

Микрофлора влагалища и цервикального канала у женщин с полипами шейки матки

О.В.Макаров¹, Т.Н.Савченко¹, В.А.Алёшкин², С.С.Афанасьев²,
Е.А.Воропаева², А.В.Мельников¹, Т.С.Батиян¹

¹Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой – проф. О.В.Макаров);

²Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского
(директор – проф. В.А.Алёшкин)

Исследован видовой и количественный состав микрофлоры влагалища и цервикального канала (включая видовую идентификацию лактобацилл и их способность к продукции перекиси водорода) при полипах шейки матки. Комплексное клинико-лабораторное обследование проводилось у 84 женщин репродуктивного возраста (44 пациентки с полипами цервикального канала и 40 здоровых женщин). Полученные результаты свидетельствуют о выраженных дисбиотических нарушениях влагалищного биотопа при полипах шейки матки, заключающихся в снижении количества и частоты выделения индигенных лактобактерий и повышении условно-патогенной флоры. С целью коррекции нарушений использовалась аскорбиновая кислота в виде таблеток для вагинального применения.

Ключевые слова: шейка матки, влагалище, полип цервикального канала, микрофлора половых путей, лактобактерии, перекись водорода, аскорбиновая кислота

Microflora of the vagina and cervical canal in women with cervical polyps

O.V.Makarov¹, T.N.Savchenko¹, V.A.Aleshkin², S.S.Afanasiev², E.A.Voropaeva², A.V.Melnikov¹, T.S.Batiyan¹

¹N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department – Prof. O.V.Makarov);

²G.N.Gabrichesky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology
(Director – Prof. V.A.Aleshkin)

The species and quantitative composition of microflora in the vagina and cervix (including species identification of lactobacilli and their ability to produce hydrogen peroxide) at polyps of the cervix was studied. Comprehensive clinical and laboratory examination was performed in 84 women of reproductive age (44 patients with cervical canal polyps and 40 healthy women). Results showed the expressed dysbiotic disturbances of vaginal biotope at polyps of the cervix appearing in the reduction of the number and frequency of detection of indigenous lactobacilli and increase of opportunistic flora. For the purpose of correcting disturbances there was used ascorbic acid in tablet form for vaginal application.

Key words: cervix, vagina, endocervical polyp, microflora of genital tract, lactobacilli, hydrogen peroxide, ascorbic acid

Полипсы эндоцервикса занимают одно из первых мест по частоте встречаемости среди других доброкачественных поражений шейки матки, составляя около 23% [1, 2].

В связи с ростом заболеваемости раком шейки матки у женщин в возрасте до 45 лет [3] особый интерес представляют сведения о малигнизации полипов цервикального канала. При полипах шейки матки пролиферация резервных клеток и процессы метаплазии создают фон и возможности для нарушения созревания и дифференцировки эпителиальных клеток и возникновения злокачественного процесса.

Для корреспонденции:

Савченко Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук,
профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 129128, Москва, ул. Малахитовая, 16

Телефон: (499) 187-9144

E-mail: 12111944t@mail.ru

Статья поступила 14.02.2011 г., принята к печати 08.06.2011 г.

По данным литературных источников, развитие интраэпителиальной неоплазии, включая карциному *in situ*, а также инвазивного рака колеблется от 0,1 до 10% случаев [2, 4, 5].

Ряд авторов свидетельствуют о наличии нарушений в микробиоценозе влагалища, дефиците доминирующих представителей нормальной микрофлоры у больных с различной патологией шейки матки [6, 7]. Считается, что бактериальные полиамины, продуцируемые факультативной анаэробной флорой, обладают канцерогенными свойствами и, следовательно, влагалищный дисбиоз может рассматриваться как потенциальный ко-фактор цервикального канцерогенеза [8].

