

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Кафедра акушерства и гинекологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40; тел. 8 (918) 821 36 18. E-mail: elinka_9305@mail.ru

В результате проведенных исследований было выявлено, что у беременных с бактериальным вагинозом происходит изменение показателей иммуногемеостаза, фетоплацентарного комплекса, приводящее к осложнениям беременности, развитию гипоксии плода, внутриутробного инфицирования, высокой материнской и перинатальной заболеваемости.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, внутриутробное инфицирование, иммунитет.

L. V. MAISURADZE, F. U. MAGAEVA, D. K. ALBOROV

THE INFLUENCE OF BACTERIAL VAGINOSIS DURING PREGNANCY, THE FETUS AND NEWBORN

Department of obstetrics and gynecology state budgetary educational institution of higher professional education «North-Ossetian state medical academy» of the Ministry of health of the Russian Federation (GBOU VPO SIGMA Ministry of health of Russia), Russia, 362019, Vladikavkaz, str. Pushkinskaya, 40; tel. 8 (918) 821 36 18. E-mail: elinka_9305@mail.ru

As a result of the research it was revealed that pregnant women with bacterial vaginosis change indicators immunologists, feto-placental complex, leading to complications of pregnancy, development of hypoxia, intrauterine infection, high maternal and perinatal morbidity.

Key words: bacterial vaginosis, intrauterine infection, immunity.

Введение

Значительную долю в структуре неблагоприятных перинатальных исходов, материнской заболеваемости и смертности составляет инфекционная патология репродуктивной системы женщины. В настоящее время у беременных в структуре генитальных инфекций преобладают нарушения микроценоза влагалища. При восходящем пути инфицирования основная роль отводится вагинальным инфекциям, в частности, вагинальному кандидозу и бактериальному вагинозу с преобладанием облигатно-анаэробных бактерий семейства бактериоидов в ассоциации с *Cardnerella vaginalis* [4]. Частота нарушений микроценоза родовых путей во время беременности у женщин группы риска акушерской патологии составляет в среднем 50–65% [1, 2]. При этом сама беременность является фактором риска развития инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами.

Нижние отделы генитального тракта у беременных с нарушением микроэкосистемы влагалища являются резервуаром огромного количества различных условно-патогенных микроорганизмов. Очевидно, что наличие дисбиозов влагалища у

беременных представляет реальную опасность как для матери, так и для плода, способствуя осложненному течению гестационного процесса, родов и послеродового периода.

Имеются сведения, что фетоплацентарная недостаточность у пациенток с нарушениями микроценоза наблюдается в 2–4 раза чаще, чем у здоровых беременных. Состояние иммунной системы также тесно связано с патогенезом дисбиотических нарушений [3]. По некоторым данным, течение гестации на фоне микробной патологии, особенно в сочетании с хронической плацентарной недостаточностью, часто осложняется нарушением внутриутробного развития плода (задержка внутриутробного развития, нарушение реактивности сердечно-сосудистой системы плода, гипоксия плода и т. д.) [6, 7]. Новорожденные у матерей с нарушениями микроценоза родовых путей нередко страдают от различных проявлений внутриутробного инфицирования. В результате происходит ухудшение состояния здоровья новорожденных.

По данным проведенных исследований, бактериальный вагиноз (БВ) и вагинальный кандидоз (ВК) ассоциируются с повышенной частотой пре-

ждевременного прерывания беременности, преждевременного излития околоплодных вод и, как следствие, рождением недоношенных детей низкой массой тела [5]. Преждевременные роды и их последствия являются основной проблемой здоровья детей. При этом известно, что затраты на медицинскую помощь новорожденным с очень низкой массой тела при рождении (ниже 1500 г) превосходят все другие виды медицинской помощи.

Все это позволяет отнести изучение дисбиотических нарушений влагалища при беременности к разряду важнейших проблем акушерства и перинатологии.

Материалы и методы исследования

С целью изучения влияния бактериального вагиноза на течение гестации, состояние плода и новорожденного нами было обследовано 260 беременных женщин во II и III триместрах. Первую (основную) группу составили 125 беременных с бактериальным вагинозом. Во вторую (контрольную) группу (135 беременных) были включены беременные с нормоценозом влагалища.

