

Нургалиева Елена Викторовна

**МИКРОБИОТА ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ПРИ
ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ПРИДАТКОВ МАТКИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии МИ РУДН,
доктор медицинских наук

**Новикова
Владислава Александровна**

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор

**Селихова
Марина Сергеевна**

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор

**Дубровина
Светлана Олеговна**

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1).

Защита диссертации состоится «28» августа 2019 года в 13.00 часов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6 на заседании Диссертационного совета Д.212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.203.01
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сохранение здоровья женщины является первоочередной задачей национального уровня в России (Радзинский В.Е., 2018). ВОЗ сформулировала «План действий по охране сексуального и репродуктивного здоровья в поддержку выполнения Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. в Европе — никого не оставить без внимания» (ВОЗ, 2017). Острые воспалительные заболевания органов малого таза являются одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний во всем мире (Уткин Е.В., 2015). В период 2005-2016 гг. отмечен тренд значительного снижения заболеваемости населения болезнями, передаваемыми преимущественно половым путем (Росстат, 2017), однако лидирующие позиции в этиологии и патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки (ГВЗПМ) заняли ассоциации микроорганизмов (Белокриницкая Т.Е., 2018).

Современные устои общества расширили границы сексуальных предпочтений, увеличив риск инфекций, ассоциированных с путешествием (Korzeniewski K., Juszczak D., 2015), или сезонных острых воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) (Xholli A. et al., 2014). ГВЗПМ могут вызываться и условно-патогенными микроорганизмами (Гущин А.Е., 2017).

Десятилетия изучения роли микробиоты половых путей и ее дисбиоза в развитии ГВЗПМ, в глобальном влиянии на здоровье женщины оставляют множество нерешенных вопросов (Reimers L.L., 2016; van de Wijgert, 2017). Нормальная или аномальная вагинальная микробиота является сложной экосистемой, подвергнутой генетическим, этническим, эпигенетическим, поведенческим и другим влияниям. Нормальная микробиота характеризуется доминированием лактобацилл. Однако нормальный биоценоз биотопа влагалища у женщин в репродуктивном возрасте выявляется крайне редко – у 13,9% пациенток в возрасте 18–48 лет (Соловьева А.В., 2017).

Степень разработанности темы. Имеются убедительные сведения о том, что особенности микрофлоры половых путей, ее дисбиоз сопряжены с риском развития ВЗОМТ при отсутствии патогенной микрофлоры. Дефицит лактобактерий в сочетании с повышенным количеством условно-патогенной микрофлоры не раз рассматривался как угроза развития ВЗОМТ (Ворошилина Е. С., 2018; Borgdorff H. et al., 2016; Nunn K.L., 2016; van Houdt R. et al., 2018). Известно, что ГВЗПМ сопряжены с риском хирургического лечения (Радзинский В.Е., 2014; Белокрыницкая Т.Е., 2018). Они представляют угрозу для развития тяжелых осложнений и угрожающих жизни состояний (тубоовариальный абсцесс, перитонит, септический шок, сепсис и др.), нарушений менструальной и репродуктивной функции (Синчихин С.П., 2015; Радзинский В.Е., 2017). Перенесенный воспалительный процесс в ткани яичников, хирургическое вмешательство на придатках матки признаны фактором риска снижения овариального резерва женщины (Зулумян Т. Н. и соавт., 2012; Еркенова С.Е., 2014; Дмитриева М.Л., 2018; Cui L., 2016).

Несмотря на то в настоящее время разработаны клинические рекомендации по ведению больных с урогенитальными инфекциями (2016, 2017), во всем мире продолжается поиск потенциальных причин потери микробиотой ее «здоровых» свойств, как одной из основных признанных причин развития ГВЗПМ, сопряженных с риском хирургического лечения (Радзинский В.Е., 2016; Walther-António M.R., 2016; van de Wijgert, 2017), что и послужило стимулом для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить исходы лечения пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки, требующих хирургического лечения.

Задачи исследования:

1. Выявить клиничко-anamнестические факторы вероятного риска хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки;

2. Определить особенности микробиоты половых путей женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки, потребовавших хирургического лечения;

3. Определить и дифференцировать по степени выраженности (значимости) предикторы необходимого хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки.;

4. Разработать модель математического прогноза риска органуносящего хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки.

Научная новизна. Расширены представления о патогенезе ГВЗПМ у женщин репродуктивного возраста, требующих хирургического лечения, в том числе органуносящего. Показано, что особенности микробиоты половых путей могут быть следствием совокупного воздействия социально-биологических факторов (возраст женщины, возраст начала половой жизни, количество аборт, число беременностей и родов, длительность применения ВМК), уменьшения вагинальной кислотности и увеличения ИМТ, а ее изменения сопряжены с риском ГВЗПМ, требующих хирургического лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлены новые данные о роли микробиоты половых путей в патогенезе ГВЗПМ, требующих хирургического лечения у женщин репродуктивного возраста. Выявлены предикторы органуносящих операций. Установлены значимая линейная и нелинейная связи между вероятным риском хирургического лечения ГВЗПМ, его объемом, тяжестью общего состояния, и анамнестическими данными и их совокупностью, ИМТ, вагинальной кислотностью, видом и количеством микроорганизмов, выделенных в цервикальном канале, что определяет лечебно-диагностическую тактику. Разработаны модели математического прогноза хирургического лечения ГВЗПМ, которые обладают высокой информативностью ($p < 0,05$), адаптированные к рутинному применению в условиях женской консультации.

Методология и методы исследования. Работа выполнена в период 2013–2018 гг. на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии

Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (зав. кафедрой – член-корр. РАН, проф. В. Е. Радзинский), набор клинического материала выполнен в гинекологическом отделении ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана (главный врач – к.м.н. Папышева О. В.).

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

В проспективное когортное исследование включены 80 пациенток с ГВЗПМ (код МКБ N70). Программа и дизайн исследования представлены на Рисунке 1.

