

На правах рукописи

Широкова Светлана Вячеславовна

**Характеристики влагалищного содержимого при различных
экстрагенитальных заболеваниях беременных в ранние сроки гестации**

03.00.07 – микробиология

03.00.15 - генетика

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**



Москва

2008

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологического факультета Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Российский университет дружбы народов"

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Оразмурадов

Агамурад Акмамедович

кандидат биологических наук, доцент

Гигани Ольга Олеговна

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук

Горская Елена Михайловна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник

Сусков Игорь Иванович

Ведущая организация.

Федеральное

государственн

учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. И. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита диссертации состоится «9» 04 2008г в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212 203 05 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Российский университет дружбы народов", по адресу 117198, г Москва, ул Миклухо-Маклая, д 8

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования Российского университета дружбы народов по адресу. 117198, г Москва, ул Миклухо-Маклая, д 6.

Автореферат разослан «6» 03 2008г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук, доцент



О Б Гигани

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы. Наиболее актуальной проблемой в акушерстве и перинатологии продолжает оставаться инфекционная патология, в том числе и мочевыводящих путей, занимающая одно из ведущих мест в структуре перинатальных потерь, а также во многом определяющая заболеваемость детей первых месяцев жизни (Лысенко К А., Тютюнник В.Л., 2007) По данным А.О.Вартановой и соавт (2006), частота возникновения острого пиелонефрита на фоне беременности выросла в 3,6 раза и составляет 10-12,5%, уступая по своей распространенности лишь анемии По данным В.Е.Радзинского, С.Д.Семятова (2005), частота анемий за истекшее десятилетие выросла в 3,5 раза и составила 42,7% женщин из числа закончивших беременность

По признанию многих авторов, инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) урогенитального тракта являются одной из основных причин невынашивания беременности, преждевременных родов, хориоамнионитов и задержки развития плода (ЗРП) (Прилепская В Н, Фофанова И Ю, 2007; Мирзабалаева А К., 2005).

Е.Ф.Кира (2001) показал, что микроэкосистема влагалища здоровой небеременной женщины состоит из взаимоопределяющих звеньев влагалищной жидкости, влагалищного эпителия и микробиологического сообщества, и имеет определенный механизм функционирования, в основе которого лежит утилизация ацидофильными микроорганизмами глюкозы и ее последующий ресинтез из образуемой молочной кислоты в эпителии влагалища В современной литературе микробиологические аспекты развития кольпита и бактериального вагиноза отражены достаточно полно, однако данные о биохимическом составе влагалищного отделяемого у беременных до сих пор не изучены, что затрудняет понимание патогенетических механизмов формирования ИВЗ урогенитального тракта при анемии и хроническом пиелонефрите у беременных

101

До недавнего времени с позиций концепции о "биологической жидкости" влагалищное отделяемое не рассматривалось. В этой связи отсутствуют сведения о его микроэлементном, белковом, углеводном, ферментном составе как у здоровых беременных, так и у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом. Возникла необходимость детального изучения биохимического состава влагалищной жидкости в контексте взаимодействия всех звеньев микроэкологии влагалища и макроорганизма.

Вышеуказанное определило актуальность темы диссертации

Цель исследования: определить особенности биохимических и биологических свойств влагалищного секрета у здоровых беременных и при экстрагенитальных заболеваниях (анемия, хронический пиелонефрит) в I триместре беременности

Задачи исследования.

- 1 Изучить биохимический состав влагалищной жидкости у здоровых беременных в I триместре беременности
- 2 Изучить особенности биоценоза влагалища, а также биохимический состав влагалищной жидкости у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом в I триместре беременности
- 3 Изучить взаимозависимость между изменениями биохимического состава влагалищной жидкости и микробного пейзажа у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом
- 4 Изучить состояние иммунной системы на основании определения сывороточного содержания эмбриотропных аутоантител у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом в I триместре беременности.
5. Выявить взаимозависимость между реактивностью иммунной системы и микробным пейзажем у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом

Научная новизна. Впервые проведено комплексное изучение и определение биохимического состава влагалищной жидкости у здоровых беременных в ранние сроки. Впервые проведено комплексное изучение и

определение биохимического состава влагалищной жидкости у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом в I триместре беременности.

