

УДК 618.3-22.7:612.017

ВИДОВОЙ СОСТАВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВУЛЬВО-ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ И СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА

А.Э.Каспарова, И.И.Мордовина, Л.Д.Белоцерковцева, Л.В.Коваленко

Сургутский государственный университет, ag_kpc@admsurgut.ru

Проведено проспективное исследование течения беременности и ее исходов у 68 беременных с клиникой воспалительного процесса во влагалище и цервикальном канале на фоне различных групп возбудителей урогенитальных инфекций — неспецифическом вульвовагините, бактериальном вагинозе, генитальном микоплазмозе в монокультуре, ассоциации микробной флоры, вульвовагинальном кандидозе — в ранние сроки беременности. Во время беременности проводилось изучение состояния клеточного иммунитета (CD3+/CD4+ и CD3+/CD8+) в 10-12 недель, динамики продукции цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) в 10-12 и 16-18 недель. Показано, что колонизация нижних отделов генитального тракта у беременных с вульвовагинальным кандидозом и ассоциациями микробной флоры приводит к повышению уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+/CD8+) и иммунорегуляторного индекса при относительном снижении уровня Т-лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+) и изменению баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сторону противовоспалительного (Th1) ответа. Вне зависимости от вида инфекции перенесенный воспалительный процесс является фактором высокого риска формирования осложнений беременности.

Ключевые слова: *клеточный иммунитет, цитокины, урогенитальные инфекции*

The authors undertook a prospective study of pregnancies and their outcomes in 68 women with inflammatory conditions of the vagina and cervical canal with underlying urogenital infections of different types: nonspecific vulvovaginitis, bacterial vaginosis, pure culture genital mycoplasmosis, microflora association, vulvovaginal candidiasis early in the pregnancy. The cell immunity (CD3+/CD4+ and CD3+/CD8+) in the 10-12 weeks and the dynamics of cytokine production (IL-6 and IL-10) in the 10-12 and 16-18 weeks in pregnancy were investigated. It is shown that colonization of the lower genital canal of pregnant women by vulvovaginal candidiasis and microflora association causes improving in the level of cytotoxic T-lymphocytes (CD3+/CD8+) and immunoregulatory index with relative decrease in the level of T-lymphocyte helper cells (CD3+/CD4+) and change in the balance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines when the antiinflammatory response (Th1) prevails. Regardless of the infection type the inflammation is a high-risk factor in the formation of pregnancy complications.

Keywords: *cell immunity, cytokines, urogenital infections*

Актуальность изучения проблем внутриутробного инфицирования (ВУИ) при беременности связана с развитием тяжелых осложнений и неблагоприятных исходов как для матери, так и плода и новорожденного. Общеизвестно, что при отсутствии инфекционного очага у беременной женщины невозможно развитие внутриутробного инфицирования.

В многочисленных исследованиях, проведенных в последние десятилетия, доказано, что нарушения вагинально-цервикального биоценоза, наличие воспалительного процесса влагалища и цервикального канала на фоне различных урогенитальных инфекций (УГИ) у женщины являются одной из ведущих причин восходящего инфицирования последа и околоплодной среды и плода [1].

В последние годы отмечено изменение этиологической структуры микрофлоры генитального тракта, когда на первый план стали выходить представители неспецифической оппортунистической флоры, с преобладанием вялотекущих, бессимптомных форм генитальной инфекции, что привело к изменению и клинического течения воспалительного процесса урогенитальной области. В основе этих проявлений, по мнению многих авторов, лежат нарушения в иммунной системе женщины [2].

Центральная роль в защите от инфекционной патологии у беременной принадлежит плаценте. При этом плацента выполняет роль барьера от экзогенной инфекции и выступает в качестве органа иммунной защиты. С этой точки зрения, в случаях нарушения барьерной функции плаценты возможна диссеминация возбудителя в околоплодную среду и развитие внутриутробной инфекции, в случаях дисфункции иммунного ответа возможно нарушение противинфекционной защиты и возникновение других патологических состояний при беременности, связанных с активацией или угнетением маркеров воспаления [3].

Исследование местных и общих иммунных реакций при беременности получило широкое распространение в отечественной и зарубежной литературе. В настоящий момент хорошо изучены состояния клеточного и гуморального иммунитета при физиологической и патологической беременности [4], при этом изучению изменений клеточного звена иммунитета и уровня цитокинов при определенных видах генитальных инфекций посвящены единичные работы [5,6].

Несмотря на многочисленные исследования последних десятилетий, до сих пор не проанализированы иммунологические особенности функционирования клеток иммунной системы и недостаточно изучен характер изменений цитокинов в системном кровотоке

при воспалительных заболеваниях влагалища и шейки матки, вызванных определенными возбудителями УГИ.