Этиология и патогенез полипов цервикального канала на сегодняшний день еще однозначно не установлены. Существует мнение о связи возникновения полипов шейки матки с гормональными и воспалительными процессами гениталий [1, 9]. Нормальная микрофлора влагалища играет

важную роль в поддержании колонизационной резистентности влагалищного биотопа и предотвращении развития инфекционных заболеваний гениталий. Основными микроорганизмами, обеспечивающими колонизационную резистентность влагалища, являются кислотообразующие и продуцирующие перекись водорода лактобактерии. Перекись водорода при взаимодействии с пероксидазой из цервикальной слизи и галоидными соединениями подавляет рост и размножение многих возбудителей [10]. Известно, что при наличии дисбиотических нарушений влагалищного биотопа наряду с общим снижением количества лактобацилл отмечается отсутствие штаммов-продуцентов перекиси водорода [11, 12]. Также отсутствие H_2O_2 -продуцирующих лактобактерий описывается как фактор риска развития цервицитов [13]. В связи с этим большое значение имеет комплексное изучение состояния микрофлоры влагалища и цервикального канала, а также поиск новых эффективных и безопасных методов нормализации микробиоценоза влагалища. Одним из таких методов является интравагинальное введение аскорбиновой кислоты в комплексе со вспомогательными веществами – полиметилсилоксаном, лактозы моногидратом, гипромеллозой, магния стеаратом.

Включение аскорбиновой кислоты в галеновую лекарственную форму обеспечивает ее равномерное выделение во влагалищную среду с поддержанием достаточно высокой, но безопасной концентрации. Терапевтический эффект основан на воспроизведении естественного защитного механизма. Как уже указывалось, важным свойством лактобацилл, обеспечивающим резистентность вагинального биотопа, является их способность к кислотообразованию. Молочная кислота – продукт метаболизма лактобацилл. Она образуется в процессе деструкции гликогена вагинального эпителия лактобациллами и определяет кислую реакцию влагалищного содержимого (в норме pH составляет 3,8–4,5). Лактобациллы продуцируют молочную кислоту в количествах, достаточных для создания выраженной кислой среды вагинального отделяемого, и тем самым препятствуют размножению ацидофобных бактерий. В случае недостаточного количества лактобацилл или их функциональной неполноценности роль агента, снижающего pH влагалищной среды, берет на себя вводимая извне аскорбиновая кислота. При значениях pH, равных 4 и ниже, рост лактобактерий ингибируется незначительно либо вообще не замедляется. В то же время рост анаэробных бактерий будет значительно подавлен [14]. Также известно, что большинство препаратов, назначаемых интравагинально, после себя оставляет щелочную среду. Наряду с малой адгезивностью лактобактерий это затрудняет колонизацию ими слизистой оболочки влагалища. Поэтому использование аскорбиновой кислоты в данной ситуации можно считать патогенетически обоснованным [15].

Целью исследования явилось изучение микробиоценоза влагалища и цервикального канала у женщин репродуктивного возраста с полипами цервикального канала, а также определение целесообразности и эффективности коррекции его нарушений с помощью интравагинального введения аскорбиновой кислоты в комплексе со вспомогательными веществами (полиметилсилоксаном, лактозы моногидратом, гипромеллозой, магния стеаратом).

Пациенты и методы

Комплексное клинико-лабораторное обследование проведено у 84 женщин репродуктивного возраста, из которых 44 пациентки были с полипами цервикального канала (основная группа) и 40 женщин были здоровыми (контрольная группа). Статистическая обработка производилась с использованием программы «Statistica v. 6.0». Возраст женщин в обеих группах колебался от 22 до 40 лет (средний возраст $34,2 \pm 4,8$ года). Комплексное обследование базировалось на общеклинических и лабораторных методах, включающих микроскопическое исследование мазков из влагалища и цервикального канала, окрашенных по Граму, и бактериологический анализ влагалищного и цервикального содержимого путем культивирования аэробных и анаэробных микроорганизмов на специальных питательных средах с дальнейшим определением способности выделенных штаммов лактобактерий продуцировать перекись водорода. Лабораторные исследования проводились на базе Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского. Для коррекции выявленных нарушений применяли аскорбиновую кислоту в комплексе со вспомогательными веществами в виде таблеток по 250 мг. Данный состав назначали по 1 таблетке 1 раз в день вагинально в течение 6 дней через 10 дней после хирургического лечения, включающего полипэктомию и отдельное диагностическое выскабливание полости матки с последующим гистологическим исследованием. После отмены препарата проводили контрольное бактериологическое исследование.