Впервые изучено состояние иммунной системы у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом в I триместре беременности

Практическая значимость. Установленные в результате исследования биохимические и микробиологические показатели влагалищной жидкости могут быть использованы для диагностики нормального и патологического состояния влагалища при физиологической и осложненной беременности

Основные положения, выносимые на защиту.

1 Биохимические показатели влагалищного содержимого отражают влияние сопутствующих экстрагенитальных заболеваний (анемия и хронический пиелонефрит) на организм беременной женщины и расширяют возможности диагностики и оценки лечения патологических биоценозов влагалища.

2 У беременных с хроническим пиелонефритом достоверно преобладает инфицирование хламидиями, вагиноз-ассоциированными микроорганизмами, а также вирусами (цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1,2 типа) Идентичность видового состава выявляемых условно-патогенных и патогенных микроорганизмов из цервикального канала и уретры доказывает преимущественно восходящий путь инфицирования при хроническом пиелонефрите

3 Увеличение уровня внутриклеточных ферментов (АсАТ, амилазы), снижение уровня глюкозы и содержания железа являются предикторами достоверного увеличения спектра условно – патогенных и патогенных микроорганизмов во влагалище

4 pH влагалищного секрета высоко коррелирует с состоянием биоценоза влагалища

Внедрение результатов исследования.

По материалам диссертации опубликовано 2 научные работы, в том числе – 2 в изданиях, рецензируемых ВАК РФ По материалам диссертации

читались лекции и проводились практические занятия со студентами и клиническими ординаторами кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН и с курсантами кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН

Основные положения работы доложены на научных конференциях РУДН (Москва, 2006, 2007)

Результаты исследований внедрены в практическую работу женских консультаций г.Москвы, отделение патологии беременных ГКБ №29 г.Москвы.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав по результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы.

Работа изложена на 99 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы и 3 рисунка. Указатель литературы включает 105 работ, из них - 67 на русском и 38 - на иностранных языках

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Контингент, материалы и методы исследования. Было обследовано 182 женщины в сроки 4-12 недель гестации, в том числе 35 здоровых беременных, без экстрагенитальных заболеваний (контрольная группа), 53 беременные с анемией (II группа), 38 - с хроническим пиелонефритом (III группа) и 56 - с анемией в сочетании с хроническим пиелонефритом (IV группа). В соответствии с поставленными задачами в структуре исследования выделено 2 этапа, согласно которым в них были включены следующие когорты пациенток

I этап - ретроспективное изучение состояния соматического и репродуктивного здоровья женщин с анемией и хроническим пиелонефритом с помощью разработанного опросника и анализ его данных

2 этап – проспективное исследование состояния биоценоза половых путей при анемии и хроническом пиелонефрите и его влиянии на течение ранней беременности

Программа исследования включала клинико-статистическую характеристику состояния соматического и репродуктивного здоровья женщин, гематологическое, иммунологическое, бактериоскопическое, бактериологическое и биохимическое исследование влагалищного секрета

Определение сывороточной иммуореактивности, отражающей количество и аффинность некоторых видов естественных эмбриотропных аутоантител, взаимодействующих с белками – регуляторами эмбриогенеза, проводилось с помощью метода «ЭЛИ-П-Тест-1» (ELISA-detected Probably of pathology), основанного на стандартном иммуоферментном анализе. В работе использовались диагностические наборы «ЭЛИ-П-Тест». Постановка реакций проводилась согласно инструкции к наборам, утвержденной МЗ РФ (1999) в лаборатории молекулярной медицины Медико-экологического фонда «Чернобыль-Тест». В работе использовались следующие оценочные критерии (Хахва Н Т, 2003)

- нормореактивность – интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из изучаемых белков-антигенов, составлявшей 5-40% от интенсивности реакции сыворотки-эталона,
- гиперреактивность – интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из белков, составлявшей 41% и более от интенсивности реакции сыворотки-эталона,
- гипореактивность – интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из изучаемых белков ниже значений нормы реакции

Бактериоскопический метод. Материал для бактериоскопического исследования забирался из уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища. Полученный материал исследовался по Грамму

Бактериологическое исследование содержимого цервикального канала и уретры было произведено у пациенток с III и IV степенью чистоты влагалищного содержимого

Выявление ДНК бактериальных и вирусных инфекций методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) Исследование производилось на наличие возбудителей. *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria Gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* Взятие материала, транспортировка и хранение проводились в соответствии с «Методическими рекомендациями по взятию, транспортировке, хранению и пробоподготовке биологического материала для ПЦР-диагностики», подготовленными центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии (ЦНИИЭ) МЗ РФ (Москва, 2003).

