

## РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ЛОЖА МИОМЫ МАТКИ В РЕГЕНЕРАЦИИ МИОМЕТРИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯХ ГЕСТАЦИИ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ

Хорольский В.А.<sup>1</sup>, Новикова В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Краснодар, e-mail: vadim23\_67@mail.ru

Целью настоящего исследования явилась оценка роли микробиоты ложа миоматозного узла в тканевой регенерации миометрия и осложнениях гестации после органосохраняющего лечения миомы матки. Проведено обследование 150 женщин с миомой матки (ММ), у которых после лапароскопического органосохраняющего лечения миомы матки, проведения персонализированной прегравидарной подготовки спонтанно в естественном менструальном цикле наступила и прогрессировала беременность. Возраст женщин составлял  $29,05 \pm 0,33$  года, продолжительность заболевания ММ –  $3,03 \pm 0,22$  года. Количество миоматозных узлов, удаленных при лапароскопии, на одну женщину при субсерозно-интерстициальной локализации достигало  $1,2 \pm 0,04$ , при интерстициальной –  $1,16 \pm 0,06$ . Размер наибольшего удаленного узла составлял 150 мм. Исследован микробный состав, выделенный из ложа удаленного миоматозного узла. У 16% женщин микрофлора не была выделена, один микроорганизм выделен у 27,73% женщин, два – у 37,73%, три – у 14,67%, четыре – у 4,67% женщин. Наиболее часто выявлялись *Peptococcus* sp. и *Pepto-streptococcus* sp. Значительно реже выявлялись *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Eubacterium* sp. Только у одной женщины была выявлена *E. coli* при интерстициально-субсерозной локализации узла. В большинстве исследований установлен минимальный титр выделенных микроорганизмов ( $10^{1-3}$  КОЕ). Согласно рекомендациям клинического фармаколога 51 (34%) женщине потребовалось назначение антибактериальной терапии. Возраст рубца на матке после миомэктомии перед предполагаемым зачатием составил  $15,93 \pm 0,15$  месяца. Установлена взаимосвязь между количеством видов микроорганизмов, выделенных из ложа миоматозного узла, и риском осложнений гестации и дефекта миометрия; доказана достоверная связь между прегравидарными подходами и исходом беременности и родов у женщин после органосохраняющего лечения миомы матки. Исследование микробного состава ложа удаленного миоматозного узла должно быть рутинным, определять необходимость проведения антибактериальной терапии и выбор фармакологических препаратов, что необходимо для полноценной тканевой регенерации миометрия у женщин, планирующих беременность.

Ключевые слова: миома матки, органосохраняющее лечение миомы матки, микробиота, осложнения беременности, несостоятельность рубца на матке.

## THE ROLE OF THE MICROBIOTA OF THE UTERUS FIBROIDS IN THE REGENERATION OF MYOMETRIUM AND THE COMPLICATIONS OF GESTATION AFTER MYOMECTOMY

Khorolsky V.A.<sup>1</sup>, Novikova V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, e-mail: vadim23\_67@mail.ru

The objective of this study was to evaluate the role of the microbiota of the uterine fibroids in the regeneration of the myometrium and the complications of gestation after the organ-preserving treatment of uterine fibroid (UF). A survey of 150 women with UF after laparoscopic organ-preserving treatment, personified pregravid management, spontaneous conception in the natural menstrual cycle and progressed pregnancy were carrying out. The age of women was  $29.05 \pm 0.33$  years, the duration of UF -  $3.03 \pm 0.22$  years. The number of UF nodes removed by laparoscopy per woman for sub-serous-interstitial localization reached  $1.2 \pm 0.04$ , with interstitial -  $1.16 \pm 0.06$ . The size of the largest remote node was 150 mm. The microbial composition isolated from the bed of a distant UF node was studied. In 16% of women microflora was not divided, one microorganism was isolated in 27.73% of women, two in 37.73%, three in 14.67%, four in 4.67% of women. The most frequently detected *Peptococcus* sp. and *Pepto-streptococcus* sp. *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Eubacterium* sp. were detected less frequently. Only one woman was diagnosed with *E. coli* for interstitial-subserous localization of UF. In most studies, a minimum titer of the isolated microorganisms is established ( $10^{1-3}$  colony-forming units). According to the recommendations of the clinical pharmacologist, 51 (34%) women needed antibiotic therapy. The age of the scar on the uterus after myomectomy before the concept was  $15.93 \pm 0.15$  months. Was established a correlation between the number of microorganism species isolated from the UF node bed and the risk of complications of gestation and a myometrium defect; a reliable relationship between pregravidary and preconceptional