Результаты исследования и их обсуждение

У большинства пациенток полип цервикального канала был выявлен при профилактическом осмотре. При поступлении большая часть женщин (89,5%) жалоб не предъявляла. Только 3 (7%) пациентки жаловались на боли внизу живота тянущего характера и нарушение менструального цикла, двух (4,5%) женщин на момент поступления беспокоили кровяные выделения из половых путей. Из сопутствующей гинекологической патологии наиболее часто наблюдались воспалительные заболевания половых органов (хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит, воспалительные заболевания нижних отделов гениталий) – у 39 (88,6%) пациенток.

Результаты бактериологического исследования показали, что полипам шейки матки сопутствуют отклонения в вагинальном биоценозе, которые проявляются в достоверном ($p < 0,05$) снижении частоты выделения основных кислотообразующих лактобацилл по сравнению со здоровыми женщинами. Так, только у 19 (43%) пациенток основной группы были выявлены лактобациллы (21 штамм) в концентрации $6,2 \pm 1,2$ lg КОЕ/мл. В контрольной группе лактобациллы были выявлены у 34 (85%) женщин в средней концентрации 6,8 lg КОЕ/мл. При типировании видовой состав лактобацилл был представлен *L. fermentum* у 2 (4,5%) женщин в концентрации $5,7 \pm 0,5$ lg КОЕ/мл, *L. catenaforme* у 5 (11,4%) женщин в концентрации $7,0 \pm 1,4$ lg КОЕ/мл, *L. acidophilus* у 2 (4,5%) женщин в кон-

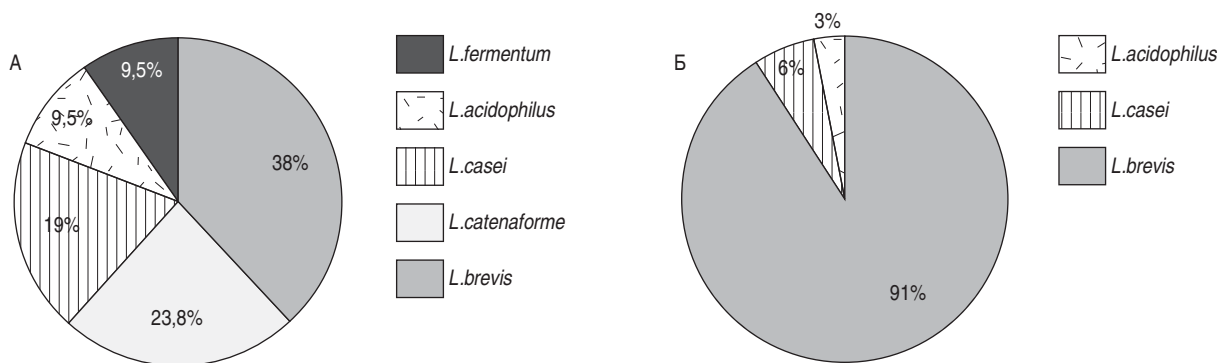


Рис. 1. Видовой состав лактобацилл, выделенных из влагалища пациенток с полипами цервикального канала (А) и здоровых женщин (Б). Штриховкой выделены штаммы, не продуцирующие перекись водорода.

центрации $6,3 \pm 1,15$ lg КОЕ/мл, *L. casei* – у 4 (9%) женщин в концентрации $6,3 \pm 0,81$ lg КОЕ/мл и *L. brevis* в средней концентрации $5,8 \pm 0,83$ lg КОЕ/мл определялись у 8 (18,1%) женщин. При этом лактобактерии, не продуцирующие перекись водорода, составили почти четверть от всех выделенных штаммов (23,8%). Основным видом лактобацилл у здоровых женщин (91%) явился штамм *L. brevis*, продуцирующий перекись водорода (рис. 1).