Целью настоящего исследования явилась оценка особенностей состояния Т-клеточного иммунитета, динамики провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в системном кровотоке у беременных, ее исходов у пациенток с клиникой воспаления во влагалище и цервикальном канале в ранние сроки гестации, обусловленного различными видами урогенитальных инфекций.

Материалы и методы исследования

Нами проведено проспективное исследование течения 68 беременностей у пациенток с воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки. Исследуемые были разделены в зависимости от вида инфекции, вызвавшей воспаление, на 6 групп: 1-я группа — контрольная (здоровые беременные), 2-я группа — с неспецифической вульвовагинальной инфекцией (НВИ) — 15 человек, 3-я — с бактериальным вагинозом (БВ) — 8 человек, 4-я группа — с генитальным микоплазмозом (ГМ) в монокультуре (18 человек), 5-я группа — с ассоциацией микробной флоры (АМФ) — 18 человек и 6-я группа — с вульвовагинальным кандидозом (ВВК) — 9 человек.

Исследование на урогенитальные инфекции осуществлялось после специального гинекологического осмотра и оценки степени чистоты содержимого влагалища. Исследование материала из цервикального канала на УГИ проводилось при наличии клиники воспаления из цервикального канала в 10-12 недель методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (ХИ, ГМ и др. возбудители), культуральным методом (ГМ) и бактериологическим методом (НВИ). Исследование ГМ культуральным методом проводилось при положительном результате при обследовании ПЦР. Результаты исследования считались положительными при титре возбудителей 10^4 и более.

Уровень экспрессии CD-маркеров на плазмемме Т-лимфоцитов периферической крови определялся с применением набора моноклональных антител CYTO-STAT triCHROME CD8-FITC/CD4-RD1/CD3-FITC в первом триместре беременности (10-12 недель). Данная смесь конъюгированных с флуорохромами антител использовалась для многопараметрового анализа лейкоцитов с помощью проточного цитофлуометра BECMAN COULTER® EPICS® XL™ с программным обеспечением System II™.

Исследование интерлейкинов человека (IL-6, IL-10) проводилось иммуноферментным методом с

использованием наборов Bender MedSystems IL-6, IL-10. Для исследования использовалась венозная кровь беременной по триместрам (10-12 недель и 16-18 недель). Исследование проводилось спектрометрическим методом при длине волны 450 нм.

В зависимости от полученных результатов пациенткам исследуемых групп проводилась местная санация в два этапа: I этап — свечи Гексикон® (с I триместра) или нео-пенатран (после 12 недель); II этап — вагинальные шарики с Наринэ, иммуномодулирующая терапия (эпиген-интим спрей — в I триместре, виферон-1 — с 14 недель), антибактериальная терапия проводилась по показаниям (азитромицин г/сут однократно). Морфологическое изучение плаценты проведено стандартным методом.

При проведении гинекологического приема основные жалобы, которые предъявляли беременные с вульвовагинитом и цервицитом, были зуд и/или патологические выделения из половых путей. Жалоб не имели от 44,44% до 77,78% беременных. Наиболее часто жалобы на выделения, зуд предъявляли беременные с проявлениями ВВК ($p < 0,05-0,01$). Обильные выделения из влагалища отметили 37,57% женщин с БВ и 38,89% пациенток с ГМ, но данный клинический симптом не имел достоверных отличий от других групп исследования. В группе женщин с ВВК при наличии жалоб и клинических проявлений при бактериоскопическом исследовании материала из влагалища, цервикального канала грибы рода *Candida* были выявлены только у 11,11% исследованных (табл. 1).

Таблица 1

Клинические проявления УГИ и степень чистоты влагалищного мазка

Группы	Группа 1 <i>n</i> = 10	Группа 2 <i>n</i> = 15	Группа 3 <i>n</i> = 8	Группа 4 <i>n</i> = 18	Группа 5 <i>n</i> = 18	Группа 6 <i>n</i> = 9
Возбудители	контроль	НВИ	БВ	ГМ	АМФ	ВВК
Жалобы на выделения из половых путей	—	26,67%(4)	37,57%(3)	38,89%(7)	22,22% (4)	55,56% (5) ^{5*}
Жалобы на зуд	—	6,67%(1)	12,5%(1)	—	5,56% (1)	55,56%(5) ^{2,3,5**}
Без жалоб	100%(10) ^{3,4,6**}	73,33% (11)	62,50% (5)	61,11% (11)	77,78% (14) ^{6*}	44,44% (4)
Влагалищные мазки на степень чистоты и флору						
2 степень	100%(10)	26,67%(4)	12,5%(1)	66,67%(12) ^{2,3**,5*}	33,30% (6)	55,56%(5) ^{2*}
3 степень	—	60%(9) ^{4*}	75,00%(6) ^{4**,5,6*}	22,22%(4)	33,30% (6)	33,33%(3)
4 степень	—	13,33%(2)	12,50%(1)	11,11%(2)	33,30% (6)	11,11%(1)
Кокковая флора	—	20,00%(3)	62,50%(5) ^{2,5*}	33,33%(6)	22,22% (4)	—
Грибы рода <i>Candida</i>	—	—	12,50%(1)	—	16,67% (3)	11,11%(1)
Цитологическое исследование мазка из цервикального канала						
Воспалительный тип мазка	—	20%(3)	33,33%(3)	33,33%(6)	27,78% (5)	11,11%(1)