**approaches and the outcome of pregnancy and childbirth in women after organ-preserving treatment of uterine fibroids has been proved. Investigation of the microbial composition of the bed of the remote UF node should be routine, determine the necessity of carrying out antibacterial therapy and the choice of pharmacological drugs, which is necessary for complete regeneration of myometrium in women planning pregnancy.**

---

Keywords: uterine fibroids, myomectomy, microbiota, complications of gestation, the failure of the uterine scar.

Характерным трендом реального времени является стабильное увеличение возраста женщин, планирующих беременность [1]. Несмотря на достижения в изучении этиопатогенеза, морфологии, способов диагностики и лечения гинекологической патологии [2], миома матки (ММ) сохраняет весомые риски для репродуктивного здоровья женщины. Достижения в эндоскопии представляют возможности для минимально инвазивного и органосохраняющего лечения ММ [3]. Для профилактики спаечного процесса в малом тазу после миомэктомии, широко применяются антиадгезивные барьеры [4]. Внедренные клинические протоколы, регламентирующие тактику антирецидивной терапии ММ после лапароскопической миомэктомии, высокотехнологичные подходы по сохранению или восстановлению фертильности у женщин с ММ - множество вопросов остаются актуальными и требуют решения.

Переоценить значимость прегравидарной подготовки невозможно [5]. Прегравидарное и прекоцепционное консультирование женщин, страдающих ММ, имеющих рубец на матке после органосохраняющего лечения, является предметом изучения отечественных и зарубежных исследователей. Менеджмент женщин, планирующих беременность при наличии ММ, требует персонифицированного подхода с учетом возраста женщины, паритета, наличия сопутствующей гинекологической и общесоматической патологии. Сохраняют остроту и дискуссионность предпочтение лапароскопического или лапаротомического доступа, объём хирургического лечения, возможность эндоскопического восстановления целостности матки путем наложения швов, подбор антирецидивной терапии ММ в перспективе планируемой беременности.

Также остаются неизученными особенности микробиоты матки, способной влиять на репродуктивный потенциал женщины. В России имеются исследования, в которых с целью оптимизации оперативного лечения ММ предлагается оценивать микробный спектр удаленных миоматозных узлов и их ложа [6]. Известно, что миоматозный узел и его ложе, неизменный миометрий могут быть контаминированы, например, неклостридиальными анаэробными бактериями. Однако рекомендаций по обязательной интраоперационной диагностике флоры удаленных миоматозных узлов и их ложа у женщин, планирующих беременность, нет.

**Цель исследования** – оценить роль микробиоты ложа миомы матки в тканевой регенерации миометрия после органосохраняющего лечения миомы матки.

## **Материал и методы**

Проведено проспективное нерандомизированное контролируемое когортное исследование женщин с миомой матки (ММ), у которых после лапароскопического органосохраняющего лечения ММ, проведения персонифицированной прегравидарной подготовки спонтанно в естественном менструальном цикле наступила и прогрессировала беременность (n=150).

Интраоперационно из ложа удаленного миоматозного узла забирался материал для идентификации микроорганизмов, использовался времяпролетный масс-анализатор (MALDI-TOF MS, Bruker (Германия) с применением системы Microflex LT (BrukerDaltonics, Германия), прибор автоматизированного микробиологического посева WASP (Coran, Италия), автоматический бактериологический анализатор VITEK 2 (BioMerieux, Франция), анализатор антибиотикограмм диско-диффузного метода «АДАЖИО» (BioRad, Франция). Материал доставлялся в лабораторию в одноразовых пластиковых контейнерах фирмы Coran с жидкой транспортной средой, которая обеспечивала жизнеспособность возбудителей до 72 часов.

