

**БИОЦЕНОЗЫ ВЛАГАЛИЩА И ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ ЖЕНЩИН ПРИ
НЕДОНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЗАДЕРЖКЕ РАЗВИТИЯ ПЛОДА****Н.М. СТАРЦЕВА, Т.В. ЗЛАТОВРАТСКАЯ**Городская клиническая больница № 29
Госпитальная площадь, 2, 111020 Москва, Россия**Т.В. ГАЛИНА, Л.Д.САПАРОВА, Э.Т. МАЧАРАШВИЛИ, А.А.ОРАЗМУРАДОВ,
В.Н. ВЕРЯСОВ, А.В. ФИНКОВСКИЙ**Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая 8, медицинский факультет, 117198 Москва. Россия

Целью исследования является получение сравнительной оценки генитальной флоры женщин с задержкой развития плода и недонашиванием беременности и некоторых иммунологических механизмов в становлении и формировании фетоплацентарного комплекса.

Было проведено иммунологическое исследование околоплодных вод и отделяемого цервикального канала, включающее в себя определение цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, а также культуральное и микроскопическое исследование материала, полученного из влагалища беременных женщин.

Выявлено, что повышение уровня цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 в околоплодных водах и в отделяемом цервикального канала может использоваться как диагностический критерий для выделения беременных из групп риска по реализации инфекционно-воспалительного процесса.

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности. Частота этой патологии колеблется от 10% до 25% от общего числа беременностей. Угроза прерывания является наиболее частым осложнением беременности, а недонашивание - одной из главных причин перинатальной смертности. Перинатальная смертность при преждевременных родах в 33 раза выше, чем при своевременных [1]. Среди недоношенных детей наблюдается высокий уровень детской смертности.

Этиология невынашивания беременности чрезвычайно разнообразна. Одной из частых причин недонашивания беременности являются острые и хронические инфекционные заболевания, в том числе и латентно протекающие: хронический тонзиллит, хронические воспалительные заболевания женских половых органов и т. д. Удельный вес генитальной инфекции в структуре материнской и перинатальной заболеваемости составляет около 60 %. Современные генитальные инфекции обусловлены в значительной мере аутофлорой с преобладанием смешанных микробных ассоциаций аэробных и/или анаэробных бактерий. В микробиоценозе влагалища у женщин репродуктивного возраста преобладают пероксидапродуцирующие лактобациллы (94-98 %), число которых может достигнуть 10⁹ КОЕ/мл. Колонизируя слизистую оболочку влагалища, лактобактерии участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают тем самым резистентность вагинального биотопа. Одним из основных факторов риска возникновения дисбиоза влагалища является наступление беременности, изменение иммунного и гормонального статуса. Однако не всегда данная условно-патогенная флора может вызвать клинические проявления дисбиоза влагалища. В одних случаях это приводит к персистенции инфекции, в других случаях отмечаются клинические нарушения. Исследования, проведенные ранее, отечественными и зарубежными авторами показали, что на состояние биоценоза влагалища беременных существенное влияние оказывают показатели как общего, так и местного иммунитета. Определенное значение в составе местного иммунитета играет содержание уровня цитокинов.

Целью нашего исследования является изучение уровня цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 в околоплодных водах и в отделяемом цервикального канала у женщин с осложненным течением беременности и задержкой развития плода.

Цитокины - обширная группа белков, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток при их связывании со специфическими рецепторами на клетках - мишенях, действующая, в отличие от гормонов, в основном, на пара- и аутокринном уровне. Локальное действие цитокинов обеспечивается совпадением секреции цитокинов и усилением рецепторов на клетках-мишенях. Только при интенсивном и длительном воспалительном процессе происходит накопление провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6).