У всех обследованных проводился анализ течения беременности, родов и послеродового периода. Особое внимание уделялось изучению внутриутробного состояния плода и течению раннего неонатального периода у новорожденных. Всем беременным был проведен клинико-статистический анализ индивидуальных карт, сбор анамнеза, общеклиническое и специальное акушерское обследование.

В процессе работы использовались следующие методы исследования: микроскопия вагинальных мазков, классический микробиологический культуральный метод, кольпоскопические, цитологические, иммунологические. Для оценки иммунного статуса проводилось определение циркулирующих лимфоцитов, а также уровней содержания альфа-, гамма- и сывороточного интерферона по методу С. С. Григорянц и Ф. И. Ершова. Уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α) определяли с использованием коммерческих тест-систем «ProCon» («Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Содержание цитокинов в сыворотке крови измеряли методом «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных антител.

Определение основных классов иммуноглобулинов А, М, G, проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Mancini. Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов с подсчетом фагоцитарного числа производили с помощью метода Настенко.

Внутриутробное состояние плода оценивалось по данным УЗ-биометрии, доплерометрии фетоплацентарного комплекса, а также по данным кардиотокографии. Работа выполнялась на

аппаратах «Aloka-SD 500» (Япония) и «Sim-500 Uplus» (Италия) с использованием конвексных и секторальных трансдюсеров частотой 3,5 и 5 МГц. Все исследования проводились по единой общепринятой методике. Гистологическое исследование плаценты осуществляли при помощи аппарата «Histokinetta» («Leica», Германия). Серийные срезы толщиной 3 мкм изготавливались на микротоме (MR 2055, «Leica», Германия). Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, PAS-реакция с использованием набора реагентов «Sigma Diagnostics Periodic Acid-Schiff» (PAS).

У новорожденных анализировали оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения, рост и массу при рождении, течение раннего неонатального периода, а также общую и инфекционную заболеваемость. Все полученные данные вносились в специально разработанные нами карты обследования.

Результаты исследований подвергали статистической обработке, определяли средние величины вариационного ряда, применяли разностный метод с вычислением t-критерия по Стьюденту-Фишеру и критерии достоверности различий в результатах исследований (p). Для интерпретации получаемых результатов применяли методы визуализации на основе пакета «EXCEL».

Результаты исследований и обсуждение

При анализе возрастной структуры беременных было установлено, что средний возраст пациенток был сопоставим и составил в среднем $26,9 \pm 1,8$ года. Анализ перенесенных в детстве инфекционных заболеваний свидетельствовал о более высокой их частоте в основной группе в сравнении с контрольной. Так, в I группе наиболее частой патологией были хронические заболевания почек и мочевыводящих путей (39,8%), 15,5% пациенток имели хронический аднексит, 11,6% страдали первичным или вторичным бесплодием.

У беременных основной группы чаще отмечались жалобы на обильные выделения с неприятным запахом, жжение в области наружных половых органов, утомляемость. При микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму, выявляли особенности, типичные для бактериального вагиноза. В 100% случаев был выявлен морфотип гарднерелл, ключевые клетки, положительный аминный тест, изменение pH выше 4,5, что подтверждало диагноз бактериального вагиноза. Результаты культурального исследования подтвердили полимикробную этиологию бактериального вагиноза, в этиологической структуре которого доминирует роль неспорообразующих анаэробов. Выделено 12 видов строгих анаэробов, из которых при бактериальном вагинозе чаще выделялись

Bacteroides melaninogenicus и *Bacteroides vulgates*. Ранговая последовательность спектра строгих анаэробов при бактериальном вагинозе была следующей: *Peptostreptococcus anaerobius*, *Bacteroides species*, *Peptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus species*, *Peptococcus prevoti*, *Peptococcus species*, *Bifidobacterium species* и *Fusobacterium nucleatum*. При этом лактобациллы отсутствовали у 89% обследованных пациенток. Спектр факультативно-анаэробных микроорганизмов был высоким. Чаще других выделялись коагулазонегативные стафилококки – 55,5%. Нами было установлено, что в группе беременных с нормоценозом влагалища общее количество микроорганизмов составило 10^5 – 10^7 КОЕ/мл вагинального содержимого. При бактериальном вагинозе и вагините оно достигало 10^9 – 10^{11} КОЕ/мл.