Непосредственно после хирургического лечения ММ индивидуально подбирались и назначались антирецидивная терапия ММ. Исходя из наличия «свежего» рубца на матке после миомэктомии, с целью контрацепции и тканевой регенерации миометрия были индивидуально подобраны и назначены комбинированные оральные контрацептивы (КОК) длительностью не менее 12 месяцев.

Анализ полученных данных основывался на применении статистических пакетов Statistica 12.0, Microsoft Excel 2013. Описательная статистика включала среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), минимальное (Min) и максимальное (Max) значение.

Для оценки значимости различий исходов исходя из полученных данных определялся критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Критерием оценки силы связи между фактором риска и исходом являлись критерии  $\phi$ , V Крамера и K Чупрова [7]. При числе наблюдений менее 10 определялся критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Достоверность различий (p) оценивалась по t-критерию (Стьюдента).

Для определения порогового значения изучаемых параметров, определения направленности (риска) исхода (осложнений гестации) выполнялось построение ROC-кривой и определение оптимальной точки отсечения (optimal cut-off point).

## **Результаты и обсуждение**

Средний возраст женщин составил  $29,05 \pm 0,33$  (Me=28) года. Длительность заболеванием ММ  $3,03 \pm 0,22$  (Me=4) года. Возраст, в котором впервые была диагностирована

ММ -  $25,91 \pm 0,22$  (Me=26) года и  $25,23 \pm 0,22$  (Me=26) года. Оказалось, что до включения в настоящее исследование ни одна женщина не получала полноценной терапии ММ. Патогномоничный для ММ болевой синдром был диагностирован у 27,33% (n=41) женщин, нарушение трофики миоматозного узла – у 12% (n=18), нарушение функции соседних органов - у 10% (n=15) женщин, менструально-овариальной функции – у 84% (n=126) женщин.

Количество удаленных на одну женщину миоматозных узлов составило при субсерозно-интерстициальной локализации  $1,2 \pm 0,04$ , при интерстициальной -  $1,16 \pm 0,06$ . Размер наибольшего удаленного миоматозного узла составлял 150 мм. Локализация миоматозных узлов в области сосудистых пучков матки, шеечно-перешеечная локализация, например, и клинически незначимый размер ММ в ряде случаев не позволяли выполнить миомэктомию. Размер миоматозных узлов, оставшихся после органосохраняющего хирургического лечения ММ, составлял  $15,81 \pm 2,68$  мм. Общее число оставшихся миоматозных узлов варьировало от 1 до 5.

Представлял значительный интерес микробный состав отделяемого из ложа удалённого миоматозного узла (таблица, рис. 1). Согласно рабочей гипотезе, при субсерозной и субсерозно-интерстициальной локализации миоматозного узла микрофлора не должна выявляться. В результате проведенного исследования было установлено, что согласно используемым нами методам исследования только у 16% женщин микрофлора отсутствовала. У наибольшего количества женщин выявлялся один (27,73%) или два (37,73%) возбудителя. Количество женщин, у которых в миоматозных узлах было выявлено три возбудителя, было сопоставимо с теми, у кого возбудитель не был идентифицирован: 14,67% vs. 16%. У 4,67% (n=7) женщин было выделено четыре возбудителя.

Наиболее часто выявлялись *Peptococcus* sp. и *Pepto-streptococcus* sp. (рис. 2). *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Eubacterium* sp. Выявлялись значительно реже. *E. coli* была выявлена только однократно, у одной женщины с интерстициально-субсерозной локализацией узла.

Преимущественно определялся минимальный титр выделенных микроорганизмов ( $10^{1-3}$ КОЕ). Тем не менее согласно рекомендациям клинического фармаколога 34% (n=51) женщине потребовалось назначение антибактериальной терапии. Полученный результат продемонстрировал риск недостаточного обследования женщины, которой производится миомэктомия без интраоперационного забора материала для идентификации микробиоты ложа удаленного миоматозного узла.

