мають бути розроблені та впроваджені у практику інноваційні підходи в діагностиці інфекцій, обумовлених умовнопатогенними мікроорганізмами. Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу можливе визначення всіх потенційно значущих мікроорганізмів, включаючи анаероби і внутрішньоклітинні патогени.

Метод кількісної Real-Time ПЛР діагностики мікробіоти урогенітального тракту жінок дозволяє проводити ідентифікацію рівня загального мікробного обсіменіння піхви, оцінювати стан нормофлори, встановлювати порушення балансу умовнопатогенної флори, проводити моніторинг лікування та контроль відновлення нормальної мікрофлори.

За допомогою методу генодіагностики Real-Time ПЛР тест-системи «Фемофлор» можуть бути виявлені облигатно-анаеробні грампозитивні бактерії (*Atopobium vaginae*), облигатно-анаеробні грамнегативні бактерії (*Prevotella*, *Veillonella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia*,

Leptotrichia, *Megasphaera*, *Dialister*, *Lachnobacterium*, тощо).

Мета роботи – обґрунтувати діагностичну значимість вивчення мікробіоценозу статевих шляхів та поглибленої оцінки видового складу мікрофлори піхви (умовнопатогенної мікрофлори) у жінок із генітальним ендометріозом.

Матеріали та методи. У роботі використано шкалу оцінки больового синдрому ВАШ (візуально-аналогову шкалу), мікроскопію мазків проводили з попереднім фарбуванням їх за Грамом, поглиблену оцінку мікрофлори статевих шляхів – за допомогою методу кількісної Real-Time ПЛР діагностики мікробіоти (тест-системи «Фемофлор»). Для дослідження нами було набрано кілька тематичних груп:

– 1 групу склали жінки з ендометріозом на фоні змін мікробіоценозу статевих шляхів (62 пацієнтки);

– 2 групу склали жінки з ендометріозом без змін мікрофлори (42 пацієнтки);

– 3 групу сформували пацієнтки з бактеріальними урогенітальними інфекціями та розладами мікрофлори статевих шляхів (35 пацієнток, серед яких 12 жінок із діагнованим хламідіозом, 10 пацієнток з уреї- та мікоплазмозом, 6 пацієнток із поєднанням вказаних інфекцій та 7 жінок із гарднерельозом. У 8 жінок даної групи виявлено помірні аеробно-анаеробні зміни мікробіоценозу, у 27 – помірні анаеробні зрушення);

– 4 група була обрана групою контролю і складала 40 здорових жінок.

Виклад основного матеріалу дослідження. Пацієнткам всіх обстежуваних груп було запропоновано оцінити свій больовий синдром за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) (рис.1).

Результати обстеження пацієнток 1 групи дозволили зафіксувати наступні дані:

– у 4-6 балів оцінили вираженість больового синдрому 28 жінок (45,1%);

– у 6-8 балів – 22 пацієнтки (35,5%);

– у 8-10 балів – 12 респонденток (19,4%).

Варто зазначити, що больовий синдром у жінок 2 групи (жінки з генітальним ендометріозом без розладів мікрофлори) був меншим та оцінювався у 2-4 бали за шкалою ВАШ.

Пацієнтки 3 групи оцінили больовий синдром наступним чином:

– 0-2 бали – 13 пацієнток (37,1%);

– 2-4 бали – 12 респонденток (34,3%);

– 4-6 балів – 10 жінок (28,6%).

Отже, за умов поєднання розладів мікробіоценозу з генітальним ендометріозом визначається більша інтенсивність больового синдрому, ніж, наприклад, у жінок лише з розладами мікробіоценозу навіть у поєднанні з урогенітальними інфекціями.

Під час проведення мікроскопії мазків нами було отримано наступні дані (табл.1).