В связи с этим мы сочли целесообразным исследовать иммунологические механизмы регуляции и возникновения патологических процессов при различном состоянии биоценоза влагалища: выявить изменение провоспалительных цитокинов при различных формах дисбиоза влагалища при таких осложнениях беременности, как преждевременные роды и задержка развития плода. Параллельно с изучением изменения уровня цитокинов проводилось изучение бактериологической и бактериоскопической картины микрофлоры влагалища. Исследование проводилось на базе 29 ГКБ г. Москвы. Объектом исследования явились 75 женщин, в возрасте от 19 до 35 лет, которые были распределены на группы в зависимости от исхода данной беременности. I группу составили 20 женщин с преждевременными родами (ПР), II - 18 женщин с задержкой развития плода (ЗРП), III - 22 женщины с преждевременными родами в сочетании с задержкой развития плода, и IV - 15 женщин, у которых произошли своевременные роды без задержки развития плода (сравнительная группа).

Клинические методы исследования включали сбор и анализ анамнестических данных. После получения необходимых анамнестических данных был проведен анализ течения и исходов настоящей беременности, а также дана оценка состояния беременной и плода, включающее УЗ-фетометрию, оценку объема околоплодных вод, доплерометрию, кардиотокографию и другие общепринятые методы исследования. Диагноз верифицировали после родов. В работе использовались следующие методики: бактериологическое и бактериоскопическое исследование микрофлоры влагалища, определение уровней цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 в околоплодных водах и в отделяемом цервикального канала, которые синтезируются в ответ на инфекцию, воспаление или изменение иммунологической системы. Уровни цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA). Результаты исследования содержания цитокинов выражали в пг/мл. Бактериоскопическое исследование мазков проводили по методу Грама (в модификации Коре/off). Параллельно с этим проводили бактериологическое исследование содержимого заднего свода влагалища. Посев осуществляли на комплекс питательных сред: 5 % кровяной агар, желточно-солевой агар (ЖСА), среду Эндо и жидкую среду для контроля стерильности (СКС) и определяли видовой и количественный состав микробиоценоза влагалища. Бактериоскопическое и бактериологическое исследование проводили при поступлении в стационар. Околоплодные воды получали при плановой амниотомии до начала родовой деятельности или кесарева сечения (при целом плодном пузыре.)

Для интегральной оценки биоценоза влагалища у беременных использовали классификацию, разработанную Е.Ф. Кира (1995):

- в состояние "нормоценоз" влагалищной флоры включены мазки, характеризующиеся доминированием лактобацилл, отсутствием грамотрицательной микрофлоры, спор мицеля, наличием единичных лейкоцитов и чистых эпителиальных клеток. Подобная картина отражает типичное состояние нормального биотипа влагалища;

- "дисбиоз" влагалища определяли при наличии незначительного количества или полного отсутствия лактобактерий, обилии полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлоры, наличии ключевых клеток, переменном количестве лейкоцитов, отсутствии или незавершенности фагоцитоза, что соответствует микробиологической картине бактериального вагиноза.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст обследованных женщин в I группе составил 28,9 лет, 28,8 лет (II группа), 28,3 лет (III группа), 25,7 лет (IV группа). Первородящие составили: в I группе - 12 (60%), во II группе - 10 (55,6%), в III группе - 15 (68,2%) и в IV группе - 8 (53,3%). Повторнородящие - соответственно 8 (40%), 8 (44,4%), 7 (31,8), 7 (46,7%).

При изучении анамнеза обращала на себя внимание высокая частота инфекционно-воспалительных заболеваний: хронического тонзиллита, микоплазменной инфекции, хронических воспалительных заболеваний женских половых органов. В I группе преобладал хронический тонзиллит и пиелонефрит в равных количествах - по 3 (15%), в то время как, в сравнительной группе хронического тонзиллита не отмечалось (0%), а показатель хронического пиелонефрита в I группе 3 (15%) оказался выше в 2,2 раза, чем в сравнительной группе 1 (6,7%). Во II группе преобладал также хронический пиелонефрит 3 (16,7%), и по отношению к сравнительной группе 1 (6,7%) этот показатель был выше в 2,5 раза. И в III группе данный показатель 6 (27,3%) оказался в 4 раза выше, чем в сравнительной группе I (6,7%). Таким образом, можно сказать, что в осложнении беременности немаловажную роль играет перенесенные инфекционно-воспалительные заболевания.