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

Результаты исследования обработаны с применением программ статистического анализа Microsoft Excel 2003 и пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, 2001). Сравнение проводили на основании выборочных средних значений (*M*), медиан (*Me*) и стандартного отклонения (σ). Статистический анализ для независимых групп проводился с помощью непараметрического критерия Манн-Уитни (*U*), для зависимых групп с помощью критерия Вилкоксона (*W*), также достоверность различий между процентными долями двух выборок оценивалась по значению критерия углового распределения Фишера (ϕ).

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Средний возраст, длительность проживания на Севере, начало менструальной функции, половой жизни в исследуемых группах не имели достоверных различий.

Общеизвестно, что основным механизмом, обеспечивающим нормальную кислую среду pH вагинального содержимого (3,8-4,5), является достаточная ферментативная функция лактобактерий влагалища, которые образуют молочную кислоту из гликогена вагинального эпителия. Кислая среда во влагалище препятствует размножению ацидофобных бактерий. При нарушении микроэкологии генитального тракта создаются и поддерживаются условия, приводящие к снижению колонизационной резистентности лактобактерий во влагалище и заселению его патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. В дальнейшем, при прогрессировании процесса, происходит внедрение транзитной и условно-патогенной микрофлоры влагалища в слизистую оболочку ее стенки с последующей транслокацией в мочевыводящие пути и цервикальный канал.

При исследовании на УГИ различными методами в наших результатах ни в одном случае в биотопе влагалища клинических групп не был выявлен нормальный титр лактобацил (10^6 КОЕ/мл и выше).

Таблица 2

Значение рН-среды влагалища

Группы	Группа 1 n = 10	Группа 2 n = 15	Группа 3 n = 8	Группа 4 n = 18	Группа 5 n = 18	Группа 6 n = 9
Возбудители	контрольная	НВИ	БВ	ГМ	АМФ	ВВК
Показатели	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)
рН	4,56±0,73 4,25 (4,0-6,0)	5,13±1,34 4,8 (4,0-8,0)	6,05±1,10 ^{1,4,5*} 6 (4,4-8,0)	5,07±1,12 4,7 (4,0-8,0)	5,05±1,05 4,7 (4,0-7,0)	4,98±1,30 4,7 (4,0-8,0)

Примечание: * $p < 0,05$.

При анализе показателя рН вагинального содержимого во всех группах исследования, кроме женщин контрольной группы, средние показатели превышали допустимую норму (табл.2). Повышение показателя рН влагалища было максимально выражено в группе женщин с БВ и имело достоверные отличия от показателей контрольной группы и женщин с ГМ и с АМФ ($p < 0,05$).

С целью изучения видового состава возбудителей инфекции у беременных нами проведено изучение спектра микробной флоры с использованием современных методов диагностики (количественных и качественных) УГИ.

При проведении обследования ГМ в цервикальном канале были выявлены у 42,65% (29) обследованных, в том числе как моноинфекция у 26,47% (18), хламидийная инфекция (ХИ) выявлена у 14,71% (10) беременных и только в ассоциации с другой микробной флорой; стрептококк с гемолитическими свойствами обнаружен у 10,30% (7) и ассоциация микробной флоры — у 26,47% (18) обследованных. После проведения 2-х этапов санации при обследовании в послеродовом периоде условно-патогенная флора в этиологическом высоком титре высевалась во всех клинических группах исследования у 6,67% — 12,5% женщин, кроме группы с ГМ в монокультуре (табл.3). В контроль-

ной группе при обследовании на УГИ условно-патогенная и патогенная флора не была обнаружена во время беременности и послеродовом периоде.

При удовлетворительном социальном статусе беременных, длительном проживании пациенток на территории, приравненной к условиям крайнего Севера, и высоком уровне клинических проявлений воспаления влагалища и цервикального канала нами сделана попытка изучить закономерности клеточного звена иммунитета у беременных с различными видами УГИ по показателям Т-лимфоцитов и их субпопуляций (табл.4). При оценке показателей содержания Т-клеток в крови беременных женщин для всех групп было характерно более высокое абсолютное содержание Т-лимфоцитов хелперов индукторов (CD3+/CD4+) по отношению к Т-супрессорам эффекторам (CD3+/CD8+).