Микробиота, выделенная из ложа удаленного миоматозного узла

Вид микроорганизма	Количество выделенных микроорганизмов				Всего (n/%)
	Один n=41 (27,73%)	Два n=56 (37,73%)	Три n=22 (14,67%)	Три и более n=7 (4,67%)	
Peptococcus sp.	21	27	9	2	59 (39,33%)
Pepto-streptococcus sp.	16	24	8	1	49 (32,67%)
Bacteroides sp.	2	2	2	1	7 (4,67%)
Fusobacterium sp.	1	1	1	0	3 (2%)
Eubacterium sp.	1	2	2	2	7 (4,67%)
E. coli	0	0	0	1	1 (0,67%)

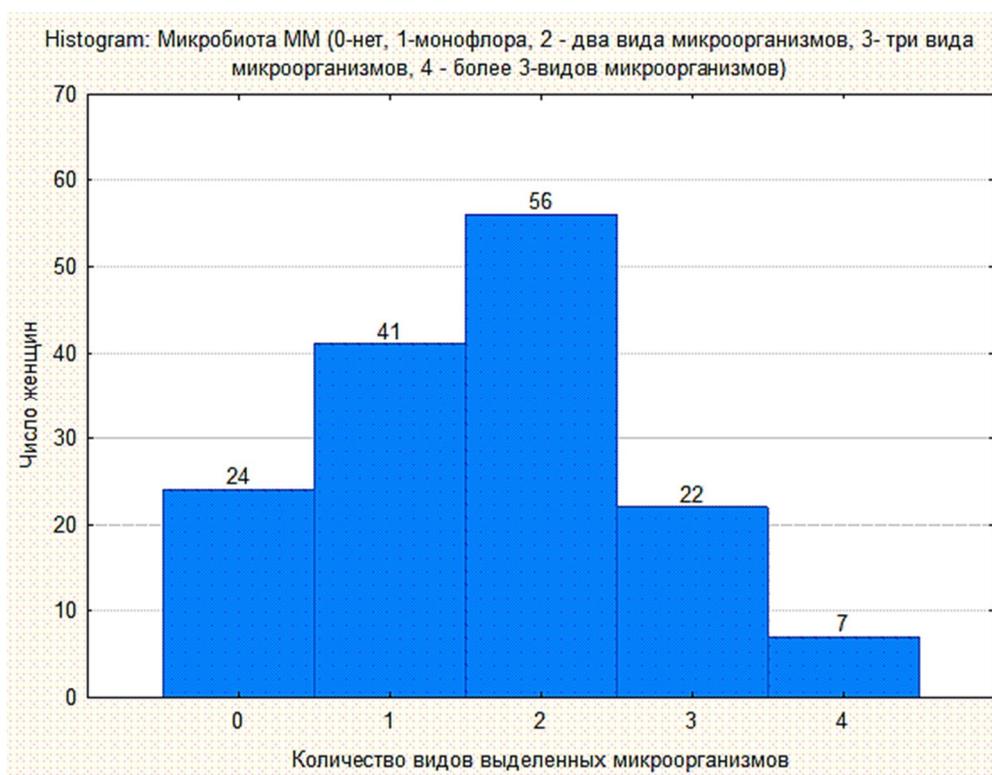


Рис. 1. Количество женщин с различным числом микроорганизмов, выделенных из удаленного миоматозного узла