Проведение полимеразной цепной реакции проводилось в три этапа:

- 1 этап – выделение ДНК из клинического материала,
- 2 этап – амплификация участка ДНК (метод ПЦР);
- 3 этап – электрофоретический анализ амплифицированной ДНК в агарозном геле

Биохимическое исследование влагалищного секрета. Во влагалищной жидкости проводилось определение показателей

- белкового обмена. общего белка, мочевины, креатинина, гемоглобина, билирубина,
- углеводного обмена – концентрации глюкозы, молочной и пировиноградных кислот,
- липидного обмена – концентрации холестерина, триглицеридов, ТБК-активных продуктов,
- активности ферментов – аспартатаминотрансферазы (АСАТ), аланинаминотрансферазы (АЛАТ), α -амилазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы;
- физико-химических свойств – pH,

- водно-электролитного и минерального обменов – содержание ионов железа, меди, калия, натрия, цинка, фосфора, хлора, кальция

Для создания базы данных и обработки статистического материала использовался персональный компьютер PENTIUM-III. В качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA for Windows, Release 6.0^o компании StatSoft Inc., США (1993)

Результаты исследований и их обсуждение. Проведенный клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток показал, что в целом группы сопоставимы по основным анализируемым параметрам.

Основными особенностями анамнеза обследованных беременных явились.

у беременных с анемией: табакокурение (37,8%); низкий индекс массы тела по Вгеу ($20,6 \pm 1,4$), среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний преобладают соматоформная дисфункция (52,8%), болезни органов пищеварения (30,2%); длительные менструации на фоне укорочения менструального цикла, высокая частота искусственных абортов и родов в анамнезе (соотношение аборт/роды – 0,83 1), укорочение интергенетического интервала (менее 1 года у 36,7%),

у беременных с хроническим пиелонефритом среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний преобладают болезни органов дыхания (31,6%), болезни органов пищеварения (31,6%), воспалительные заболевания матки и придатков в анамнезе (44,7%); высокая частота искусственных абортов на фоне низкого числа родов в анамнезе (соотношение аборт/роды – 5,1-1),

у беременных с анемией в сочетании с хроническим пиелонефритом табакокурение (37,5%), среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы (64,3%), болезни органов пищеварения (30,3%), длительные менструации,

воспалительные заболевания матки и придатков в анамнезе (48,2%), высокая частота искусственных абортов на фоне низкого числа родов в анамнезе (соотношение аборт/роды – 1,94 1), укорочение интергенетического интервала (менее 1 года у 38,6%)

Изучение особенностей течения настоящей беременности показало, что данная беременность достоверно чаще осложнялась ранним токсикозом как в контрольной группе, так и у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом – у каждой третьей беременной.

Угроза самопроизвольного прерывания беременности у здоровых беременных встречалась у каждой двенадцатой (8,6%), в то время как у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом данное осложнение достоверно возрастало. Среди беременных с анемией и анемией в сочетании с хроническим пиелонефритом угроза раннего выкидыша диагностирована у каждой пятой (18,9% и 21,4% соответственно), а среди беременных с хроническим пиелонефритом – практически у каждой шестой (15,7%), достоверных различий между основными группами выявлено не было.

Ранние репродуктивные потери (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность) имели место у 6 (4,1%) беременных, страдающих анемией и хроническим пиелонефритом у 4 беременных – самопроизвольный выкидыш в сроки 8-10 недель гестации, у остальных 2 – неразвивающаяся беременность. Примечательно, что оба случая неразвивающейся беременности наблюдались у женщин с хроническим пиелонефритом.

Иммунологическое исследование - определение реактивности иммунной системы на основании сывороточного содержания эмбриотропных аутоантител, проведено всем обследованным женщинам (табл 1)

Табл.1

Реактивность иммунной системы в I триместре беременности.