При исследовании показателей клеточного звена иммунитета было установлено, что у беременных с бактериальным вагинозом (основная группа) выявленные нарушения проявились в виде уменьшения уровня Т-лимфоцитов (СД3+) (42,4%) и Т-хелперов (СД4+) (30,7%), а также в снижении соотношения иммунорегуляторного индекса (СД4+/СД8+), численности В-клеток в сравнении с беременными с нормоценозом. Изучение интерфероновом статусе у женщин основной группы показало достоверное снижение показателей альфа-ИФН – с $235,0 \pm 2,3$ до $134,0 \pm 8,2$ ($p > 0,05$), гамма-ИФН – с $108,7 \pm 1,3$ до $44,2 \pm 10,2$ ($p > 0,05$). Кроме того, у беременных основной группы выявлено уменьшение по сравнению с контрольной процента фагоци-

тирующих нейтрофилов – с $75,0 \pm 2,4$ до $55,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), индекса завершенности фагоцитоза – с $4,4 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,1$, числа поглощенных микробов – с $10 \pm 0,05$ до $8 \pm 0,04$ (табл. 1).

Таким образом, воздействие инфекционного агента на иммунную и интерфероновую систему беременных женщин приводит к значительному изменению показателей интерфероногенеза и фагоцитарной активности, тогда как показатели клеточного звена иммунитета не претерпевают заметных изменений. Анализ продукции провоспалительных цитокинов клетками цельной крови беременных с бактериальным вагинозом выявил повышенную концентрацию ФНО и ИЛ-1 по сравнению с нормой, в то же время отмечалось определение низкого уровня ИЛ-4,10 (табл. 2).

Следует отметить, что достоверное повышение ФНО у большинства пациенток основной группы свидетельствовало об активации воспалительного процесса, так как он является позитивным регулятором и пусковым фактором в цепи продукции цитокинов воспалительного каскада. При повышении его уровня изменяется характер продукции других цитокинов. При этом наряду с активацией провоспалительных цитокинов ФНО способен повышать уровень экспрессии гена ИЛ-10, который является его наиболее значимым антагонистом и в норме подавляет продукцию ФНО и других провоспалительных цитокинов. Нами было также отмечено усиление синтеза ИЛ-1 в III триместре беременности, осложненной поздними гестозами и фетоплацентарной недо-

Таблица 1

Показатели интерфероновом статусе и фагоцитоза у беременных с бактериальным вагинозом

Показатели	1-я группа (основная)	2-я группа (контрольная)
Альфа-ИФН	$134,0 \pm 8,2^{**}$	$235 \pm 2,3^{**}$
Гамма-ИФН	$44,2 \pm 10,2^*$	$108,7 \pm 1,3^*$
Сывороточный интерферон	$2,3 \pm 1,6^{**}$	$3,8 \pm 1,8^{**}$
Процент фагоцитирующих нейтрофилов	$55,2 \pm 0,3^{***}$	$75,0 \pm 2,4^{**}$
Индекс завершенности фагоцитоза	$1,4 \pm 0,1^{**}$	$4,4 \pm 0,2^{**}$
Число поглощенных микробов	$8 \pm 0,04^{***}$	$10 \pm 0,05^{***}$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 2

Показатели уровней цитокинов у беременных с бактериальным вагинозом

Цитокины пкг/мл	1-я группа (основная)	2-я группа (контрольная)
ИЛ-1	$32,3 \pm 1,8^*$	$26,6 \pm 2,2^{**}$
ИЛ-6	$44,3 \pm 1,2^{**}$	$31,2 \pm 0,8^*$
ИЛ-4	$48,4 \pm 0,7^{**}$	$116,3 \pm 1,6^{**}$
ИЛ-10	$2,8 \pm 2,4^{**}$	$24,4 \pm 0,7^{***}$
ФНО	$36,8 \pm 1,5^*$	$23,8 \pm 0,9^*$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

статочностью, а также значительное повышение соотношения ФНО /ИЛ-4 и ИЛ-1/ИЛ-4. Следовательно, изучение цитокинового профиля показало, что у беременных с нарушениями микробного пейзажа влагалища на фоне сопутствующей фетоплацентарной недостаточности имеют место существенные иммунологические сдвиги, выражающиеся в повышении количества провоспалительных цитокинов и изменении соотношения оппозиционных пулов.