При исследовании относительного уровня Т-лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+) не выявлено достоверных отличий показателей групп с инфекцией от показателей контрольной группы; при определении абсолютного уровня Т-лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+) отмечена достоверная разница показателей у беременных между группами с НВИ и с АМФ ($p < 0,05$), причем наименьшие показатели абсолютного уровня Т-хелперов отмечены при выяв-

Таблица 3

Видовой состав микроорганизмов, выделенных из влагалища и шейки матки у беременных при ПЦР и бактериологическом исследовании (10^4 КОЕ/мл и более)

Группы	Группа 1 n = 10	Группа 2 n = 15	Группа 3 n = 8	Группа 4 n = 18	Группа 5 n = 18	Группа 6 n = 9
Возбудители	контроль	НВИ	БВ	ГМ	АМФ	ВВК
Во время беременности						
Ur. Urealiticum, M. Hominis	—	—	33,33%(3)	100%(18)	61,11%(11)	—
Chl. trachomatis	—	—	—	—	55,56%(10)	—
E. coli, Ent. Faecalis	—	53,55%(8) ^{5**}	—	—	11,11%(2)	—
Str. agalactiae	—	33,33%(5)	—	—	11,11%(2)	—
Candida albicans	—	—	25,00%(2)	—	33,33%(6)	100%(9)
Gard. Vaginalis	—	—	100%(8)	—	—	—
Proteus mirabilis	—	13,33%(2)	—	—	—	—
Staph. aureus	—	—	—	—	5,56%(1)	—
После родов (на 2 сутки из цервикального канала)						
Candida albicans	—	6,67%(1)	—	—	—	—
E.coli, Ent. Faecalis	—	6,67%(1)	12,50%(1)	—	11,11%(2)	11,11%(1)
Нет роста	100% (10)	86,67%(13)	87,50%(7)	100%(18)	88,89%(16)	88,89%(8)

Примечание: ** $p < 0,01$.

Таблица 4

Показатели Т-клеточного иммунитета в I триместре беременности

Группы	Группа 1 n = 10	Группа 2 n = 15	Группа 3 n = 8	Группа 4 n = 18	Группа 5 n = 18	Группа 6 n = 9
Возбудители	Контроль	НВИ	БВ	ГМ	АМФ	ВВК
Показатели	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)
Лейкоциты, *10 ¹² /л	7,70±2,39 7,35 (5,2-11,8)	8,52±2,08 8,7 (4,7-12,5)	6,72±1,04 7,0 (5,2-8,3)	7,87±1,78 7,55 (5,4-11,9)	7,49±2,07 7,5 (4,6-11,2)	7,85±1,67 7,8 (5,6-11,0)
Лимфоциты, %	26,76±6,63 23,5 (21-39)	24,93±5,27 25,5 (18-32)	25,63±3,74 25 (20-30)	25,67±4,83 26 (15-34)	25,76±6,47 27 (12-32)	25,44±5,98 26 (17-34)
Лимфоциты, абс.*10 ⁹ /л	1,99±0,49 2,13 (1,14-2,48)	2,07±0,49 1,91 (1,46-3,09)	1,71±0,26 1,70 (1,3-2,15)	1,99±0,49 1,88 (1,24-3,09)	1,88±0,59 1,76 (1,12-3,25)	1,98±0,58 1,77 (1,38-3,08)
Т-лимфоциты общие (CD3+), %	79,00±8,26 78,5 (65-90)	80,79±8,89 85 (56-88)	82,63±11,50 85 (59-93)	83,03±5,83 84,5 (69-93)	82,50±6,59 82 (69-91)	84,00±5,81 85 (73-93)
Т-лимфоциты общие (CD3+), абс.*10 ⁹ /л	1,60±0,50 1,64 (0,84-2,23)	1,65±0,38 1,55 (1,23-2,69)	1,42±0,32 1,44 (0,91-1,77)	1,65±0,43 1,58 (0,93-2,78)	1,54±0,46 1,29 (0,85-2,34)	1,67±0,51 1,50 (1,09-2,65)
Т-лимфоциты хелперы (CD3+/CD4+), %	47,50±4,34 46,5 (44-56)	52,57±8,36 55 (37-65)	51,56±11,13 50 (38-68)	51,24±6,59 54 (41,5-64)	47,50±9,66 47,5 (32-65)	47,89±9,21 47 (34-58)
Т-лимфоциты хелперы (CD3+/CD4+), абс.*10 ⁹ /л	0,94±0,22 1,00 (0,60-1,24)	1,07±0,26* 0,99 (0,83-1,85)	0,89±0,26 0,88 (0,59-1,18)	1,04±0,30 0,96 (0,66-1,67)	0,87±0,24 0,82 (0,42-1,30)	0,95±0,32 0,83 (0,54-1,45)
Т-лимфоциты цитотоксические (CD3+/CD8+), %	31,50±8,68 33 (18-40)	28,21±6,17 27,50 (19-41)	31,06±5,77 33 (21-38)	31,69±6,30 31 (18-41)	34,94±5,52 36 (25-46)	36,11 ±6,60 ^{1-4**} 38 (27-47)
Т-лимфоциты цитотоксические (CD3+/CD8+), абс.*10 ⁹ /л	0,66±0,29 0,69 (0,21-0,99)	0,59±0,18 0,56 (0,28-0,92)	0,53±0,13 0,53 (0,32-0,73)	0,64±0,21 0,58 (0,22-1,11)	0,67±0,27 0,61 (0,34-1,16)	0,72±0,27 0,58 (0,48-1,20)
Хелперы / Ци- тотоксические (CD4/CD8)	1,65±0,67 1,36 (1,10-3,11)	1,86±0,68 1,94 (0,68-3,42) ^{5,6*}	1,72±0,54 1,60 (1,05-2,72)	1,47±0,67 1,32 (0,86-2,6)	1,43±0,53 1,39 (0,86-2,60)	1,40±0,5 1,21 (0,72-2,14)