Видовой состав аэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий в основной группе имел следующие особенности. *Enterococcus sp.* выявлены у 15 (34%) женщин основной группы, причем в достаточно высокой концентрации – $5,3 \pm 1,67$ lg КОЕ/мл. Несколько реже (у 12 (27,3%) пациенток), но в большей концентрации высеивались *E. coli* ($5,5 \pm 1,08$ lg КОЕ/мл). *Staphylococcus sp.* выявлены у 5 (11,4%) женщин с полипами цервикального канала, однако их концентрация не превышала $4,0 \pm 0,7$ lg КОЕ/мл. Редко, но в высокой концентрации высеивались *Proteus sp.* и γ -*Streptococcus sp.* (2,3 и 4,5% соответственно, в концентрации $7,0 \pm 0$ lg КОЕ/мл и $5,0 \pm 0,7$ lg КОЕ/мл). *Corynebacterium sp.* в концентрации $4,0 \pm 0$ lg КОЕ/мл выявлены в 1 (2,3%) случае. Анаэробные микроорганизмы встречались редко, но в большом коли-

честве, и были представлены *Peptostreptococcus anaerobicus* в концентрации $6,0 \pm 0$ lg КОЕ/мл у 1 (2,3 %) пациентки (рис. 2, 4). Спектр условно-патогенных микроорганизмов, выявленных во влагалище у женщин контрольной группы, был значительно беднее. У 16 (40%) пациенток определялись *Enterococcus sp.* в средней концентрации $3,8 \pm 0,78$ lg КОЕ/мл, у 8 (20%) были выделены *Streptococcus sp.* в средней концентрации $2,8 \pm 1,1$ lg КОЕ/мл. Анаэробные микроорганизмы были представлены так же, как и в основной группе, видами *Peptostreptococcus* в средней концентрации $3,8 \pm 1,15$ lg КОЕ/мл у 12 (30%) пациенток (рис. 3, 5).

Видовой состав микроорганизмов, полученных из цервикального канала как основной, так и контрольной группы, был несколько уже, чем во влагалище, а обсемененность микроорганизмами была несколько ниже. Так, средняя концентрация лактобацилл, выделенных из цервикального канала, в основной группе составила $5,6 \pm 1,04$ lg КОЕ/мл. Для *Enterococcus sp.* аналогичный показатель составил $4,8 \pm 1,3$ lg КОЕ/мл, для *E. coli* – $5,0 \pm 0,69$ lg КОЕ/мл (рис. 2–5).

Проведенное исследование показало, что полипы цервикального канала ассоциированы с дисбиотическими нару-

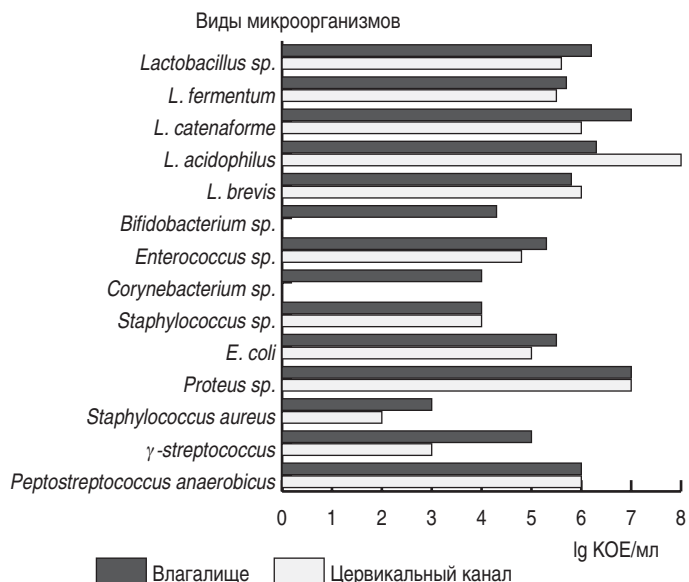


Рис. 2. Средняя концентрация микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале у женщин с полипами шейки матки.