Определенный интерес представляют данные об экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток (табл. 1).

Таблица 1

Частота и структура экстрагенитальной патологии

Заболевания	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
ССС	10	16,7	13,6	6,7
ЖКТ	20	27,8	31,8	13,3
Анемия	35	27,8	36,4	0,0
Ожирение	10	11,1	18,1	6,7
Заболевания щитовидной железы	10	16,7	13,6	6,7

Следует отметить, что во всех группах, кроме сравнительной группы, наиболее частой экстрагенитальной патологией была анемия от 27,8% до 36,4%. Кроме железодефицитной анемии наиболее часто встречались заболевания пищеварительного тракта и с меньшей частотой ожирение, заболевания щитовидной железы и заболевания сердечно-сосудистой системы. Оценка внутриутробного состояния плода проводили как клиническими методами, так и с помощью УЗИ, доплерографии и др. [3]. С целью верификации диагноза ЗРП была произведена оценка состояния новорожденных от матерей, находившихся под нашим наблюдением, по параметрам их физического состояния с использованием перцентильных таблиц, предложенных Г.М. Деметьевой и Е.В. Короткой (1981). У новорожденных определяли массу тела, измеряли длину, окружность головы, окружность груди. Производили вычисление пондералового индекса по формуле $PI = (\text{масса тела при рождении, кг} \times 100)$

/(длину при рождении, м)³. Диагноз ЗРП ставился на основании отставания размеров плода ниже 10-й перцентили. Был проведен анализ частоты и структуры осложнений настоящей беременности в группах. Данные представлены в табл. 2

Таблица 2

Структура осложнений настоящей беременности

Осложнения беременности	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
Угроза прерывания	90	22,2	81,8	13,3
Многоводие	30	11,1	9,1	0,0
Маловодие	40	88,9	90,9	13,3
Хронич. гипоксия плода	20	27,8	31,8	6,7
Токсикоз	20	16,7	27,3	26,7
Гестоз	45	22,2	81,8	46,7
ОРВИ и другие инфекционные заболевания	30	16,7	68,2	6,7

I и III группах отмечались частые угрозы прерывания беременности. Многоводие в I группе выше, чем в остальных группах. В III группе встречалось наибольшее число гестозов, как вероятная причина ЗРП и недонашивания. В структуре гестоза преобладала водянка беременных.

Наиболее часто из влагалища высевалась флора: *Escherishiya coli* в I группе 12 (60%), во II группе - 8 (44,4%), в III группе 12 (54,5%) что в 2-3 раза выше чем в сравнительной группе - 2 (13,3%) и *Staphylococcus spp.* соответственно 6 (30%), 4 (22,2%), 8 (36,4%), однако в сравнительной группе этот показатель составил 1 (6,7%). У 2 (10%) в I группе высевалась микст-инфекция в виде *Escherishiya coli*+*Candida*, во 2 группе высевалась микст-инфекция в виде *Candida* +*Lactobacillus*, в II группе - *Staphylococcus sp.* +*Candida* 2 (9%).

Таблица 3

Уровни цитокинов в амниотической жидкости при нормоценозе и дисбиозе

Группы	Нормоценоз			Дисбиоз		
	IL-1β пкг/мл	IL-6 пкг/мл	TNFα пкг/мл	IL-1β пкг/мл	IL-6 пкг/мл	TNFα пкг/мл
I	56	26.3	152.4	70	34.5	163.1
II.	86.3	74.4	163.3	93.6	84.4	180.5
III.	98.5	82.6	175	107.3	91.1	189

Примечание: достоверные различия с контрольной группой ($p < 0.05$).