Группы	n	нормореактив- ность	гипореактив- ность	гиперреактив- ность
Контроль	35	31 (88,6%)	1 (2,9%)	3 (8,6%)
Анемия	53	32 (60,4%)*	12 (22,6%)*	9 (16,9%)*
Хронический пиелонефрит	38	17 (44,7%)*	17 (44,7%)**	4 (10,5%)
Анемия + хронический пиелонефрит	56	27 (48,2%)*	19 (33,9%)	10 (17,9%)*

Примечание * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с группой контроля,
** $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с анемией

Среди здоровых беременных подавляющее большинство имело нормореактивность – у 31 (88,6%), у 3 женщин (8,6%) – гиперреактивность, лишь у одной (2,9%) – гипореактивность

Среди обследованных с анемией в соответствии с оценкой специфической сывороточной иммунореактивности нормореактивность была диагностирована у 32 (60,4%) беременной, гиперреактивность у 9 (16,9%), гипореактивность у 12 (22,6%)

У беременных с хроническим пиелонефритом нормореактивность диагностирована у 17 (44,7%) женщин, гиперреактивность диагностирована у 4 (10,5%), а гипореактивность - у 17 (44,7%)

У беременных с анемией и хроническим пиелонефритом нормореактивность диагностирована у 27 женщин (48,2%), у остальной половины обследованных содержание регуляторов эмбриогенеза (51,8%) имело отклонение от нормативных значений, при этом подавляющее большинство из них принадлежали к группе гипореактивных (19 (33,9%))

У беременных с анемией и хроническим пиелонефритом нормальное содержание эмбриотропных аутоантител диагностируется достоверно реже по сравнению с беременными без экстрагенитальных заболеваний. Среди беременных с хроническим пиелонефритом и его сочетанием с анемией, имеющим отклонения в уровнях продукции эмбриотропных аутоантител,

достоверно преобладали беременные с гипореактивностью иммунной системы – практически каждая вторая с хроническим пиелонефритом и каждая третья с хроническим пиелонефритом и его сочетанием с анемией. У беременных с анемией не было выявлено статистически значимых различий по частоте между гипореактивными и гиперреактивными, хотя тенденция к преобладанию гипореактивных над гиперреактивными прослеживалась (22,6% и 16,9% соответственно).

В целом, определение реактивности иммунной системы в I триместре у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом показало, что.

- нормальное содержание эмбриотропных аутоантител диагностируется достоверно реже по сравнению с беременными без экстрагенитальных заболеваний;

- в случаях отклонений продукции эмбриотропных аутоантител у беременных с хроническим пиелонефритом и его сочетанием с анемией достоверно преобладает снижение их продукции (гипореактивность);

- у беременных с анемией практически с одинаковой частотой диагностируется как снижение, так и увеличение продукции эмбриотропных аутоантител

У всех обследованных было взято отделяемое из влагалища и цервикального канала для проведения микроскопии мазка по Грамму

У здоровых беременных в I триместре в подавляющем большинстве (82,8%) был диагностирован нормоценоз половых путей. Среди обследованных с анемией и хроническим пиелонефритом складывалась иная картина. У беременных с анемией нормоценоз влагалища встречался достоверно ($p < 0,05$) реже по сравнению с контролем, а именно в 1,8 раза (45,3%). Среди беременных с хроническим пиелонефритом ситуация была более неприглядной. Так, нормоценоз был диагностирован лишь у каждой четвертой (28,9%), а среди беременных с анемией в сочетании с хроническим пиелонефритом у каждой третьей (35,7%), что достоверно ($p < 0,05$) реже не только по сравнению с контролем, но и беременными с анемией

Бактериальный вагиноз достоверно чаще ($p < 0,05$) встречался среди беременных основных групп при анемии – в каждом третьем наблюдении (33,9%), а при хроническом пиелонефрите и его сочетании с анемией – практически у каждой второй (41,1%)

Вагинит в контрольной группе был диагностирован лишь в одном случае, в то время как при анемии и её сочетании с хроническим пиелонефритом его частота достоверно ($p < 0,05$) возрастала и он имел место у каждой пятой (23,2%) У беременных с хроническим пиелонефритом частота вагинитов была достоверно ($p < 0,05$) выше не только при сравнении с контролем, но и по сравнению с группой беременных с анемией Так, их частота возрастала в 10,9 раза по сравнению с контролем и в 1,5 раза по сравнению с анемией, составив 31,6%