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

лении ассоциативных форм инфекции. При исследовании относительного уровня Т-лимфоцитов супрессоров (CD3+/CD8+) отмечена обратная зависимость — повышение их уровня по отношению к группе контроля в 3-6 группах, максимально выраженное в группе с ВВК ($p < 0,01$ к группам 1-4). Наибольший показатель абсолютного уровня Т-супрессоров отмечен также в группе с ВВК ($p > 0,05$). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) во всех исследованиях превышал единицу, но был ниже по отношению к группе контроля в 4-6 группах женщин ($p > 0,05$). Между клиническими группами с НВИ и с АМФ и ВВК выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) данного показателя. Таким образом, у пациенток с ВВК и АМФ выявлены неблагоприятные признаки повышения уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+/CD8+) и ИРИ при относительном снижении уровня Т-лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+), что позволяет предположить у этих групп женщин стимуляцию цитотоксических реакций лимфоцитарной системы иммунного ответа и развитие наиболее выраженной местной воспалительной реакции в цервикальном канале с возможными неблагоприятными исходами беременности.

Учитывая основную роль иммунной системы при возникновении и купировании инфекционного процесса различной локализации, в том числе и у беременных с УГИ, нами проведено изучение уровня интерлейкинов в системном кровотоке у беременных при различных видах УГИ и сделана попытка оценить эффективность мероприятий при санации влагалища и цервикального канала (табл.5).

При анализе показателей уровня ИЛ (ИЛ-6 и ИЛ-10) у пациенток с УГИ при беременности с клиническими проявлениями воспаления во влагалище и цервикальном канале до и после проведения санации достоверных различий уровней ИЛ между группами выявлено не было. При оценке уровня ИЛ-6 в 10-12 недель беременности выявлено некоторое превышение показателя по отношению к контрольной группе в 2-4 группах исследования. В 16 недель беременности уровень ИЛ-6 превышал показатели контрольной группы в 2-4 и 6 группах, но при этом было отмечено и возрастание ИЛ-10. Уровень ИЛ-10 в 16-18 недель беременности был ниже физиологической нормы [1] во всех группах исследования. В контрольной группе женщин, длительно проживающих на территории, приравненной к условиям крайнего Севера, также были выявлены нарушения

Таблица 5

Показатели про- и противовоспалительных цитокинов в I и II триместрах беременности у женщин в зависимости от состояния микробиоценоза влагалища и шейки матки (до и на фоне санации)

Группы	Группа 1 n = 10	Группа 2 n = 15	Группа 3 n = 8	Группа 4 n = 18	Группа 5 n = 18	Группа 6 n = 9
Возбудители	Контроль	НВИ	БВ	ГМ	АМФ	ВВК
Показатели	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)
10-12 недель (до лечения)						
ИЛ-6, пг/мл	7,20±5,62 4,01 (3,9-13,7)	8,03±7,49 4,0 (2,0-27,18)	9,64±8,45 6,0 (4,0-29,2)	9,15±6,63 5,35 (4,0-26,66)	6,50±4,60 4,39 (3,0-17,0)	6,77±5,74 4,0 (2,0-19,26)
ИЛ-10, пг/мл	7,97±2,30 7,42 (6-10,5)	14,63±14,52 8,0 (4,0-48,7)	10,08±4,80 9 (3,22-16,00)	11,5±8,03 8,0 (6,0-36,79)	6,87±2,19 6,5 (4,2-10,62)	9,43±2,65 8,0 (7,0-14,2)
16-18 недель (на фоне лечения)						
ИЛ-6, пг/мл	6,34±1,24 6,7 (4,96-7,35)	7,16±6,28 4,0 (3,0-26,24)	8,58±7,74 6,0 (2,84-25,6)	10,91±9,94 6,49 (3,0-42,46)	4,64±1,55 4,0 (3,0-8,4)	8,83±9,88 5,0 (4,0-34,6)
ИЛ-10, пг/мл	6,08±3,20 6,59 (2,66-9,0)	14,60±12,92 9,1 (7,4-58,23)	17,34±11,49 13,56 (9-40,72)	9,47±5,37 8,0 (2,0-22,6)	9,66±3,86 9,0 (6,4-18,88)	10,75±11,00 8,0 (2,56-39,6)