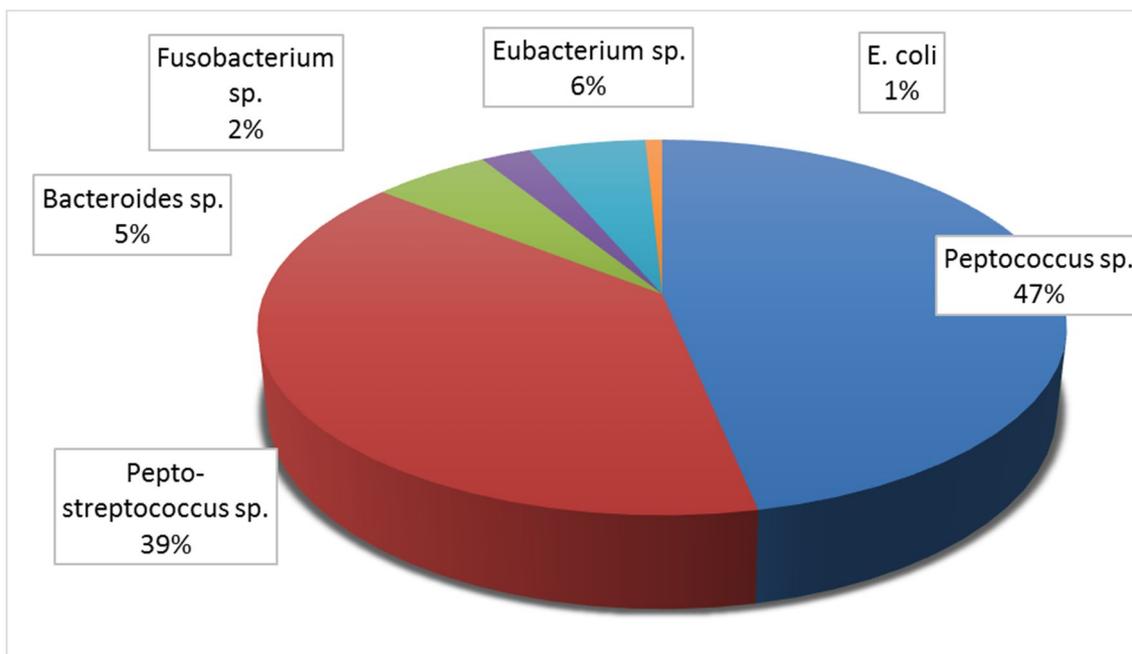


Рис. 2. Частота выявления отдельных микроорганизмов в удаленном миоматозном узле

Дизайн настоящего исследования не позволил установить этиопатогенетические пути контаминации миоматозного узла и его ложа. До настоящего времени микробиота женского организма остается предметом изучения и острой дискуссии. Крайне сложно утверждать, является ли наличие микроорганизмов следствием длительной персистенции инфекции в миометрии, каков ее вклад в развитие миомы матки, нарушение фертильности или их комбинации. Учитывая безупречное соблюдение всех современных норм асептики и антисептики при хирургическом лечении миомы матки, трудно допустить возможность данной контаминации вследствие оперативного вмешательства. Выявление микроорганизмов в удаленном миоматозном узле и его ложе требуют дальнейшего изучения совместно с микробиологами, фармакологами, что, вероятно, повысит эффективность терапии миомы матки и обусловленного с ней нарушения фертильности женщины.

При оценке возраста рубца после миомэктомии и прекращения приёма КОК выяснилось, что его средние значения составляли  $15,93 \pm 1,8$  месяца (Me=16,0, Min-Max=12-22 месяца).

Число потенциально фертильных менструальных циклов после отмены КОК в среднем составило  $3,58 \pm 1,83$  (Me=3,0, Min-Max=1-8).

При оценке исхода беременности и родов у женщин, учитывая наличие выделенных в миоматозном ложе микроорганизмов, получены следующие данные.

На основании ROC-анализа установлено, что в I триместре беременности начавшийся самопроизвольный выкидыш ассоциирован с возрастом рубца на матке после миомэктомии, точка отсечения соответствовала 12 месяцам, с точкой отсечения максимального размера

удалённого миоматозного узла 100 мм.

Во II триместре беременности начавшийся самопроизвольный выкидыш также сопряжен с возрастом рубца на матке после миомэктомии, точка отсечения составляла 15 месяцев. При оценке связи между максимальным размером удалённого при миомэктомии миоматозного узла и риском начавшегося самопроизвольного выкидыша во II триместре беременности установленная точка отсечения соответствовала 60 мм.

В III триместре беременности доля женщин с угрожающими преждевременными родами (ПР) составила 22,67%. При оценке связи риска угрожающих ПР в III триместре беременности с максимальным размером удалённого миоматозного узла выяснилось, что точка отсечения соответствовала 70 мм.

Частота преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) составила 2,67%, срок беременности -  $37,5 \pm 0,29$  недели. Установлено, что у всех женщин с ПРПО при выполнении миомэктомии было выделено 3 и более видов микроорганизмов в ложе миоматозного узла. Вероятно, несмотря на проведенную антибактериальную терапию в послеоперационном периоде, полной элиминации патогенной микробной флоры в матке не произошло, что могло быть причиной инфицирования плодовых оболочек и их преждевременного разрыва.