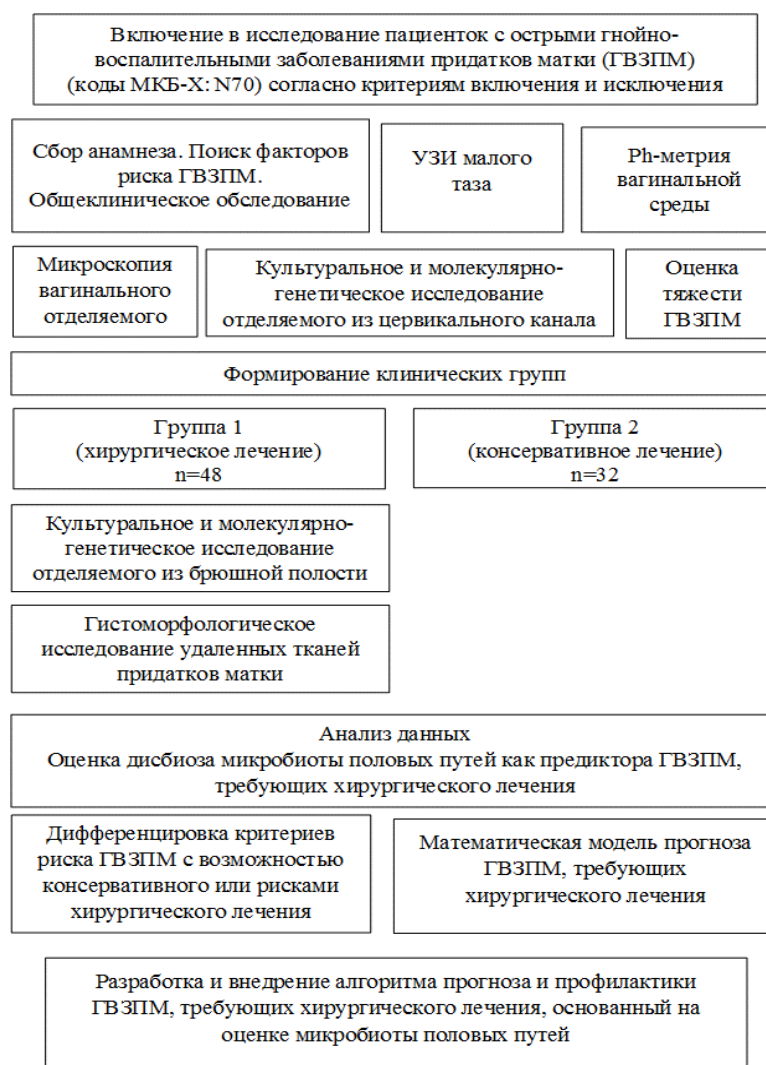


Рисунок 1 — Программа и дизайн исследования

Были сформированы две клинические группы. В Группу 1 были включены 48 женщин с осложненным течением ГВЗПМ, требующих хирургического лечения; в Группу 2 — 32 женщины с неосложненными ГВЗПМ, которым проводили консервативное лечение.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, ГВЗПМ, одностороннее поражение придатков матки, информированное согласие пациентки на показанное лечение. Критерии исключения: хирургическое лечение придатков матки с двух сторон в анамнезе, беременность, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

Диагностика, лечение пациенток соответствовали Приложению 4 Приказа МЗ РФ от 05.11.98 № 323 «Об отраслевых стандартах объемов акушерско-гинекологической помощи».

При общем осмотре оценивали телосложение, конституциональные особенности и антропометрические данные. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: $ИМТ = \frac{Масса (кг)}{Рост^2 (м)}$.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппаратах GE Voluson S6 с конвексным датчиком 3,5 МГц и вагинальным датчиком 5 МГц.

Измерение кислотности вагинального отделяемого проводили с помощью тест-полосок Кольпо-тест Ph (ООО БИОСЕНСОР АН, Россия).

Бактериоскопию отделяемого из заднего свода влагалища и цервикального канала проводили в лаборатории ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана (зав. отделением — к. м. н. Широкова С. В.), выполняли окраску материала по Граму, применяли световой микроскоп с использованием иммерсионной системы.

Бактериологическое исследование проводили в ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана (зав. отделением — Буркова Ф. В.): микробиологический посев отделяемого цервикального канала и брюшной полости производили на среду Эндо (производство ФГУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия) для определения микроорганизмов кишечной группы, кровяной агар (производство Pronadisa, Conda, Испания) для определения грамположительных микроорганизмов, желточно-солевой агар (производство ФГУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия) для

определения *Staphylococcus spp.*, Энтерококковый агар, среда Сабуро (производство ФГУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия) для определения *Candida spp.*».

Молекулярно-генетическое исследование содержимого влагалища, цервикального канала и брюшной полости проводили в НИИ Эпидемиологии (зав. отделением – к. б. н. Гущин А. Е.), использовали тест-систему Флороценоз. Забор материала производили из заднего и боковых сводов влагалища, цервикального канала, брюшной полости в пробирку Эппендорф, содержащую 0,5 мл «Транспортной среды с муколитиком» (производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). Экстракцию ДНК из биологического материала проводили с использованием сорбентной методики ДНК-Сорб-АМ (производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), проводили амплификацию на приборе Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия).

Лапароскопию выполняли по общепринятой методике под эндотрахеальным наркозом в положении Тренделенбурга с использованием аппаратуры фирмы «Karl Stors» (ФРГ) и Olympus (Япония).

При морфологическом исследовании проводили окраску препаратов гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Данные исследования проводили на базе патологоанатомических отделений ГБУЗ ГKB №29 им. Н. Э. Баумана (зав. отделением — Картавых С. Д.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Микробиологической детерминантой тяжести ГВЗПМ и рисков хирургического лечения являются: снижение, вплоть до полного отсутствия, *Lactobacillus spp.*, доминирование *Gardnerella vaginalis*, ассоциация условно-патогенных микроорганизмов, относящихся к условно-патогенной флоре, сопряжены с риском восходящей инфекции, приводящей к острому воспалению тканей придатков матки, некрозу, склеротической дегенерации, нейтрофильной и лимфоплазмоцитарной воспалительной инфильтрации маточной трубы, диффузной полиморфноклеточной воспалительной реакции в ткани яичника, формированию пиогенной капсулы, тубоовариального абсцесса, пиосальпинкса,

спаек в малом тазу, необходимости сальпингэктомии, сальпингоофорэктомии, сальпинговариолизиса, коагуляции ткани яичника, маточной трубы.

2. Риски хирургического лечения ГВЗПМ определяет взаимосвязь ($p < 0,05$) между микробиотой половых путей (видовым составом, количеством микроорганизмов) и накопительным эффектом анамнестических событий (возрастом женщины, возрастом начала половой жизни, числом аборт, беременностей и родов), длительностью применения ВМК, ИМТ и вагинальной кислотностью.

3. Нормализация микробиоты половых путей женщин репродуктивного возраста является резервом повышения эффективности профилактики органосохраняющего хирургического лечения ГВЗПМ, мерой профилактики ятрогенного риска снижения овариального резерва и последующего снижения фертильности женщин репродуктивного возраста.