У пациенток с бактериальным вагинозом и вагинитом ($n=98$) проведено молекулярно-генетическое исследование отделяемого из цервикального канала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим электрофоретическим анализом амплифицированной ДНК в агарозном геле Учитывая малое число наблюдений в группе контроля, нам не представилось возможным провести сравнительный анализ полученных данных у больных беременных по сравнению со здоровыми беременными, все сравнения выполнены между беременными основных групп Установлено, что у беременных с анемией практически у каждой второй с вагинитом выявлялась *Candida albicans* Такие условно-патогенные микроорганизмы как уреоплазма и микоплазма диагностированы у каждой пятой-шестой (20,7% и 17,2% соответственно)

У беременных с хроническим пиелонефритом и его сочетанием с анемией более чем у каждой третьей в цервикальном канале обнаруживались хламидии (36,1%), что достоверно чаще при сравнении с беременными с анемией, где данный возбудитель был обнаружен у каждой десятой Вагиноз-ассоциированные инфекции (уреоплазма и микоплазма) диагностированы у каждой третьей *Candida albicans* выделялась более чем у

каждой второй. Обращает на себя внимание достаточно высокая частота выявления цитомегаловируса – практически у каждой третьей (30,5%) и вируса простого герпеса 1,2 типов – у 25% женщин.

У беременных с хроническим пиелонефритом и его сочетанием с анемией проведено определение возбудителей инфекций в мочеиспускательном канале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим электрофоретическим анализом амплифицированной ДНК в агарозном геле. Установлена высокая частота урогенитальной инфекции в мочеиспускательном канале. Обращает на себя внимание идентичность обнаруженных урогенитальных инфекций в цервикальном канале и уретре у 44 (74,6%) беременных из 63 обследованных с хроническим пиелонефритом и его сочетанием с анемией, что доказывает преимущественно восходящий путь инфицирования.

Качественное молекулярно-генетическое исследование отделяемого цервикального канала показало, что у беременных с анемией

- достоверно преобладает инфицирование грибами рода *Candida*,
- видовой состав микрофлоры влагалища не имеет достоверных различий при сравнении с таковым беременных без экстрагенитальных заболеваний с соответствующей степенью чистоты влагалища с хроническим пиелонефритом
- достоверно преобладает инфицирование хламидиями, вагиноз-ассоциированными микроорганизмами, а также вирусами (цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1,2 типа),
- отмечена высокая обсемененность условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, среди которых преобладают эпидермальный стафилококк и кишечная палочка,
- культуральное исследование отделяемого цервикального канала и мочи, а, точнее, идентичность видовой состава высеваемых условно-патогенных и

патогенных микроорганизмов доказывает преимущественно восходящий путь инфицирования при хроническом пиелонефрите

Кроме того, проведенное исследование лишь раз показало, что *G vaginalis* является одной из составляющей нормальной микрофлоры влагалища

Основными отличиями влагалищного биотопа беременных с анемией являются

- сниженное количество лактобактерий в вагинальном секрете,
- увеличение спектра условно - патогенных микроорганизмов, в частности, *G vaginalis* и *C albicans*, в титрах, не превышающих допустимых значений

Основными отличиями влагалищного биотопа беременных с хроническим пиелонефритом и его сочетанием с анемией и нормоценозом являются

- достоверное снижение количества лактобактерий в вагинальном секрете до $10^1 - 10^2$ КОФ/мл, что свидетельствует о серьезных нарушениях микроэкологии влагалища и наличии высокого риска реализации этой ситуации в клинически значимый инфекционный процесс,
- увеличение спектра патогенных и условно - патогенных микроорганизмов, в частности, энтерококков, кишечной палочки, стафило- и стрептококков

Изучение биохимических свойств влагалищной жидкости проведено всем беременным с нормоценозом и бактериальным вагинозом. Из исследования были исключены беременные с вагинитом. Наиболее значимыми биохимическими показателями являются рН, содержание мочевины, общего белка, молочной кислоты, глюкозы, АЛТ, АсАТ, амилазы, железа, натрия, калия.

На ранних сроках беременности у здоровых беременных с нормоценозом масса содержимого влагалища составила 1,5-2,0 г/сут. Не было выявлено достоверных различий по массе влагалищного содержимого у обследованных беременных с нормоценозом.