Сопоставление изменений цитокинового профиля у беременных с бактериальным вагинозом на фоне нарушений в фетоплацентарной системе позволило нам определить уровни компенсации данного патологического состояния, отражающие в первую очередь степень реализации и функциональный резерв различных механизмов сохранения гемостаза. Таким образом, определение в цельной крови повышенного содержания провоспалительных цитокинов является важным информативным и дополнительным прогностическим фактором риска инфекционных осложнений во время беременности, а также в раннем прогнозе фетоплацентарной недостаточности.

В ходе дальнейшего изучения особенностей течения настоящей беременности было также выявлено, что наиболее частыми осложнениями у беременных с бактериальным вагинозом являлись поздние гестозы (68,5%), которые выявлялись в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе, и характеризовались более ранним началом симптоматики (18 и 22 недели) и более тяжелым течением. В современной литературе имеются данные о том, что длительное воздействие инфекционных агентов является одним из пусковых механизмов эндотелиальной дисфункции при гестозе, приводя к недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, что реализуется патологическим течением беременности и высокой частотой перинатальных осложнений. Другим наиболее частым осложнением у беременных основной группы на фоне диагностированных кольпитов и бактериальных вагинозов являлась угроза прерывания беременности (44%). Полученные нами данные доказывают несомненно важную роль инфекционно-воспалительных и дисбиотических нарушений в биотопах нижних отделов генитального тракта как ведущих причин невынашивания беременности и высокой частоты преждевременных родов у беременных с бактериальным вагинозом. Начало преждевременных родов, по всей видимости, связано с вмешательством патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в биохимические процессы и активации синтеза простагландинов E2 и T2, фосфолипазы A2.

По данным ультразвукового исследования было выявлено, что у беременных основной группы достоверно чаще выявлялось преждев-

ременное созревание плаценты с изменением количества околоплодных вод и гиперэхогенных включений в плаценте в сравнении с пациентками контрольной группы ($P < 0,01$).

Анализ особенностей течения родов в сравниваемых группах показал, что осложненное течение родового акта достоверно чаще наблюдалось у беременных с бактериальным вагинозом. Наиболее частыми осложнениями были преждевременное излитие околоплодных вод (24,6%), аномалии родовой деятельности (34,1%) и кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах (18,5%), которые в 3,3 раза чаще отмечались у пациенток основной группы. Послеродовой период у данной группы родильниц чаще всего осложнялся развитием послеродового эндометрита, мастита и т. д.

Внутриутробное инфицирование плода и реализация инфекции отмечены у детей, рожденных матерями с бактериальным вагинозом. У беременных с диагностированным бактериальным вагинозом была выявлена высокая частота перинатальной заболеваемости (везикулез, конъюнктивит, аспирационная пневмония, позднее отпадение пуповинного остатка и т. д.).

Среди новорожденных основной группы 16,4% детей родились недоношенными, в 8,6% случаев отмечалась гипотрофия. Кроме того, в основной группе преобладали новорожденные с внутриутробными пороками развития, внутриутробной родовой травмой. При тяжелых формах внутриутробной инфекции клиническая симптоматика характеризовалась нарушениями со стороны ЦНС, проявляющимися в виде конвульсий, внутричерепных кровоизлияний, гидроцефалий, менингоэнцефалита, напряжения родничков. В отдельных случаях отмечались такие проявления, как снижение двигательной активности и мышечного тонуса, вялое сосание и срыгивание, приступы цианоза и дыхательной недостаточности. Асфиксия различной степени тяжести достоверно чаще отмечалась в основной группе. При язвенно-некротическом процессе в желудочно-кишечном тракте наблюдались стремительное снижение веса, вздутие живота, срыгивание слизи с примесью желчи и крови. Средняя масса при рождении в группах обследованных детей составила среди доношенных новорожденных 3554 ± 120 г, среди недоношенных – 1784 ± 88 г.