Степень достоверности и апробация результатов. Математический и статистический анализ данных выполняли с применением программ Statistica 12.0, Microsoft Excel 2007. Изучали показатели описательной статистики: среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). Статистическую значимость различий средних величин (p), измеренных в двух независимых выборках, при нормальности распределения вариаций определяли на основании t -критерия Стьюдента, при ненормальности распределения - U критерия Манна-Уитни. При сравнении трех и более независимых групп использовали непараметрический критерий Краскела - Уоллиса (H -критерий, с оценкой уровня значимости различий (p)). Линейную связь между двумя количественными показателями и ее тесноту оценивали на основании коэффициента корреляции Пирсона (r), оценивали его статистическую значимость (p). Значимость различий частоты исходов определяли по критерию Хи-квадрат (χ^2), при количестве наблюдений менее 10 – χ^2 с поправкой Йейтса.

Для оценки отношения частоты исхода при влиянии изучаемого фактора к частоте исходов вне влияния этого фактора определяли относительный риск (ОР). Определяли отношение шансов (ОШ) – отношение шансов определённого

события для первой группы к шансам аналогичного события для другой группы. Для ОР и ОШ рассчитывали с 95%-е (верхним и нижним) доверительные интервалы (ДИ). Для прогнозирования вероятности развития исхода на основании определенного параметра применяли метод бинарной логистической регрессии, где зависимая переменная «у» принимает одно из двух значений — число от 0,5 до 0 (событие не произошло) и от 0,5 до 1 (событие произошло), «х» - предиктор. Критерием оценки качества логистической регрессии являлось ОШ, или отношение несогласия, величина которого более 1,0 больше 1 свидетельствовала о значимости модели. Для классификации межгрупповых различий использовали дискриминантный анализ (ДА) (Wilk's Lambda — лямбда Уилкса), производили расчёт линейных уравнений (прогностических моделей ДА), предполагающих принадлежность показателей к анализируемой группе: $N = k_1 \cdot \text{параметр}_1 + k_2 \cdot \text{параметр}_2 + \dots + k_3 \cdot \text{параметр}_3 - \text{Константа}$. Вероятным считали прогноз для группы с наибольшим значением N. В качестве классификатора, подтверждающего нелинейную разделимость групп, использовали нейронные сети (анализ чувствительности (sensitivity analysis) модуля автоматизированных нейронных сетей (Automated Neural Networks (SANN)).

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XVIII Всемирном конгрессе по контраверсиям в акушерстве, гинекологии и бесплодию (Вена, 2013); Научно-практической конференции РУДН «Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы» (Москва, 2014); XIV Всемирном конгрессе по менопаузе (Канкун, 2014), II Научно-практической конференции РУДН «Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы» (Москва, 2015).

Разработанная модель оценки вероятностного риска хирургического лечения ГВЗПМ внедрена в клиническую практику в гинекологическом отделении ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана (главный врач – к.м.н. Папышева О. В.). Положения диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (зав. кафедрой — член-корр. РАН, проф. В. Е. Радзинский). Апробация диссертации

состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (Протокол №11 от 6 марта 2019 г.).

Участие автора в сборе первичного материала превышает 90%, в обобщении, анализе и внедрении результатов работы в практику — 100%. Все научные положения и выводы сформулированы автором лично.

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, 3 из которых — в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Диссертация состоит из введения, содержащего полные сведения о методологии и методах исследования, обзора литературы, глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы. Работа изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами и 50 рисунками. Представлены ссылки на 242 источника литературы, из них 120 отечественных и 122 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Возраст женщин, включенных в исследование, варьировал от 20 до 45 лет, составил $32,66 \pm 6,75$ года. Для женщин Группы 1 по сравнению с Группой 2 был характерен более старший возраст (соответственно $34,21 \pm 6,9$ и $30,34 \pm 5,9$ года, $p < 0,05$), преобладала доля женщин репродуктивного пика и позднего репродуктивного возраста. У 46,3% женщин обеих групп возраст составил 34 года и старше, причем у женщин Группы 1 значительно чаще, чем в Группе 2 (соответственно 58,3% и 28,1%, $p < 0,05$). Отличий в доле пациенток с различным социальным статусом не выявлено. Возраст замужних женщин в Группе 1 был выше, чем незамужних (соответственно $35,9 \pm 6,56$ и $30,47 \pm 6,24$ года, $p < 0,05$).

У большинства женщин ИМТ соответствовал норме, только у 4% ИМТ составил 25. В Группе 1 показатели ИМТ были значительно выше, чем в Группе 2 (соответственно $21,85 \pm 1,65$ и $21,0 \pm 1,64$, $p < 0,05$). ИМТ отличался при различной

степени тяжести ГВЗПМ (критерий Краскела–Уоллиса = 6,05, $p < 0,05$): при удовлетворительном состоянии составлял $21,03 \pm 1,43$, значительно превышал при средней тяжести ($21,78 \pm 1,77$, $p < 0,05$) и тяжелом состоянии ($22,6 \pm 2,07$, $p < 0,05$).

Женщины групп исследования были сопоставимы по менструальному анамнезу. Не выявлено межгрупповых отличий в доле женщин, соответствующих I или II фазе менструального цикла при ГВЗПМ. Репродуктивный анамнез характеризовался значительно большим числом родов у женщин Группы 1, чем в группе 2 (соответственно $1,00 \pm 0,99$ и $0,59 \pm 0,71$, $p < 0,05$).

Анализ методов контрацепции показал, что 15,0% женщин обеих групп ее не использовали, 46,3% предпочитали прерванный половой акт. Женщины Группы 1 чаще использовали ВМК, чем в Группе 2 (соответственно 25% и 6,25%, $p < 0,05$), реже барьерные средства (4,17% и 18,75%, $p < 0,05$). Длительность применения ВМК в Группе 1 была значительно выше, чем в Группе 2 (соответственно $7,33 \pm 2,6$ и $2,0 \pm 1,41$ года, $p < 0,05$).

У женщин Группы 1 в анамнезе значительно чаще выявляли хронические ВЗОМТ (аднексит, эндометрит) (ОШ=2,6, 95% ДИ: 1,02- 6,65) и хронический тонзиллит (ОШ=3,56, 95% ДИ: 1,27-11,75).

При анализе особенностей клинической картины ГВЗПМ выявлено, что только у женщин Группы 1 тяжесть состояния расценивалась как тяжелая (10,4%, $p > 0,05$), перитонеальные симптомы выявляли значительно чаще, чем в Группе 2 (соответственно 47,9% и 6,3%, $p < 0,05$).