Реакция влагалища у здоровых беременных с нормоценозом имела слабокислую реакцию ($4,21 \pm 0,02$), у беременных с анемией и нормоценозом величина рН влагалища имела тенденцию к увеличению ($4,6 \pm 0,01$), однако статистически значимых различий выявлено не было. Достоверное смещение рН влагалищного содержимого прослеживалось у беременных с хроническим пиелонефритом ($5,0 \pm 0,07$ ЛД) и его сочетанием с анемией ($5,03 \pm 0,02$ ЕД) – реакция влагалища смещалась в щелочную сторону, однако была не ярко выраженной. Механизм данного процесса может быть объяснен изменениями биоценоза влагалища при хроническом пиелонефрите и его сочетании с анемией, когда гигр лактобактерий, обеспечивающих образование молочной кислоты, снижается до 10^4 – 10^5 КОЕ/мл, несмотря на выявление нормоценоза влагалища. Кроме того, выявленное достоверное снижение уровня молочной кислоты у беременных с хроническим пиелонефритом и его сочетанием с анемией препятствует благоприятному росту лактобактерий, а, напротив, приемлемо для роста условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Отмечено отсутствие достоверных различий в уровне глюкозы крови у обследованных беременных. Однако у беременных с анемией и пиелонефритом с нормоценозом выявлено достоверное снижение общего белка во влагалищном содержимом, наиболее выраженное у беременных с анемией. На наш взгляд, выявленное снижение уровня белка является одним из проявлений белкового дефицита, лежащего в основе анемий у беременных, и еще одним доказательством того, что именно дефицит белка в рационе ведет к развитию железобелководефицитных анемий. Также вполне ожидаемым было выявление снижения уровня железа у беременных с анемией. В то же время Е. Ф. Кира (2001) отмечает, что железо необходимо большинству бактерий, особенно анаэробным, для роста. Конкуренентные взаимоотношения за этот микроэлемент между бактериями и макроорганизмом могут играть решающую роль в возникновении и развитии заболсвания.

У беременных с хроническим пиелонефритом и его сочетанием с анемией было выявлено достоверное повышение активности внутриклеточных ферментов, в частности, аспаргатаминотрансферазы (АсАТ), что может свидетельствовать об активации цитолитических процессов. На наш взгляд, цитолитические процессы могут быть связаны с воздействием на клетки продуктов жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов, представленных при хроническом пиелонефрите не только в широком спектре, но и в более высоких титрах. Статистически значимых различий по уровню натрия и калия у беременных с нормоценозом выявлено не было. Однако достоверное увеличение концентрации ионов натрия было выявлено у беременных с бактериальным вагинозом. Выявлено отсутствие статистически значимых различий в концентрации ионов натрия между беременными в зависимости от сопутствующего экстрагенитального заболевания. Достоверное увеличение ионов натрия у беременных с бактериальным вагинозом свидетельствует о нарушении реабсорбции влагалищного эпителия, обусловленное снижением концентрации осмотически активных веществ – глюкозы и мочевины. Вероятно, увеличение концентрации ионов натрия приводит к повышению гидратации, проявлением чего и является наличие обильных жидких выделений – наиболее типичного признака бактериального вагиноза. Что подтверждается достоверным увеличением массы содержимого влагалища у беременных с бактериальным вагинозом.

У беременных с бактериальным вагинозом группы контроля и анемией, при сравнении с таковыми с нормоценозом, отмечается смещение pH среды в слабощелочную сторону ($5,33 \pm 0,12$ ЕД и $5,6 \pm 0,1$ ЕД соответственно). У беременных с хроническим пиелонефритом и его сочетанием с анемией, подобные сдвиги pH влагалищной среды были менее выраженными ($5,4 \pm 0,13$ ЕД).

У беременных, страдающих анемией и хроническим пиелонефритом, с бактериальным вагинозом выявлено достоверное снижение уровня глюкозы

во влагалищном содержимом. Глюкоза является конечным продуктом гидролиза гликогена, который в свою очередь, является субстратом для метаболизма лактобацилл и образования молочной кислоты

Очевидно, что снижение уровня глюкозы, как маркера содержания гликогена в поверхностном клеточном слое эпителия влагалища, отражает большинство биохимических изменений при бактериальном вагинозе - от снижения уровня гликогена до увеличения концентрации ионов натрия во влагалищном содержимом.