Таблица 4

**Уровни цитокинов в отделяемом цервикального канала
при нормоценозе и дисбиозе**

Группы	Нормоценоз			Дисбиоз		
	IL-1 β пкг/мл	IL-6 пкг/мл	TNF α пкг/мл	IL-1 β пкг/мл	IL-6 пкг/мл	TNF α пкг/мл
I	58	29.4	158.4	73.4	34.9	185
II	89.4	78.5	170	98.2	87.2	195.6
III	102	85.6	181	114.5	103.7	198

Примечание: достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

Результаты проведенного исследования свидетельствует о повышении уровня провоспалительных цитокинов как в амниотической жидкости, так и в отделяемом цервикального канала в группах беременных с недонашиванием и ЗРП по сравнению с показателями при своевременных родах, без признаков фетоплацентарной недостаточности (табл. 3, 4). Причем у обследованных женщин с дисбиозом эти показатели значительно выше, чем в группах с нормобиозом.

Так, в околоплодных водах I, II и III групп при нормобиозе показатель IL-6 был 26,3; 74,4; 82,6 соответственно, а у беременных из этих же групп с дисбиозом показатель IL-6 34,5; 84,4; 91,1 соответственно. В отделяемом цервикального канала при нормобиозе показатель IL-6 был 29,4; 78,5; 85,6 соответственно, а у беременных из этих же групп с дисбиозом показатель IL-6 равен 34,9; 87,2; 103,7 соответственно.

Таким образом, повышение уровня цитокинов в амниотической жидкости и в отделяемом цервикального канала, по-видимому, является одним из звеньев механизма недонашивания беременности и ЗРП. Более высокие значения провоспалительных цитокинов при дисбиозе свидетельствуют о необходимости обязательной коррекции биоценоза влагалища беременных, особенно групп высокого риска недонашивания и ЗРП.

Литература

1. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Преждевременные роды. // М., Москва 2002. - С. 5.
2. Бунин А.Т., Федорова М.В. Синдром задержки развития плода: патогенез, клиника, диагностика и лечение. // Акушерство и гинекология. - 1988. - № 7. - С. 74-78.
3. Демидов В.Н., Бычков П.А., Логвиненко А.В., Воеводин С.М. Ультразвуковая биометрия. Справочные таблицы и уравнения. // Клинические лекции по ультразвуковой диагностике в перинатологии. М., 1990. - С. 83-92.
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дис. докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 1995. - 40 с.

**BIOCENOSIS OF VAGINA AND IMMUNOREACTIVITY OF WOMEN AT NONCARRYING AND
ARREST OF DEVELOPMENT OF THE FETUS**

N.M. STARTSEVA, T.V. ZLATOVSRATSKAYA

Clinical hospital №29

Gospitalnaya sq., 2, 111020 Moscow, Russia

T.V. GALINA, L.D. SAPAROVA, E.T. MACHARASHVILI, V.N. VERYASOV,

A.A. ORAZMURADOV, A.V. PHINKOVSKY

Department of Obstetrics and Gynaecology with course of Perinatology

Peoples' Friendship University of Russia

8, Miklukho-Maklaya st., Medical Faculty, 117198 Moscow, Russia

The purpose of research is the definition of comparative assessment of women's genitals florae with intrauterine growth retardation and noncarrying of pregnancy with some immunological mechanisms in becoming and formation of a feto-placental complex. Immunoassay of amniotic fluid and jettisonable from cervical channel, including the estimation of cytokines IL-1 β , TNF- α , IL-6, cultural methods and microscopic studies of a material, are received from a vagina of pregnant women, was carried out. There were obtained the following results: the increase of IL-1 β , TNF- α , IL-6 cytokines' level in amniotic fluid and cells mucous from cervical channel can be used as prognostic and diagnostic criterion for separation of these pregnant women from the groups of risk with realization of inflectionally-inflammatory process.