Уровень гемоглобина в крови (Hb) в Группе 1 был достоверно ниже, чем в Группе 2 (соответственно $117,75 \pm 15,29$ и $124,44 \pm 12,8$ г/л, $p < 0,05$).

При микроскопическом исследовании отделяемого из влагалища помимо повышенного количества лейкоцитов (более 30 в поле зрения), наличия дрожжеподобных грибов только у 80,3% женщин Группы 1 были обнаружены грамположительные кокки ($p < 0,05$). Были выявлены различия цервиковагинальной микробиоты, и результаты культурального и молекулярно-генетического методов исследования обладали различной информационной значимостью (Рисунок 2).

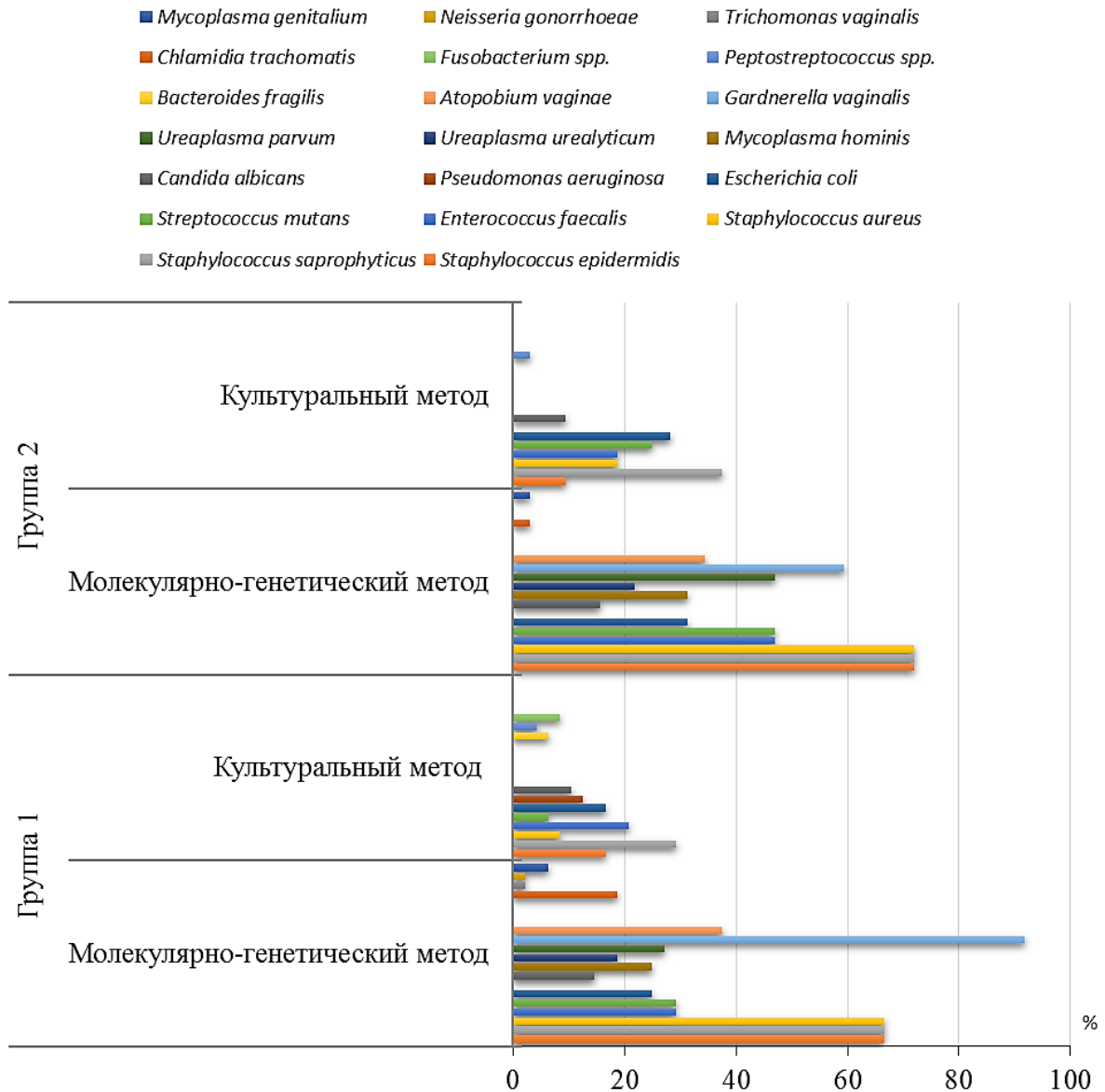


Рисунок 2 — Микробиота половых путей женщин групп сравнения при культуральном и молекулярно-генетическом методах исследования

Для женщин обеих групп было характерно выраженное снижение вплоть до полного отсутствия *Lactobacillus spp.* (соответственно 60,4% и 56,3%, $p > 0,05$). *Gardnerella vaginalis* выявляли значительно чаще в Группе 1: ОР=1.544 (95% ДИ: 1.14–2.08). Преобладание концентрации *Gardnerella vaginalis* над *Lactobacillus spp.* в Группе 1 отмечено чаще, чем в Группе 2 (соответственно 86,4% и 57,9%, $p < 0,05$), ОР=2.30 (95% ДИ: 1,4–3,8).

Для женщин Группы 1 было характерно большее число микроорганизмов, выделенных в цервикальном канале, чем у женщин Группы 2, как при

культуральном (соответственно $1,375 \pm 0,49$ и $1 \pm 0,44$, $p < 0,05$), так и при молекулярно-генетическом методе (соответственно $3,25 \pm 1,12$ и $2,75 \pm 0,67$, $p < 0,05$). Число микроорганизмов на одну женщину могло достигать 6 у женщин Группы 1.

В Группе 1 количество микроорганизмов, определенное культуральным методом в цервикальном канале в I фазу менструального цикла, было выше, чем во II фазе (соответственно $1,57 \pm 0,51$ и $1,12 \pm 0,33$, $p < 0,05$). У женщин Группы 1 доля женщин с ассоциациями таких микроорганизмов, как *E. Coli*, *Staph. saprophyt.*, *Staph. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Staph. epidermidis*, *Strep. mutans*, *Pseudomonas aureginosa*, *C. albicans*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* в I фазу менструального цикла была значительно больше, чем во II фазу (соответственно 18,31 и 2,82%, $p < 0,05$), и больше, чем у женщин Группы 2 в I фазу менструального цикла (1,41%, $p < 0,05$).