Результати аналізу мазків з піхви обстежуваних пацієнток

Статистичний показник	1+2 група – пацієнтки з ендометріозом (n=62+42)	3 група – жінки з урогенітальними інфекціями та розладами мікрофлори (n=35)	4 група – здорові жінки (n=40)
Кількість лейкоцитів	0-10 в полі зору (n=45) 10-20 в полі зору (n=51) 20 і більше (n=8)	10-20 в полі зору	0-10 в полі зору
Кількість плоского епітелію	Велика кількість	Велика кількість	Помірна кількість
Кількість слизу	Помірно (n=57) Велика кількість (n=47)	Велика кількість	Помірно
Кількість грам-позитивних паличок (паличок Додерляйна)	Невелика кількість	Невелика кількість	Велика кількість
Кількість грам-негативних бактерій	Помірно	Велика кількість	Відсутні
Гонококи	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
Трихомонади	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
Хламідії	Виявлено (n=10)	Виявлено (n=12)	Не виявлено
Ключові клітини	Виявлено (n=54)	Виявлено (n=7)	Не виявлено
Кандіда	Виявлено (n=47)	Виявлено (n=23)	Не виявлено

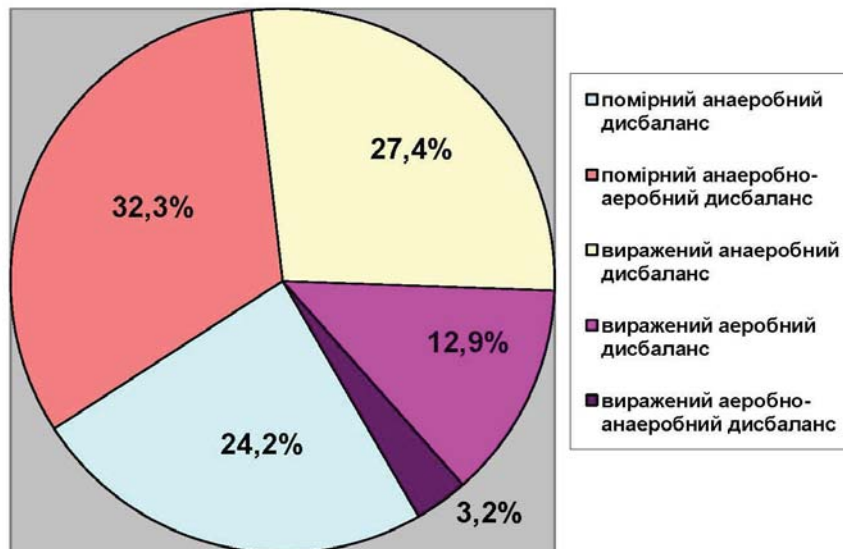


Рис. 2. Результати ПЛР-обстеження у пацієнток 1 групи (жінки з генітальним ендометріозом на тлі розладів мікробіоценозу), %

Таким чином, у пацієнток з ендометріозом та жінок з урогенітальними інфекціями дійсно діагностовано різний ступінь вираження запального синдрому та бактеріального обсеменіння, виявлено дисбіотичні прояви та кандидоз (у 70 жінок 1-3 груп). У деяких пацієнток 1 групи діагностовано хламідіоз (16,1% випадків). На основі отриманих даних можна зробити висновок про те, що пацієнтки 1 та 3 групи мали переважно 3 ступінь чистоти піхви, пацієнтки 2 групи та групи контролю – 1-2 ступінь.

Наступний етап включав обстеження за допомогою методу ПЛР та проводився для виявлення ступеня вираження дисбіотичних проявів та детекції урогенітальних інфекцій у пацієнток.

За результатами аналізу тест-системою «Фемофлор» щодо дисбалансу мікрофлори ми отримали наступні дані у пацієнток 1 групи (рис. 2).

Таким чином, у 15 пацієнток 1 групи (24,2%) виявлено помірний анаеробний дисбаланс, у 20 (32,3%) – помірний анаеробно-аеробний дисбаланс, у 17 пацієнток (27,4%) – виражений анаеробний дисбаланс, у 8 респонденток (12,9%) – виражений аеробний дисбаланс, у 2 жінок (3,2%) – виражений аеробно-анаеробний дисбаланс. У пацієнток 2 групи діагностично значимих змін виявлено не було.