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

Таблица 6

Течение беременности и ее исходы у пациенток с УГИ

Группы	Группа 1 n = 10	Группа 2 n = 15	Группа 3 n = 8	Группа 4 n = 18	Группа 5 n = 18	Группа 6 n = 9
Возбудители	Контроль	НВИ	БВ	ГМ	АМФ	ВВК
Осложнения беременности						
Угроза до 22 нед.	20,00%(2)	20,00%(3)	50,00%(4) ^{4*}	16,67%(3)	22,22%(4)	33,33%(3)
Угроза после 28 недель	—	—	—	—	5,56%(1)	11,11%(1)
Гестоз, в т.ч.	20,00%(2)	60,00%(9)	62,5%(5)	44,44%(8)	83,33%(15) ^{1,4**,5*}	44,44%(4)
О13	10,00%(1)	—	12,50%(1)	—	5,56%(1)	11,11%(1)
О14.0	—	—	—	5,56%(1)	—	—
ФПН, в т.ч.	20,00%(2)	73,33%(11) ^{1,4*}	50,00%(4)	38,89%(7)	61,11%(11)	44,44%(4)
Многоводие	10,00%(1)	6,67%(1)	—	—	—	11,11%(1)
Маловодие	—	—	—	—	11,11%(2)	—
Гиперплазия плаценты	—	6,67%(1)	—	—	5,56%(1)	—
ГДН I A ст.	10,00%(1)	6,67%(1)	—	—	—	11,11%(1)
СЗРП, I степени	—	6,67%(1)	—	11,11%(2)	5,56%(1)	—
Исходы беременности и родов						
Самопроизвольные	20,00%(2)	93,3%(14) ^{1**}	87,50%(7) ^{1**}	88,89%(16) ^{1**}	77,78%(14) ^{1**}	77,78%(7) ^{1**}
Кесарево сечение	80,00%(8) ^{2-6**}	6,67%(1)	12,50%(1)	11,11%(2)	22,22%(4)	22,22%(2)
ВЭП (вакуум)	—	—	—	5,55%(1)	—	11,11%(1)
Родоусиление	10,00%(1)	—	—	5,55%(1)	11,11%(2)	11,11%(1)
Срочные	100%(10)	100%(15)	87,50%(7)	88,89%(16)	77,78%(14)	100%(9)
Запоздалые	—	—	12,50%(1)	11,11%(2)	22,22%(4)	—
ПИОВ	30,00%(3)	26,67%(4)	12,50%(1)	11,11%(2)	11,11%(2)	33,33%(3)
Аномалии родовой деятельности	20,00%(2)	26,67%(4)	25,00%(2)	16,67%(3)	16,67%(3)	44,44%(4)
Дистресс плода	—	6,67%(1)	—	—	—	11,11%(1)

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

уровня ИЛ-10, отличные от показателей физиологической беременности (снижение уровня ИЛ-10 в 10-12 недель в 4,7 раза, в 16-18 недель — в 22,6 раза).

Таким образом, у пациенток клинических групп с УГИ было выявлено нарушение физиологического баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в сторону проти-

вовоспалительного (Th1) ответа, что позволяет предположить развитие воспалительного процесса на фоне УГИ. В группе клинического исследования с БВ на фоне применения курсов санации с использованием интерферонов — глицирризированной кислоты (эпиген интим) и интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2b (виферон) отмечено повышение

Таблица 7

Состояние новорожденных

Группы	Группа 1 n = 10	Группа 2 n = 15	Группа 3 n = 8	Группа 4 n = 18	Группа 5 n = 18	Группа 6 n = 9
Возбудители	Контроль	НВИ	БВ	ГМ	АМФ	ВВК
Показатели	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)	M±σ Me (min-max)
Масса новорожденных при рождении	3650,00±576,4 3600 (2780-4450)	3489,09±623,9 3450 (2700-4460)	3650,00±756,02 4220 (2650-4300)	3268,18±501,47 3260 (2520-3900)	3429,33±357,86 3380 (2900-4020)	3573,33±544,08 3410 (2900-4380)
Асфиксия легкой степени	—	20,00%(3)	12,50%(1)	5,55%(1)	16,67%(3)	11,11%(1)
Гипотрофия 1 степени	10,00%(1)	20,00%(3)	12,50%(1)	11,11%(2)	5,56%(1)	—
ВУИ	—	—	12,50%(1)	—	—	—

уровня ИЛ-10, однако разница между контрольной и клинической группой не была достоверной.