В настоящем исследовании, несмотря на общепринятые показания к родоразрешению женщин после органосохраняющего лечения ММ путем кесарева сечения в случае вскрытия полости матки и/или осложнённого течения послеоперационного периода, наличием видеопrotocolов выполненной лапароскопической миомэктомии, протоколов операции, отражающих локализацию, размеров узлов, способа восстановления миометрия, только у 54% (n=81) женщин родоразрешение было произведено путем кесарева сечения. Субсерозная или субсерозно-интерстициальная ММ с локализацией по передней стенке матки, зрелость шейки матки не менее 8 баллов по шкале Бишопа при начале родовой деятельности позволяли вести роды через естественные родовые пути с постоянным контролем кардиотокографии плода и сократительной активности матки.

При родоразрешении, потребовавшем лапаротомии и кесарева сечения, рубец на матке после миомэктомии в виде незначительного дефекта миометрия визуально определялся только у женщин у 8%. Таким образом, риски несостоятельности рубца на матке после лапароскопической миомэктомии, потребовавшие родоразрешения путем операции кесарева сечения, были завышены, представляют повод для сомнений и дискуссии.

На основании анализа с применением четырёхпольных таблиц была установлена сильная связь между отсутствием проведения прегравидарной подготовки и рубцовой деформацией миометрия в области лапароскопической миомэктомии: критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса=91.536 ( $p < 0,01$ ), критерии оценки силы связи между фактором риска и

исходом=0,709 (сильная связь).

При оценке связи между количеством микроорганизмов, выделенных из ложа удаленного при миомэктомии миоматозного узла, и наличием дефекта миометрия, визуализируемого при кесаревом сечении, была установлена достоверная связь, точка отсечения = 4. Таким образом, наличие более трёх микроорганизмов, выделенных из ложа удалённого миоматозного узла, несмотря на проводимые прегравидарные и прекоцепционные лечебные мероприятия, ассоциировано с нарушением тканевой регенерации в области миомэктомии, которое сохранится до последующей беременности и может явиться причиной дефекта миометрия.

**Заключение.** В настоящем исследовании доказана необходимость прегравидарных подходов у женщин, требующих выполнения миомэктомии. Идентификация микробиоты ложа удаленного миоматозного узла сопоставима по значимости с необходимостью тщательного восстановления целостности матки, с профилактикой несостоятельности рубца на матке и/или спаечного процесса в малом тазу после миомэктомии.

Микробиота ложа миоматозного узла является крайне неизученным вопросом, учитывая реальные риски для неполноценной тканевой регенерации после миомэктомии у женщин, планирующих беременность. Отсутствие представлений о микробном составе отделяемого из ложа миоматозного узла при миомэктомии не позволяет индивидуально определять необходимость проведения антибактериальной терапии и персонализированного выбора фармакологических препаратов. Эмпирическая антибактериальная терапия крайне не желательна, так как представляет риски дисбиоза на локальном и организменном уровнях, при отсутствии микрофлоры – вредоносна. Таким образом, диагностика микробиоты ложа миоматозного узла должна выполняться рутинно, быть обязательной при миомэктомии у женщин, планирующих беременность.

### Список литературы

1. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень. - М., 2014. – 25 с.
2. Сафарова С.М. Морфологическая характеристика миомы матки среди женщин репродуктивного возраста // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. - № 1. – С. 27-31.
3. Андреева Ю.Е., Вторенко В.И., Дымковец В.П. и др. Лапароскопическая органосохраняющая хирургия в лечении больных с миомой матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. - № 6. – С. 73-76.

4. Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В., Петракова С.А., Сибряева В.А. Опыт применения противоспаечного барьера КолГАРА при проведении миомэктомии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. - № 1. – С. 65-68.
5. Радзинский В.Е. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / [авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др.]. - М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016. - 80 с.
6. Рымашевский А.Н., Никитина Е.С., Свирава Э.Г. и др. Микробный спектр влагалища и миоматозного узла у больных миомой матки // Вестник РУДН. Сер.: Медицина. – 2012. - № 5. – С. 187-192.
7. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека. – 2008. - № 6. - С. 58-68.