В целом, проведенный анализ биохимического состава влагалищной жидкости показал, что

- на биохимические показатели влагалищного содержимого оказывают влияние характер сопутствующих экстрагенитальных заболеваний (анемия и хронический пиелонефрит), а также состояние биоценоза влагалища,
- при анемии вне зависимости от состояния биоценоза половых путей выявлено снижение уровня общего белка и концентрации ионов железа,
- при хроническом пиелонефрите выявленное снижение уровня железа может являться маркером увеличения титра, а также усиления активности условно-патогенных и патогенных микроорганизмов,
- повышение уровня внутриклеточных ферментов (АсАТ, амилазы) является предиктором увеличения спектра условно – патогенных микроорганизмов

Сопоставление иммунореактивности и биоценоза половых путей обследованных беременных показало, что у подавляющего большинства женщин с нормоценозом диагностирована нормореактивность (85%-100%). Иные соотношения прослеживалась в отношении беременных с бактериальным вагинозом и вагинитом Среди беременных с вагинитами диагностировано явное преобладание пациенток с гипореактивностью Так, у беременных с хроническим пиелонефритом и вагинитом гипореактивность

диагностирована у 83,3% обследованных. Из 26 беременных с гиперреактивностью 20 (76,9%) пациенток страдали бактериальным вагинозом, то есть у трех четвертей беременных с гиперреактивностью диагностирован дисбиоз влагалища.

Сопоставление иммунореактивности с результатами бактериологического исследования показало, что у беременных с гиперреактивностью достоверно преобладала вирусемия – более чем у каждой второй обнаружен вирус простого герпеса 1,2 типов (57,7%) и цитомегаловирус (61,5%). Необходимо отметить тот факт, что более чем у каждой четвертой с гиперреактивностью были обнаружены уреаплазмы и лишь у каждой девятой – микоплазмы (вагиноз-ассоциированные микроорганизмы). Таким образом, лишь у 10 беременных из 20 с гиперреактивностью, страдающих бактериальным вагинозом, были выявлены вагиноз-ассоциированные инфекции. Более чем у каждой четвертой с гиперреактивностью выявлено кандидоносительство, причем у всех 6 беременных с кандидоносительством был выявлен вирус простого герпеса 1,2 типов, а у двух беременных ещё и цитомегаловирус.

У беременных с гипореактивностью более чем у каждой второй выявлялись грибы рода *Candida* и хламидии, у каждой пятой – микоплазмы и уреаплазмы. То есть, для беременных с гипореактивностью вирусемия была не характерной.

Из всего определяемого спектра инфектов у обследованных беременных достоверно чаще выявлялись грибы рода *Candida* – более чем у каждой четвертой. Установлено, что они выявлялись у каждой шестой-седьмой с нормореактивностью, более чем у каждой второй с гипореактивностью и более чем у каждой пятой с гиперреактивностью. Очевидно, что такая высокая частота их выявления связана с гормональными изменениями при беременности в ранние сроки – высокий уровень эстрогенов обуславливает высокий уровень гликогена, благоприятного для роста грибов (Кира Е.Ф., 2001).

Таким образом, сопоставление реактивности иммунной системы с биоценозом половых путей беременных показало, что

- у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом и гипореактивностью в подавляющем большинстве диагностирован кольпит,
- 76,9% беременных с гиперреактивностью страдают бактериальным вагинозом, причем в большей степени это беременные с анемией,
- вирусносительство цитомегаловируса (61,5%) и вируса простого герпеса 1,2 типа (57,7%) приводит к увеличению продукции эмбриотропных аутоантител,
- урогенитальный хламидиоз и кандидозный вульвовагинит протекают на фоне сниженной продукции эмбриотропных аутоантител (гипореактивность)

Выводы

1 Биохимический и физико-химический состав влагалищного секрета здоровых женщин характеризуется следующими константами рН $4,21 \pm 0,02$, общий белок $3,23 \pm 0,14$ г/л; глюкоза $5,5 \pm 0,54$ ммоль/л, АсАТ $69,3 \pm 14,09$ Ед/л, железо $450,2 \pm 25,2$ мкмоль/л.

2. Биохимические свойства влагалищного содержимого здоровых беременных достоверно связаны с микробиологическими особенностями влагалищного биотопа при бактериальном вагинозе увеличивается рН влагалища, снижается содержание глюкозы, увеличивается активность АсАТ и содержание натрия

3. Микробиологические характеристики влагалищного биотопа обусловлены иммунорезистентностью, определяемой по содержанию эмбриотропных аутоантител Нормореактивность соответствует нормоценозу, гипореактивность – бактериальной и смешанной инфекции, а гиперреактивность – вирусносительству.