При анализе течения беременности угроза прерывания достоверно ($p < 0,05$) чаще осложняла ее течение в группе женщин с бактериальным вагинозом, хотя данное осложнение встречалось во всех группах исследования (табл.6).

Во всех группах клинического исследования во время беременности отмечено развитие признаков гестоза. Частота и тяжесть данного осложнения была высокой по отношению к группе контроля, но только в группе с АМФ частота данного осложнения была максимальной и имела достоверные отличия от всех остальных групп исследования. Учитывая, что в основе развития гестоза лежит патофизиологический процесс, при котором нарушается формирование сосудов плаценты в ранние сроки беременности и развивается дисфункция эндотелия, мы можем предположить, что основу этой дисфункции составляют иммунологические нарушения на фоне инфекции при воспалительном процессе влагалища и шейки матки.

При анализе исходов беременности и родов достоверное отличие имел только показатель кесарева сечения у пациенток контрольной группы. Причинами проведения кесарева сечения в этой группе были тазовое предлежание плода, послеоперационный рубец на матке, клинически узкий таз, и данные причины не связаны с развитием тяжелых осложнений беременности и ухудшением состояния плода.

Комментируя данные научной литературы о влиянии ВУИ на внутриутробное развитие и высокую заболеваемость новорожденных, мы провели сравнительный анализ исходов беременности для новорожденных. У пациенток с УГИ в 10,29% случаев у новорожденных было отмечено отставание роста плода, у 13,23% новорожденных — признаки асфиксии при рождении (табл.7). При анализе весовых показателей у новорожденных, в группе с ГМ масса плода при рождении была самой низкой по отношению к детям других клинических и контрольной групп ($p > 0,05$).

Инфекционная заболеваемость у новорожденного (конъюнктивит) при рождении была выявлена только в группе женщин с БВ (12,50% соотв.) (табл.7), хотя возбудители УГИ в титре выше 10^4 КОЕ/мл и более были обнаружены как у новорожденных при рождении ($p > 0,05$), так и/или в плацентарной ткани ($p > 0,05$) во всех исследованных группах, кроме группы контроля. Из видового состава флоры во всех исследуемых группах преобладали представители кишечной группы инфекций.

Морфологическое исследование последа явилось заключительным в наших исследованиях. Послед, являясь провизорным органом плода, включается в его защиту от возбудителей бактериальных, вирусных и других инфекционных заболеваний матери. Как известно, в большинстве случаев инфекционный процесс ограничивается поражением последа с развитием компенсаторно-воспалительных реакций и признаков хро-

Таблица 8

Результаты бактериологического исследования в послеродовом периоде

Группы	Группа 1 n = 10	Группа 2 n = 15	Группа 3 n = 8	Группа 4 n = 18	Группа 5 n = 18	Группа 6 n = 9
Возбудители	Контроль	НВИ	БВ	ГМ	АМФ	ВВК
Бактериологическое исследование у новорожденного при рождении (ушко)						
E.coli, Ent. faecalis	—	6,67%(1)	12,50%(1)	16,67%(3)	22,20%(4)	—
Gard. vaginalis	—	—	12,50%(1)	—	—	—
Proteus mirabilis	—	6,67%(1)	—	—	—	—
Нет роста	100% (10)	86,67%(13)	75,00%(6)	83,33%(15)	77,80%(14)	100%(9)
Бактериологическое исследование с плодовой части последа						
E.coli, Ent. faecalis	—	33,3%(5)	25,00%(2)	11,11%(2)	27,78%(5)	11,11%(1)
Staph. aureus	—	6,67%(1)	—	—	—	—
Candida albicans	—	—	—	—	5,56%(1)	—
Нет роста	100% (10)	60,00%(9)	75,00%(6)	88,89%(16)	66,67%(12)	88,89%(8)

Результаты патогистологического исследования последов у пациенток с УГИ

Группы	Группа 1 n = 10	Группа 2 n = 15	Группа 3 n = 8	Группа 4 n = 18	Группа 5 n = 18	Группа 6 n = 9
Возбудители	контроль	НВИ	БВ	ГМ	АМФ	ВВК
Стадии ФПН						
Компенсация	70,00%(7)	86,67%(13)	75,00%(6)	83,33%(15)	88,89%(16)	100%(9)
Субкомпенсация	—	13,33%(2)	25,00%(2)	16,67%(3)	—	—
Формы ФПН:						
Гиперпластическая	10,00%(1)	60,00%(9) ^{1*}	37,57%(3)	55,56%(10) ^{1*}	55,56%(10) ^{1*}	55,56%(5) ^{1*}
Гипопластическая	—	13,33%(2)	25,00%(2)	27,78%(5)	11,11%(2)	33,33%(3)
Ангиоспастическая	—	13,33%(2)	12,50%(1)	—	11,11%(2)	—
Нормопластическая	60,00%(6) ^{2,4-6**}	13,33%(2)	25,00%(2)	16,67%(3)	11,11%(2)	11,11%(1)
Инфицирование всего:	—	40,00%(6)	50,00%(4)	44,44%(8)	50,00%(9)	44,44%(4)
Восходящее	—	26,67%(4)	25,00%(2)	22,22%(4)	27,78%(5)	44,44%(4)
Гематогенное	—	—	—	—	11,11%(2)	—
Смешанное	—	13,33%(2)	25,00%(2)	22,22%(4)	11,11%(2)	—