Кислотность вагинальной среды женщин Группы 1 значительно превышала показатели Группы 2 (соответственно $5,58 \pm 0,63$ и $4,84 \pm 0,59$, $p < 0,05$). Установлена линейная корреляция между показателем pH-метрии и количеством микроорганизмов, выделенных в цервикальном канале как для Группы 1 ($r = 0,52$, $p < 0,05$), так и для Группы 2 ($r = 0,37$, $p < 0,05$) (Рисунок 3); между ИМТ и pH вагинальной среды в Группе 2 ($r = 0,57$, $p < 0,05$) (Рисунок 4).

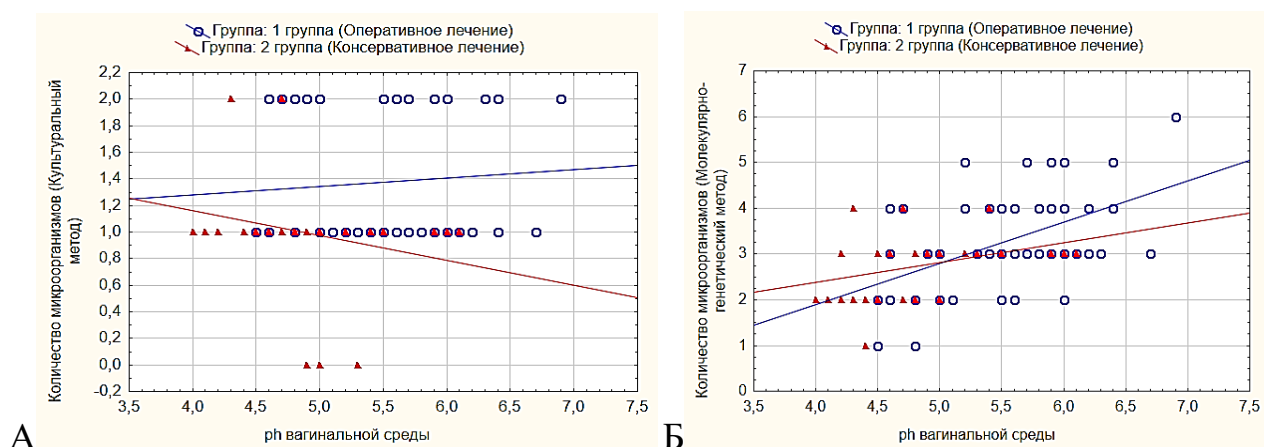


Рисунок 3 — pH вагинальной среды и количество микроорганизмов, выделенных в цервикальном канале при культуральном (А) и молекулярно-генетическом методах (Б)

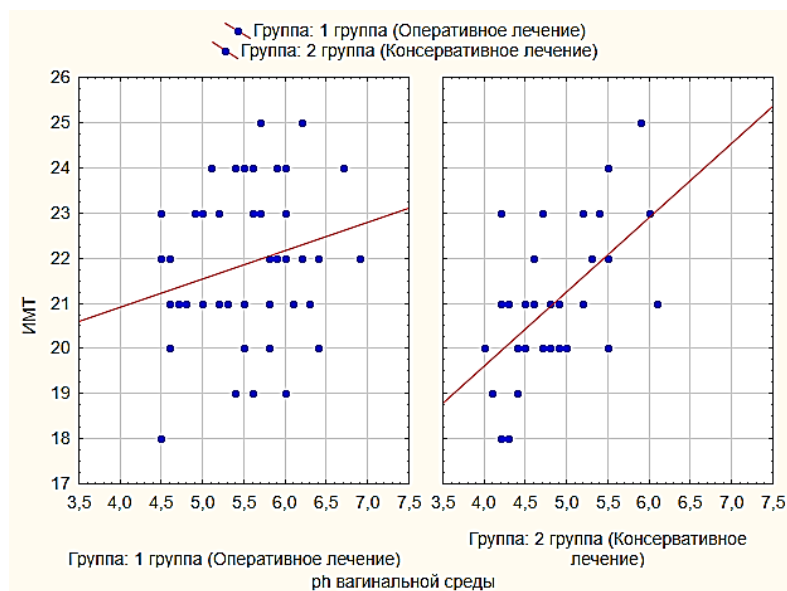


Рисунок 4 — ИМТ и рН вагинальной среды

УЗ-маркеры кист яичников, сальпингофорита, свободной жидкости в малом тазу выявляли с сопоставимой частотой в обеих группах, признаки сактосальпинкса — значительно чаще в Группе 1 (ОР=8,67, 95% ДИ: 2,21-34,0).

Показанием для хирургического лечения ГВЗПМ явились пельвиоперитонит (72,92%, $\chi^2=41,48$, $p<0,05$), сальпингофорит (64,58%, $\chi^2=33,74$, $p<0,05$), пиосальпинкс (45,83%, $\chi^2=20,23$, $p<0,05$), tuboовариальный абсцесс (37,5%, $\chi^2=15,48$, $p<0,05$), гнойный сальпингит (16,67%, $\chi^2 = 4,22$, $p>0,05$), перитонит (6,25%, $\chi^2=0,71$, $p>0,05$), абсцесс дугласова пространства (2,08%, $\chi^2=0,042$, $p>0,05$). У 81,25% пациенток имелись спайки в малом тазу ($\chi^2=50,73$, $p<0,05$). 6,25% пациенткам помимо диагностической лапароскопии потребовалась нижнесрединная лапаротомия ($\chi^2=0,71$, $p>0,05$). У 93,75% пациенток произведена коагуляция ткани яичника, маточной трубы ($\chi^2=68,57$, $p<0,05$), у 81,25% — сальпинговариолизис ($\chi^2=15,48$, $p<0,05$), у 45,83% — односторонняя сальпингэктомия ($\chi^2=21,90$, $p<0,05$), у 37,50% — односторонняя сальпингофорэктомия ($\chi^2=15,48$, $p<0,05$).

У женщин Группы 1 определен ОР выделения микроорганизмов в материале из брюшной полости в сравнении с цервикальным каналом: для анаэробов (*Staphylococcus saprophyticus* [ОР=0,36, 95% ДИ: 0,18–0,74], *Staphylococcus aureus* [ОР=0,75, 95% ДИ: 0,18-3,17], *Enterococcus faecalis* [ОР=0,64 95% ДИ: 0,27-1,5],

Streptococcus mutans [OP=0,5, 95% ДИ: 0,1-2,6], *Escherichia coli* [OP=0,5, 95% ДИ: 0,2-1,22], *Mycoplasma hominis* [OP=0,67, 95% ДИ: 0,3-1,48], *Ureaplasma urealyticum* [OP=0,89, 95% ДИ: 0,38-2,11], *Ureaplasma parvum* [OP=0,62, 95% ДИ: 0,28-1,35], *Gardnerella vaginalis* [OP=0,04, 95% ДИ: 0,005-0,27], анаэробов (*Bacteroides fragilis* [OP=2,33, 95% ДИ 0,64-8,49], *Peptostreptococcus* [OP=3,0, 95% ДИ 0,64-14,13]).