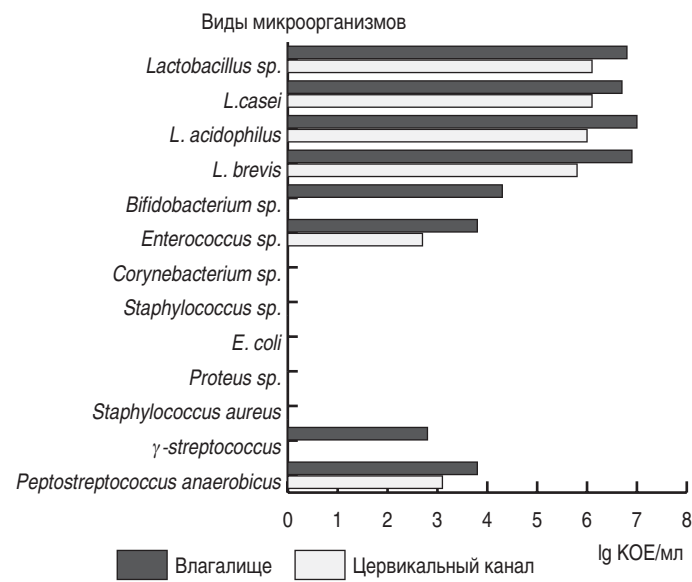


Рис. 3. Средняя концентрация микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале у здоровых женщин.

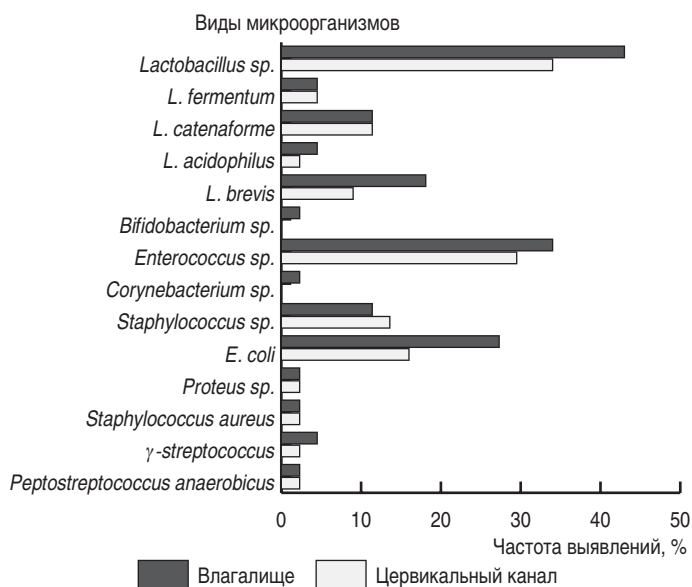


Рис. 4. Частота выявления микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале у женщин с полипами цервикального канала, %.

шениями во влагалище и цервикальном канале, с уменьшением лактобактерий на фоне повышения содержания представителей условно-патогенной флоры. Снижение количества лактобактерий также сопровождалось неспособностью части из них продуцировать перекись водорода, необходимую для полноценной реализации защитного потенциала лактоацилл.

Учитывая наличие выраженных изменений микробиоценоза половых путей у пациенток с полипами цервикального канала, для коррекции микрофлоры влагалища, и, опосредованно, цервикального канала, в схему лечения была включена галеновая форма аскорбиновой кислоты, длительно закисляющая влагалищную среду.

После лечения достоверно увеличилось количество пациенток, у которых определялись лактоациллы – до 78%, что сопоставимо с показателями контрольной группы. Средняя концентрация при этом составила $7,0 \pm 0,52$ lg КОЕ/мл. Достоверно снизилась средняя концентрация условно-патогенных микроорганизмов и частота их выявления (таблица).