Щодо респонденток із 3 групи, то у всіх пацієнток було підтверджено діагноз, встановлений за допомогою ПЛР дослідження попередньо, у 8 пацієнток (22,9%) діагностовано додатково аеробно-анаеробний дисбаланс, у 27 – лише анаеробний (77,1%).

Варто окреслити, що під час зіставлення результатів обстеження за допомогою методу ПЛР з даними, отриманими у пацієнток 1 групи за допомогою шкали ВАШ, було отримано наступні результати (табл. 2).

**Оцінка больового синдрому за допомогою ВАШ та результати ПЛР у пацієнток групи 1
(жінки з генітальним ендометріозом на тлі розладів мікробіоценозу)**

Оцінка за ВАШ	Результати ПЛР
4-6 балів (n=28)	1. Помірний анаеробний дисбаланс (n=15) 2. Помірний анаеробно-аеробний дисбаланс (n=10) 3. Виражений анаеробний дисбаланс (n=3)
6-8 балів (n=22)	1. Помірний анаеробно-аеробний дисбаланс (n=10) 2. Виражений анаеробний дисбаланс (n=12)
8-10 балів (n=12)	1. Виражений аеробно-анаеробний дисбаланс (n=2) 2. Виражений аеробний дисбаланс (n=8) 3. Виражений анаеробний дисбаланс (n=2)

Отже, стан дисбіозу корелював з оцінкою за шкалою ВАШ.

Висновки. У пацієнток з ендометріозом присутні дисбіотичні зміни різного ступеня, які не виявлялися за допомогою рутинних аналізів мазків на флору методом мікроскопії, проте вимагають корекції.

Тест-система «Фемофлор» – чутливий метод лабораторного обстеження, що дозволяє виявити приховані явища порушення мікрофлори.

Ступінь важкості розладів мікрофлори корелює із суб'єктивною оцінкою больового синдрому за ВАШ.

Умовнопатогенна мікрофлора вірогідно відіграє одну з основних ролей в етіопатогенезі генітального ендометріозу та розвитку синдрому взаємообтяження.

Перспективи дослідження. Всебічне вивчення проблеми впливу умовнопатогенної мікрофлори на перебіг генітального ендометріозу надасть можливості проводити корекцію схем лікування та розуміння проблеми синдрому взаємообтяження не лише запальних захворювань та ендометріозу, а й розладів мікробіоценозу на фоні ендометріозу.

Література:

1. Баскаков В.П. Эндометриодная болезнь / В.П. Баскаков, Е.Ф. Кира, Ю.В. Цвелев. – СПб. : ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 452 с.
2. Чубей Г.В. Вплив запального процесу геніталій на перебіг аденоміозу у жінок репродуктивного віку / Г.В. Чубей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 1. – С. 88–91.
3. Zejorio P. Pathogens response of urogenital tract infections for women with endometriosis. Follow-up report on a randomized controlled trial / P. Zejorio, T. Juarez, T. Leccesse et al. // Journal of Medical Microbiology. – 2014. – Vol. 2. – P. 10–19.

Молчанова Е. В. Диагностическая значимость оценки расстройств условнопатогенной микрофлоры при генитальном эндометриозе

Аннотация. В связи с возрастанием роли условнопатогенной микрофлоры в изучении проблемы генитального эндометриоза важным этапом становится детекция данных микроорганизмов и веществ, которые они продуцируют – эндотоксина (ЛПС). Соединение ЛПС имеет узкие пределы методик детекции, однако обнаружение и определение типа микроорганизмов, которые его способны выделять, в последние годы приобрело новое значение.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, условнопатогенная флора, тест-система «Фемофлор», визуально-аналоговая шкала.

Molchanova O. Diagnostic value of the estimation disorders of conditionally pathogenic microflora for women with genital endometriosis

Summary. With the increasing role of conditionally pathogenic microflora in the study of endometriosis, an important step is the detection of such microorganisms and the substances they produce – endotoxin. Compound LPS has narrow limits of detection methods, but identification and determination of the type of microorganisms that produce it in recent years has gained a new significance.

Key words: endometriosis, conditionally pathogenic microflora, «Femoflor»-test, visual analogue scale.