Выявлено, что снижение вплоть до полного отсутствия *Lactobacillus spp.* в сочетании с преобладанием *Gardnerella vaginalis*, выявление в цервикальном канале 2 и более микроорганизмов, относящихся к условно-патогенной флоре, сопряжены с риском восходящей инфекции, приводящей к очаговой и диффузной нейтрофильной и лимфоплазмоцитарной воспалительной инфильтрации тканей, склерозу стенок, маточной трубы, диффузной полиморфноклеточной воспалительной реакции в ткани яичника, образованию пиогенной капсулы, абсцесса яичника (Рисунок 5).

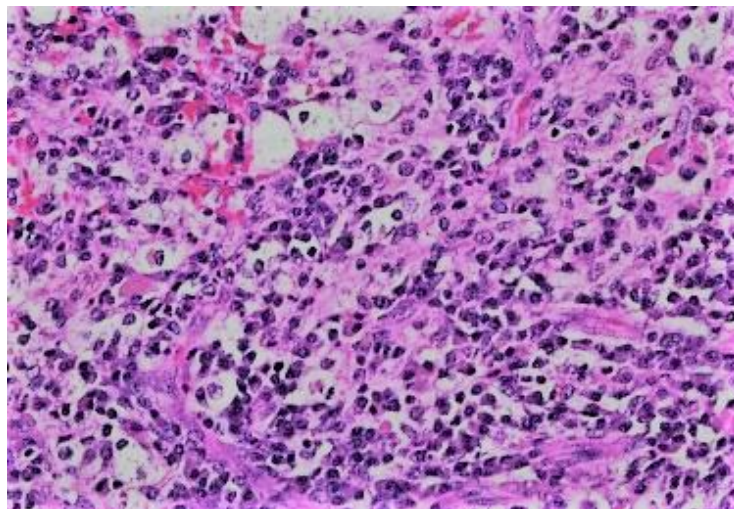


Рисунок 5 – Микропрепарат ткани маточной трубы, соответствующий морфологии пиосальпинкса

На основании настоящего исследования удалось установить высокоинформативные клинико-анамнестические предикторы оценки вероятного риска хирургического лечения ГВЗПМ (Таблица 1).

Таблица 1 — Предикторы риска хирургического лечения ГВЗПМ. Модели математического прогноза (уравнения логистической регрессии)

Предикторы (x)	Уравнение логистической регрессии. Значимость модели (χ^2 , p; ОШ). При значении $p < 0,05$, при ОШ $> 1,0$ гипотеза о незначимости модели отвергалась
Оценка риска хирургического или консервативного лечения (y) на основании одного предиктора (переменной) (x) При x, соответствующих $y < 0,5$ вероятно консервативное лечение ГВЗПМ, При x, соответствующих $y > 0,5$ вероятно хирургическое лечение ГВЗПМ	
Возраст, годы	$y = \exp(-2,600614285975 + (0,09330942860793) * x) / (1 + \exp(-2,600614285975 + (0,09330942860793) * x))$; $\chi^2 = 6,65$ p=0,01, ОШ=1,8
Возраст для замужних, годы	$y = \exp(-3,377245330858 + (1,1442262660002) * x) / (1 + \exp(-3,377245330858 + (1,1442262660002) * x))$; $\chi^2 = 6,58$ p=0,01, ОШ=2,34
ИМТ	$y = \exp(-6,464310882447 + (0,32067788935268) * x) / (1 + \exp(-6,464310882447 + (0,32067788935268) * x))$; $\chi^2 = 5,11$ p=0,02, ОШ=3,37
Длительность применения ВМК, годы	$y = \exp(-13,67371909867 + (4,5986671332454) * x) / (1 + \exp(-13,67371909867 + (4,5986671332454) * x))$; $\chi^2 = 8,69$ p=0,003
Вагинальная pH-метрия	$y = \exp(-8,385841103112 + (1,7033841732427) * x) / (1 + \exp(-8,385841103112 + (1,7033841732427) * x))$; $\chi^2 = 19,34$ p=0,00001, ОШ=5,0
Лейкоцитоз в периферической крови, $*10^9$	$y = \exp(-3,164919668874 + (0,30697524691822) * x) / (1 + \exp(-3,164919668874 + (0,30697524691822) * x))$; $\chi^2 = 11,79$ p=0,0006, ОШ=2,97
Нв крови, г/л	$y = \exp(4,4480332769746 + (-0,0333617741314) * x) / (1 + \exp(4,4480332769746 + (-0,0333617741314) * x))$; $\chi^2 = 4,18$ p=0,041, ОШ=1,7
Количество микроорганизмов (культуральный метод)	$y = \exp(-1,803068201378 + (1,8853382932156) * x) / (1 + \exp(-1,803068201378 + (1,8853382932156) * x))$; $\chi^2 = 12,067$ p=0,0005
Количество микроорганизмов (молекулярно-генетический метод)	$y = \exp(-1,28606556048 + (0,56563930534821) * x) / (1 + \exp(-1,28606556048 + (0,56563930534821) * x))$; $\chi^2 = 5,2$ p=0,023, ОШ=1,36
Оценка риска хирургического или консервативного лечения ГВЗПМ (z) на основании двух предикторов (переменных) (x, y) При x, соответствующих $z < 0,5$ вероятно консервативное лечение ГВЗПМ, при x, соответствующих $z > 0,5$ вероятно хирургическое лечение ГВЗПМ	
Количество лейкоцитов в периферической крови $*10^9$ (x) и pH вагинальной среды (y)	$z = \exp(-9,876951648811 + (2,2426900450917) * x + (1,4870558086844) * y) / (1 + \exp(-9,876951648811 + (2,2426900450917) * x + (1,4870558086844) * y))$; $\chi^2 = 24,63$ p=0,00000, ОШ=8,36
Количество микроорганизмов (культуральный метод) (x) Количество микроорганизмов (молекулярно-генетический метод) (y)	$z = \exp(-3,156307443732 + (1,7708849760863) * x + (0,50534039463629) * y) / (1 + \exp(-3,156307443732 + (1,7708849760863) * x + (0,50534039463629) * y))$; $\chi^2 = 15,17$ p=0,0005, ОШ=4,2

На основании анализа модуля сенситивности автоматизированных нейронных сетей были выявлены нелинейные связи между: ГВЗПМ, требующих хирургического лечения и вагинальной рН-метрией, видом микроорганизма выделенного в цервикальном канале (точность обучения нейронных сетей 100%); ГВЗПМ, требующих хирургического и ИМТ, микроорганизмом, выделенным в цервикальном канале (точность обучения нейронных сетей 100%); тяжестью состояния женщины с ГВЗПМ и вагинальной рН-метрией женщины, микроорганизмом, выделенным в цервикальном канале (точность обучения нейронных сетей 95-100%); объемом хирургического лечения (сальпингэктомия, сальпингоофорэктомия, коагуляция спаек) ГВЗПМ и рН-вагинальной среды и микроорганизмом, выделенным в цервикальном канале (точность обучения нейронных сетей 90-100%).