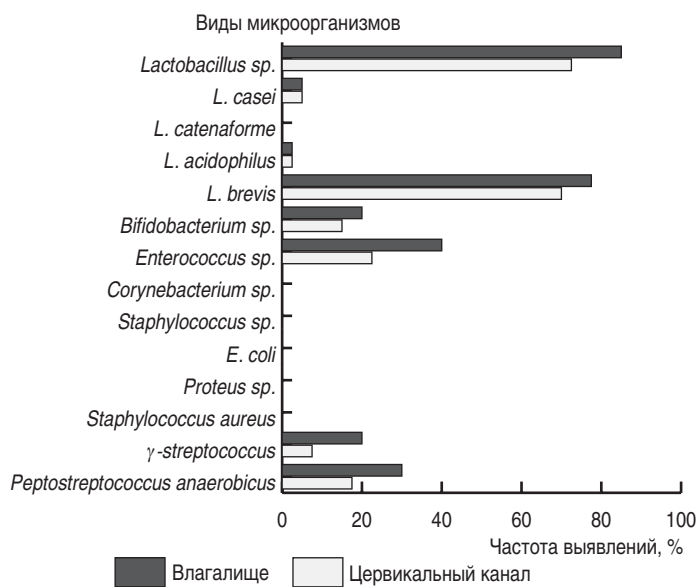


Рис. 5. Частота выявления микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале у здоровых женщин, %.

Осложнения во время интравагинального применения аскорбиновой кислоты возникли только у 1 пациентки и заключались в развитии аллергической реакции, сопровождающейся зудом и жжением во влагалище, которые прошли самостоятельно после отмены препарата и не требовали дополнительного лечения. В целом препарат переносился хорошо, что позволило провести полный курс лечения практически у всех пациенток.

Заключение

Комплексное изучение микробиоценоза влагалища и цервикального канала у пациенток с полипами цервикального канала выявило дисбиотические нарушения у женщин данной группы. Полученные результаты позволяют сделать выводы о важной роли инфекционного фактора в развитии полипов цервикального канала. Таким образом, нормализация микрофлоры половых путей является не только важным компонентом лечения полипов цервикального канала, но и препятствует их возможному рецидивированию.

Таблица. Показатели микрофлоры влагалища у здоровых женщин (контрольная группа) и у женщин с полипом цервикального канала (основная группа) до и после лечения

Вид микроорганизма	Основная группа		Контрольная группа			
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
	частота выявления, %	количество, lg КОЕ/мл, $M \pm m$	частота выявления, %	количество, lg КОЕ/мл, $M \pm m$		
<i>Lactobacillus sp.</i>	43*	$6,2 \pm 1,2$	77,3	$7,0 \pm 0,52$	85	$6,8 \pm 0,94$
<i>Bifidobacterium sp.</i>	2,3	$4,3 \pm 0$	4,5	$4,0 \pm 0$	20	$4,3 \pm 0,64$
<i>Enterococcus sp.</i>	34	$5,3 \pm 0,82^*$	38,6	$3,5 \pm 0,64$	40	$3,8 \pm 0,78$
<i>Corynebacterium sp.</i>	2,3	$4,0 \pm 0$	0	0	0	0
<i>Staphylococcus sp.</i>	11,4*	$4,0 \pm 0,7^*$	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	27,3*	$5,5 \pm 1,08^*$	9,0	$2,2 \pm 0,54$	0	0
<i>Proteus sp.</i>	2,3	7 ± 0	0	0	0	0
<i>Streptococcus sp.</i>	0	0	0	0	20	$2,8 \pm 1,1$
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,3	$3,0 \pm 0$	2,3	$3,0 \pm 0$	0	0
<i>γ-streptococcus</i>	4,5	$5,0 \pm 0$	0	0	0	0
<i>Peptostreptococcus anaerobicus</i>	2,3	$6,0 \pm 0$	2,3	$3,0 \pm 0$	30	$3,8 \pm 1,15$

*достоверность различий показателей в основной группе до и после лечения ($p < 0,05$).