нической или острой фетоплацентарной недостаточности (ФПН). В наших исследованиях признаки ФПН были выявлены у 88,89-100% обследованных женщин клинических групп, что указывает на негативное влияние инфекционного процесса на формирование плаценты в ранние сроки беременности (табл.9). Учитывая, что инфекционный процесс имеет стадии заболевания, а во время беременности возможно как купирование воспалительного заболевания, так и повторное инфицирование различными возбудителями УГИ, инфицирование последа было выявлено при морфологическом исследовании только у 40-50% обследованных ($p > 0,05$) во всех клинических группах исследования. У пациенток с ВВК при морфологическом исследовании был выявлен только восходящий путь инфицирования последа, во всех остальных клинических случаях инфицирование было восходящим и смешанным (на фоне бактериальной и вирусной инфекции).

Выводы

Особенностью функционирования клеток иммунной системы у пациенток с воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки является ее реакция на воспалительный процесс, которая зависит от видового состава инфекции. У пациенток с ВВК и АМФ выявлены неблагоприятные признаки повышения уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+/CD8+) и ИРИ при относительном снижении уровня Т-лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+), что позволяет предположить у этих групп женщин стимуляцию цитотоксических реакций лимфоцитарной системы иммунного ответа и возможное развитие наиболее выраженной местной воспалительной реакции в цервикальном канале. На фоне нарушений иммунологических реакций выявлены тенденции изменения баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в сторону противовоспалительного (Th1) ответа.

Воспалительные процессы в нижнем отделе генитального тракта в ранние сроки беременности вне зависимости от вида инфекции являются фактором формирования ФПН, невынашивания беременно-

сти, гестоза; синдрома задержки роста и асфиксии у новорожденных при рождении. Носительство ГМ в цервикальном канале является фактором риска низкой массы тела у новорожденного при рождении.

1. Белоцерковцева Л.Д., Каспарова А.Э., Коваленко Л.В. и др. Патогенетические механизмы формирования кардиоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. №9. Т.4. С.13-22.
2. Макаров О.В., Озолина Л.А., Сумеди Т.Н. Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. №6. С.28-32.
3. Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Малиновская В.В., Казарова Ю.В. Дискоординация системного воспаления при внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. №8. С.61-68.
4. Авруцкая В.В. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности // Российский вестник акушера гинеколога. 2008. №3. С.45-48.
5. Fidel P.L. Jr. Immunity in vaginal candidiasis // Current Opinion in Infectious Diseases. 2005. Vol.18. Issue 2. P.107-111.
6. Morrison S.G. and Morrison R.P. A predominant role for antibody in acquired immunity to chlamydial genital tract reinfection // J. Immunol. 2005. Vol.175. P.7536-7542.

Bibliography (Transliterated)

1. Belocerkovceva L.D., Kasparova A.E., Kovalenko L.V. i dr. Patogeneticheskie mehanizmy formirovaniya kardioplacentalnoj nedostatochnosti pri vnutriutrobnom inficirovanii // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2010. №9. T.4. S.13-22.
2. Makarov O.V., Ozolinja L.A., Sumedi T.N. Izmenenie pokazatelej immuniteta u pacientok s nevynashivaniem beremennosti infekcionnogo geneza v I trimestre // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2008. №6. S.28-32.
3. Budanov P.V., Strizhakov A.N., Malinovskaja V.V., Kazarova Ju.V. Diskoordinacija sistemnogo vospaleniya pri vnutriutrobnom infekcii // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2009. №8. S.61-68.
4. Avruckaja V.V. Dinamika produkcii interlejkinov u zhenshin s oslozhenным течением беременности // Rossijskij vestnik akushera ginekologa. 2008. №3. S.45-48.
5. Fidel P.L. Jr. Immunity in vaginal candidiasis // Current Opinion in Infectious Diseases. 2005. Vol.18. Issue 2. P.107-111.
6. Morrison S.G. and Morrison R.P. A predominant role for antibody in acquired immunity to chlamydial genital tract reinfection // J. Immunol. 2005. Vol.175. P.7536-7542.