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что микробиота половых путей женщины подвержена влиянию различных факторов внешней и внутренней среды. Потеря «здорового» потенциала микробиотой сопряжена не только нарушением репродуктивного здоровья, но и рисками частичной или полной потери репродуктивного органа (трубы, яичника, их обоих) с долгосрочными негативными последствиями, такими как снижение овариального резерва, нарушения фертильности, развитие эстрогендефицитного состояния в репродуктивном возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование свидетельствует о значимости микробиоты половых путей для риска развития органосохраняющего лечения ГВЗПМ. Показан совокупный эффект клинко-anamнестических факторов, способствующих нарушению нормального состава микробиоты половых путей и развитию ГВЗПМ, возбудителями которых являются условно-патогенные микроорганизмы. Потеря микробиотой половых путей «здорового» состава угрожаема по риску развития ГВЗПМ, требующих хирургического лечения, которое вследствие частичного или

полного удаления ткани яичника, коагуляции его тканей, нарушения кровоснабжения при тубэктомии является фактором риска снижения овариального резерва, фертильности, эстрогенодефицита, ухудшения общего состояния здоровья.

На основании полученных данных можно сделать следующие **ВЫВОДЫ**:

1. Клинико-anamnestическими факторами риска возможного хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки являются: указание в анамнезе на перенесенный хронический аднексит и/или эндометрит (ОШ=2,6, 95% ДИ: 1,02-6,65), хронический тонзиллит (ОШ=3,56, 95% ДИ: 1,27-11,75), непрерывное применение внутриматочного контрацептива в течение 3 лет и более (ОШ=5,0, 95% ДИ: 1,04-24,12), возраст 28 лет и более ($p<0,05$), индекс массы тела, равный 20 и выше ($p<0,05$).

2. К особенностям микробиоты половых путей женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки, требующих хирургического лечения, относятся грамположительные кокки в отделяемом из влагалища ($\chi^2=53,33$, $p<0,05$); превышение концентрации *Gardnerella vaginalis* над *Lactobacillus spp.* ($\chi^2=16,23$, $p<0,05$) при снижении, вплоть до полного отсутствия *Lactobacillus spp.*; 2 и более микроорганизма, выделенных в цервикальном канале ($p<0,05$); наличие в I фазе менструального цикла в цервикальном канале ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов — *E. Coli*, *Staphylococcus (saprophyticus, aureus, epidermidis)*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aureginosa*, *Candida albicans*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* ($\chi^2=5,30$, $p<0,05$); показатели pH вагинальной среды от 4,5 до 6,9 ($p<0,05$).

3. Высокоинформативными предикторами вероятного риска хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки являются: комбинация факторов (возраст женщины, возраст начала половой жизни, количества аборт, числа беременностей и родов ($p<0,05$); ИМТ 20 и более ($p<0,05$), длительность применения ВМК 3 года и более ($p<0,05$), уровень Hb крови 132 г/л и менее ($p<0,05$), вагинальная pH 4,9 и более ($p<0,05$), 2 и более

микроорганизма, выделенных в цервикальном канале и определённых молекулярно-генетическим методом ($p < 0,05$).

4. Преобладание концентрации *Gardnerella vaginalis* над *Lactobacillus spp.*, наличие двух и более микроорганизмов, выделенных в цервикальном канале, сопряжены с риском некроза, склеротической дегенерации, очаговой и диффузной лимфоплазмоцитарной воспалительной инфильтрации маточных труб, формирования пиогенной капсулы, развития пельвиоперитонита (72,92%, $\chi^2=41,48$, $p < 0,05$), сальпингофорита (64,58%, $\chi^2=33,74$, $p < 0,05$), пиосальпинкса (45,83%, $\chi^2=20,23$, $p < 0,05$), тубоовариального абсцесса (37,5%, $\chi^2=15,48$, $p < 0,05$), гнойного сальпингита (16,67%, $\chi^2=4,22$, $p > 0,05$), перитонита (6,25%, $\chi^2=0,71$, $p > 0,05$), абсцесса Дугласова пространства (2,08%, $\chi^2=0,04$, $p > 0,05$), что может потребовать односторонней сальпингэктомии ($\chi^2=21,90$, $p < 0,05$), односторонней сальпингоофорэктомии ($\chi^2=15,48$, $p < 0,05$), сальпинговариолизиса (81,25%, $\chi^2=50,73$, $p < 0,05$), коагуляции ткани яичника, маточной трубы ($\chi^2=68,57$, $p < 0,05$); не исключен риск нижнесрединной лапаротомии ($\chi^2=0,71$, $p > 0,05$).

5. Разработанные модели математического прогноза с использованием анамнестических, общеклинических (ИМТ, pH-вагинальной среды, лейкоцитоз в периферической крови, уровень гемоглобина в крови), микробиологических данных позволяют достоверно оценивать вероятные риски хирургического лечения ГВЗПМ ($p < 0,05$, ОШ $> 1,0$).

Полученные выводы позволяют сформулировать **практические рекомендации:**

1. При диспансерном наблюдении женщин репродуктивного возраста факторами риска нарушения микробиоты половых путей, развития гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки, влекущих за собой вероятность хирургического лечения, необходимо расценивать следующие критерии: возраст 28 лет и старше, наличие родов, наличие в анамнезе болезни органов дыхания, хронический аднексит и/или эндометрит, длительность непрерывного применения ВМК 3 лет и более, ИМТ более 20 и более.

2. Изменение нормального состава микробиоты половых путей, снижение, вплоть до полного отсутствия, *Lactobacillus spp.*, доминирование *Gardnerella vaginalis* следует расценивать как фактор риска восходящей инфекции и развития гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки, сопряженное при определенных условиях (вагинальная pH 4,9 и выше, ИМТ ≥ 20 , возраст ≥ 28 лет, длительности применения ВМК ≥ 3 года) с вероятной необходимостью органосохраняющего хирургического лечения, что требует своевременных профилактических мер.