Литература

1. Мамедов К.Ю. Полипы слизистой оболочки канала шейки матки и истмической части матки: Автореф. дис. ... к.м.н. – М., 1985. – 24 с.
2. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки. – Минск: Вышэйшая школа, 2000. – 268 с.
3. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. проф. В.Н.Прилепской. – М.: Медпресс-информ, 2005. – 432 с.
4. Berzolla C.E., Schnatz P.F., O'Sullivan D.M. et al. Dysplasia and malignancy in endocervical polyps // J. Womens Health (Larchmt). – 2007 Nov. – V.16 (9). – P.1317–1321.
5. Chin N., Platt A.B., Nuovo G.J. Squamous intraepithelial lesions arising in benign endocervical polyps: a report of 9 cases with correlation to the Pap smears, HPV analysis, and immunoprofile // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2008 Oct. – V.27 (4). – P.582–590.
6. Горяева Я.С. Микробиоценоз влагалища у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. – В кн.: Материалы международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». – М., 2008. – С.29–30.
7. Насырова С.Ф. Роль инфекции в этиопатогенезе патологии шейки матки. – В кн.: Материалы 1-го Российского конгресса «Генитальные инфекции и патология шейки матки». – М., 2004. – С.64.
8. Frega A., Stentells P., Sperga G. et al. Cervical intraepithelial neoplasia and bacterial vaginosis: correlation or risk factor? // Eur. J. Oncol. – 1997. – V.18 (1). – P.76–77.
9. Титмуиш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас / Пер. с англ. Под ред. Н.И.Кондрикова – М.: Практическая медицина, 2009. – 251 с.
10. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Анкирская А.С. Вагинальная микроэкологическая система влагалища в норме и при патологии // Гинекология. – 2009. – Т.11. – №3. – С.9–11.
11. Verstraelen H., Verh K. Cutting edge: the vaginal microflora and bacterial vaginosis // Acad. Geneesk. Belg. – 2008. – V.70 (3). – P.147–174.
12. Eschenbach D.A., Davick P.R., Williams B.L. et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing Lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis // J. Clin. Microbiol. – 1989 Feb. – V.27 (2). – P.251–256.
13. Marrazzo J.M., Wiesenfeld H.C., Murray P.J. et al. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis // J. Infect. Dis. – 2006 Mar. – V.1. – №193 (5). – P.617–624.
14. Petersen E.E., Magnani P. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo-controlled study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004 Nov. – V.10. – №17 (1). – P.70–75.
15. Радзинский В.Е. Сохранить и выносить // Per Speculum. – 2010. – №1. – С.3–5.

Информация об авторах:

Макаров Олег Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117303, Москва, ул. Азовская, 22
Телефон: (499) 613-5640

Алешкин Владимир Андрианович, доктор биологических наук, профессор, директор Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского
Адрес: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10
Телефон: (495) 708-0262
E-mail: info@gabrich.com

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского по биотехнологии
Адрес: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10
Телефон: (495) 708-0262
E-mail: info@gabrich.com

Воропаева Елена Александровна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клинической микробиологии и биотехнологии Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского
Адрес: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10
Телефон: (495) 708-0262
E-mail: info@gabrich.com

Мельников Андрей Викторович, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 129128, Москва, ул. Малахитовая, 16
Телефон: (499) 187-9144
E-mail: ameln@list.ru

Батиян Тамара Саркисовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 129128, Москва, ул. Малахитовая, 16
Телефон: (499) 187-9144

ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА

Учебники и монографии

Макаров О.В., Ткачёва О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 138 с.

В руководстве рассматривается одно из тяжелых осложнений беременности – преэклампсия. Подробно освещаются вопросы классификации и дифференциальной диагностики заболевания, описывается тактика ведения больных с гипертензивными расстройствами. Также рассматриваются вопросы родоразрешения беременных с гипертензивными расстройствами, возможности обезболивания родов. Руководство предназначено акушерам-гинекологам, терапевтам. Также может быть полезно студентам медицинских вузов.