При инфекционно-воспалительных заболеваниях матери у новорожденных установлена тесная связь факторов неспецифической защиты и клинического состояния детей и матерей. Согласно выявленным основным клинико-лабораторным параллелям у новорожденных, родившихся клинически здоровыми, показатели естественной резистентности в динамике практически не отличались от показателей детей контрольной группы. Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФП, ФЧ)

у доношенных новорожденных от матерей с бактериальным вагинозом в первые сутки после родов была в 1,5 раза ниже, чем у новорожденных контрольной группы ($P < 0,001$). К 6-м суткам отмечалась диссоциация фагоцитарного показателя (ФП) и фагоцитарного числа (ФЧ): увеличение ФП до исходного уровня сопровождалось отставанием активности поглощения бактериальных клеток – ФЧ. Показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ) у новорожденных основной группы также был снижен в 1,5 раза ($P < 0,05$) в первые сутки по сравнению с детьми контрольной группы. К 6-м суткам отмечалась некоторая активация переваривания фагоцитированных бактерий, показатели ПЗФ отставали ниже, чем у здоровых детей ($P < 0,01$).

При морфологическом исследовании последов детей, родившихся с признаками внутриутробного инфицирования, отмечались диссоциированное развитие ворсинчатого хориона, циркуляторные расстройства с редукцией сосудистого русла и наличием склерозированных ворсин. Характер воспалительных изменений последа во многом зависел от вида инфекционного возбудителя, поражавшего его. Результаты, полученные при морфологическом исследовании последов, еще раз подтвердили значение и роль инфекционного фактора в этиологии структурных изменений последов с развитием признаков хронической плацентарной недостаточности.

Таким образом, развитие бактериального вагиноза осложняет течение гестационного периода и является одной из причин внутриутробного инфицирования плода, а также повышенного уровня заболеваемости детей в раннем неонатальном периоде. Все вышесказанное доказывает необходимость проведения комплексного бактериологического и иммунологического обследования женщин из группы риска, что позволит улучшить

исходы беременности и родов для матери, плода и новорожденного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абезиванова М. П., Узденова З. Х., Шогенова Ф. М., Узденова А. А., Мисирова М. М. Роль дисбиотических нарушений влагалища в развитии инфекционно-воспалительных осложнений новорожденных // Материалы X Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья». – М., 2013. – С. 375–376.
2. Белякина И. В. Сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности различных способов комбинированной терапии бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 57–58.
3. Долгушина Н. В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 16–18.
4. Елизарова М. Г., Михалев Е. В., Филиппов Г. П. Варианты адаптационных реакций у новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С. 19–23.
5. Васильева Л. В., Григорян Н. А., Бигуль О. К. Влагалищные дисбиозы у беременных из группы риска и методы их коррекции // Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и педиатрии», – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 27–29.
6. Карапетян Т. Э., Антонов А. Г. Значение оппортунистической инфекции влагалища в развитии внутриутробной инфекции плода и новорожденного // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 59–63.
7. Назарова Е. К., Гиммельфарб Е. И., Созаева Л. Г. Микробиоценоз влагалища и его нарушения (этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика (лекция) // Клиническая лаб. диагностика. – 2003. – № 2. – С. 25–32.

Поступила 16.10.2014

**В. М. ПОКРОВСКИЙ, В. Г. АБУШКЕВИЧ, А. Г. ПОХОТЬКО,
К. О. БАРБУХАТТИ, Е. Г. СМОЛИНА, С. В. МАЙНГАРТ**

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА В ОРГАНИЗМЕ РЕЦИПИЕНТА

*Кафедра нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. (861) 2685502. E-mail: pokrovskyVM@ksma.ru*

Значительное развитие в клинической практике трансплантации сердца позволило внедрить эти операции в большинстве крупнейших кардиальных центров в мире. Это стало возможным благодаря улучшению хирургической техники, совершенствованию аппаратов искусственного кровообращения и, особенно, методам иммуносупрессии. Широкое внедрение кардиотрансплантации ставит новые вопросы. Один из наиболее важных среди них – восстановление экстракардиальной регуляции, особенно нервно-регуляторных эффектов на трансплантированное сердце. Спустя 6 месяцев после операции было обследовано 10 пациентов. Ни у одного из них не было зарегистрировано сердечно-дыхательного синхронизма. Водитель ритма в синоатриальной области также не показал реакции на рефлекс Данини-Ашнера. Эти факты свидетельствуют об отсутствии функциональной реиннервации сердца и признаков восстановления механизмов иерархической организации ритмогенеза. В то же