3. Учитывать, что при гнойно-воспалительных заболеваниях придатков матки наличие грамположительных кокков при микроскопии отделяемого из влагалища; превышение концентрации *Gardnerella vaginalis* над *Lactobacillus spp.*, снижение вплоть до полного отсутствия *Lactobacillus spp.*; количество выделенных условно—патогенных микроорганизмов в цервикальном канале 2 и более при культуральном методе, 4 и более при молекулярно-генетическом; наличие в I фазе менструального цикла в цервикальном канале ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов — *E. Coli*, *Staphylococcus (saprophyticus, aureus, epidermidis)*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aureginosa*, *Candida albicans*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*); pH вагинальной среды 4,9 и более — сопряжены с риском формирования tuboовариального абсцесса, пиосальпинкса, спаек в малом тазу, коагуляции ткани яичника и/или маточной трубы, увеличивают риск органосохраняющего хирургического лечения (сальпингэктомии, сальпингоофорэктомии, сальпинговариолизиса), вероятного снижения овариального резерва и фертильности у женщин репродуктивного возраста, требующих своевременной диагностики, профилактики и восстановления.

4. Применять предложенное уравнение дискриминантного анализа, позволяющее прогнозировать вероятность хирургического или консервативного лечения ГВЗПМ по наибольшему значению «N»: для оперативного лечения $N = 0,5314 * \text{возраст} + 2,8761 * \text{количество аборт} + 1,9876 * \text{возраст начала половой жизни} - 2,7650 * \text{число беременностей} + 2,3861 * \text{число родов} - 27,5442$; для

консервативного лечения $N=0,3923 \cdot \text{возраст} + 6,008 \cdot \text{количество абортов} + 2,2565 \cdot \text{возраст начала половой жизни} - 5,6949 \cdot \text{число беременностей} + 4,7651 \cdot \text{число родов} - 27,8968$.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными являются исследования, определяющие особенности микробиоты половых путей в зависимости от репродуктивного возраста, ИМТ, антибактериальной терапии, примененной в прошлом, ее роль в формировании рисков нарушений фертильности при гинекологических и соматических заболеваниях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Духин, А.О. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза: контраверсии сегодняшнего дня / А.О. Духин, В.А. Любешкина, Е.В. Тараскина // Вестник РУДН, серия «Медицина (акушерство и гинекология)». – 2013. – №5. – С. 254.

2. Taraskina, E.V. Biocenosis genital de la mujer a las enfermedades inflamatorias de los organos pelvicos / E.V. Taraskina // Научно-практическая конференция РУДН «Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы» (Москва, 24 апреля 2014 г.) : матер. конф. – М.: ТЕЗАУРУС, 2014. – С. 124.

3. Нургалиева, Е.В. ВЗОМТ: вопросы диагностики / Е.В. Нургалиева // III Международная молодежная научно-практическая конференция «Научные исследования и разработки молодых ученых» (Новосибирск, 20 февраля 2015 г.) : сборник матер. – Новосибирск: Изд-во ЦРНС, 2015. – С. 212

4. Nurgalieva, E.V. Los problemas de diagnóstico de enfermedades purulentas inflamatoria de los órganos pélvicos / E.V. Nurgalieva, I.A. Vúkova, E.A. Nótina // II научно-практическая конференция РУДН «Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы» (Москва, 27 апреля 2015 г.) : матер. конф. – М.: ТЕЗАУРУС, 2015. – С. 238.

5. Нургалиева, Е.В. Особенности микробиоты у пациенток после хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки / Е.В. Нур-

галиева, А.О. Духин, А.Е. Гушин, Я.Р. Бикмаева // XXVIII Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», Москва, 9–12 июня, 2015: матер.,. — М.: МДИ Экспо, 2015 – С. 130–132.

6. Нургалиева, Е.В. Комплексный лечебно-реабилитационный алгоритм ведения больных после хирургического лечения острых воспалительных заболеваний гениталий / Е.В. Нургалиева, А.О. Духин, А.Б. Секирин, С.Н. Смирнова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — №5.

7. Духин, А.О. О бактериальном вагинозе как реальной причине последующих воспалительных заболеваний органов малого таза / А.О. Духин, И.Д. Ипастова, Е.В. Нургалиева // StatusPraesens. — 2015. - № 12.

8. Нургалиева, Е.В. Микробиота женских половых органов при гнойно-воспалительных заболеваниях гениталий / Е.В. Нургалиева, А.О. Духин, А.Е. Гушин // Вестник РУДН, серия «Медицина (акушерство и гинекология)». – 2016. – №2.

9. Новикова, В.А. Специфика овариального резерва женщин с хроническим сальпингоофоритом / В.А. Новикова, Ф.Р. Аутлева, А.А. Сороченко, Е.В. Нургалиева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник, 2018. – № 25(6) – С. 119-126.

МИКРОБИОТА ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРИДАТКОВ МАТКИ

Нургалиева Елена Викторовна

(Россия)

Диссертационное исследование посвящено проблематике прогнозирования риска органоносящего хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки (ГВЗПМ). Расширены представления о роли микробиоты половых путей в патогенезе ГВЗПМ. Показано, что особенности микробиоты половых путей сопряжены с социально-биологическими факторами,

ИМТ, длительностью применения ВМК, изменением вагинальной кислотности, а ее нарушения сопряжены с риском ГВЗПМ, требующих хирургического лечения. Предложенная модель математического прогноза вероятного риска хирургического лечения ГВЗОМТ, его объема, тяжести состояния женщины, обладает высокой информативностью (точность обучения нейронных сетей 90-100%).

MICROBIOTA OF THE FEMALE GENITAL ORGANS FOR PURULENT- INFLAMMATORY DISEASES OF UTERINE APPENDAGES

Nurgalieva Elena Viktorovna

(Russia)

The dissertation research is devoted to the problem of improving the quality of predicting the risk of organ removal surgical treatment of purulent-inflammatory diseases (PID) of the uterine appendages. The understanding of the role of the genital tract microbiota in the pathogenesis of PID of the uterine appendages has been expanded. It is shown that the characteristics of the genital tract microbiota may be due to socio-biological factors, BMI, the duration of use of the IUD, changes in vaginal acidity, and its disorders are associated with the risk of PID of the uterine appendages requiring surgical treatment. The proposed model of a mathematical prediction of the probable risk of surgical treatment of PID of the uterine appendages, its volume, the severity of a woman's condition, is highly informative (the accuracy of training of neural networks is 90-100%).