4 Особенности биоценоза влагалища беременных с анемией в ранние сроки беременности являются сниженное количество лактобактерий в

вагинальном секрете (10^7 - 10^8 КОЕ/мл), увеличение рН, снижение общего белка и ионов железа. У беременных с анемией гипореактивность диагностирована у 22,6%, а гиперреактивность - у 16,9% женщин

5. Особенности биоценоза влагалища беременных с хроническим пиелонефритом в ранние сроки беременности являются снижение количества лактобактерий до 10^4 - 10^5 КОЕ/мл; увеличение спектра патогенных и условно – патогенных микроорганизмов, среди которых преобладают эпидермальный стафилококк и кишечная палочка; преобладание инфицирования хламидиями, вагиноз-ассоциированными микроорганизмами, а также вирусами (цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1,2 типа), повышение уровня внутриклеточных ферментов (АсАТ, амилазы) и снижение уровня железа во влагалищном секрете У 44,7% женщин с хроническим пиелонефритом беременность протекает на фоне гипореактивности

6. Особенности биоценоза влагалища беременных с анемией в сочетании с хроническим пиелонефритом в ранние сроки беременности являются достоверное снижение количества лактобактерий в вагинальном секрете до 10^4 - 10^5 КОЕ/мл, увеличение спектра патогенных и условно – патогенных микроорганизмов, в частности, энтерококков, кишечной палочки, стафило- и стрептококков, увеличение рН, повышение уровня внутриклеточных ферментов (АсАТ, амилазы) и снижение уровня железа во влагалищном секрете В случаях отклонений продукции эмбриотропных аутоантител у беременных с хроническим пиелонефритом и его сочетанием с анемией достоверно преобладает снижение их продукции (и гипореактивность) – 33,9%

Практические рекомендации

1. Влагалищный секрет следует рассматривать как самостоятельную диагностически значимую среду, подлежащую количественным и качественным химико-биологическим исследованиям

2. Определение физико-химических и биохимических констант влагалищного содержимого является прогностически значимым и быстрым способом диагностики дисбиозов влагалища.

3. Помимо микробиологического (бактериоскопия, бактериология) исследования биоценоза влагалища, весьма информативным для диагностики дисбиозов является определение pH влагалищного секрета, содержания глюкозы, уровня внутриклеточных ферментов (АсАТ, амилазы)

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1 Харламова Е А , Дурандин Ю.М , Широкова С В Квантовая терапия хронических воспалительных заболеваний органов малого таза // Вестник РУДН Серия Медицина Акушерство и гинекология - 2006 - № 4 (36) - С 85-88.

2 Арушанян А Р , Широкова С.В , Гаджимурадова ДГ. Биоценозы гениталий в периоперационном периоде // Вестник РУДН Серия Медицина Акушерство и гинекология - 2007 - № 5. - С 309-314

**Характеристики влагалищного содержимого при различных
экстрагенитальных заболеваниях беременных в ранние сроки гестации**

Широкова Светлана Вячеславовна

В работе проведено изучение биохимических свойств влагалищного содержимого у беременных в ранние сроки гестации. Установлено, что влагалищный секрет следует рассматривать как самостоятельную диагностически значимую среду, подлежащую количественным и качественным химико-биологическим исследованиям. Выявлено, что на биохимические показатели влагалищного содержимого оказывают влияние характер сопутствующих экстрагенитальных заболеваний (анемия и хронический пиелонефрит), а также состояние биоценоза влагалища.

**Characteristics of vaginal secretion in different extragenital diseases during
early stages of pregnancy**

Shirokova Svetlana Vyacheslavovna

The search has held studying of biochemical characteristics of vaginal secretion during early stages of pregnancy. It has been established that vaginal secretion should be considered as independent medium significant for diagnostic procedures which cover quantitative and qualitative chemic – biological investigations. We have received the data that show that accompanying extragenital diseases (anemia and chronic pyelonephritis) and also the condition of vaginal biocenosis influence the biochemical indexes of vaginal secretion.

Отпечатано в ООО «Оргсервис—2000»
Подписано в печать 04.03.08 Объем 1,31 п.л.
Формат 60x90/16 Тираж 100 экз Заказ № 04/03-3Т
115419, Москва, Орджоникидзе, 3