

РОЛЬ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ В РАЗВИТИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА

Проблема невынашивания беременности по-прежнему остается актуальной в акушерской практике. Исследования последних лет, основанные на достижениях анаэробной бактериологии, изменили традиционные взгляды на микробную этиологию этих заболеваний и соответственно на их диагностику. Полученные новые данные свидетельствуют, что в преждевременном прерывании беременности важное место принадлежит дисбиотическим нарушениям во влагалищном биоценозе у беременных. При этом главную этиологическую роль играют представители условно-патогенной микрофлоры.

Целью настоящей работы явилось изучение роли условно-патогенных микроорганизмов в невынашивании беременности.

Материалы и методы

Было обследовано 310 женщин с угрозой прерывания беременности на различных сроках. У всех обследованных проведен анализ течения беременности, родов и послеродового периода. Применительно к нашим исследованиям, все обследованные были разделены на две группы, сопоставимые по основным характеристикам. Первую (основную) составили беременные (136 женщин), имеющие различные формы нарушений микробиотического биоценоза влагалища (бактериальный вагиноз, вагинит). Во вторую (сравнительную) группу были включены беременные с нормоценозом и промежуточным типом микробиотического биоценоза влагалища (174 женщины).

Все пациентки обследованы с применением общеклинических, биохимических, цитологических и микробиологических методов.

В качестве диагностического материала для микробиологических исследований использовали влагалищную жидкость (310 проб). Для выяснения роли условно-патогенных микроорганизмов в невынашивании беременности у 57 женщин исследована амниотическая жидкость. Околоплодные воды получали путем пункции плодного пузыря трансцервикально (35 проб) и во время операции кесарева сечения (22 пробы).

Изучение микроэкологии влагалища включало комплексную оценку результатов культуральной диагностики и микроскопии мазков вагинального отделяемого, окрашенных по Граму. При культуральном исследовании определяли видовой и количественный состав микрофлоры влагалища в материале, взятом из заднего и бокового сводов. Для интегральной оценки биоценоза

влагалища у беременных использовали ранее разработанную нами классификацию [5].

У всех пациенток выполнялись аминотест и рН-метрия влагалищной жидкости. Дифференциальная диагностика проводилась с сексуально-трансмиссионными заболеваниями, включая сифилис, ВИЧ-инфекцию, трихомоноз, гонорею, хламидиоз, уреаплазмоз.

Результаты исследования

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что у беременных при наличии бактериального вагиноза и урогенитального кандидоза имелись многочисленные сопутствующие заболевания. Некоторые из них имели значение как факторы риска.

Установлено, что у беременных с нарушением микрофлоры влагалища в структуре экстрагенитальной патологии статистически достоверно ($p < 0,05$) преобладали хронические инфекционно-воспалительные процессы. Полученные результаты показали, что воспалительные заболевания мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит) отмечены у 29,7% беременных этой группы. Практически у каждой второй беременной с нарушением микроэкологии влагалища имелись воспалительные заболевания ЛОР-органов (хронический тонзилит, гайморит). Заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, гипотиреоз) выявлены у 29,7% обследованных с бактериальным вагинозом. Следует отметить, что у 36,8% беременных нарушение микроэкологии влагалища развивалось на фоне анемии.

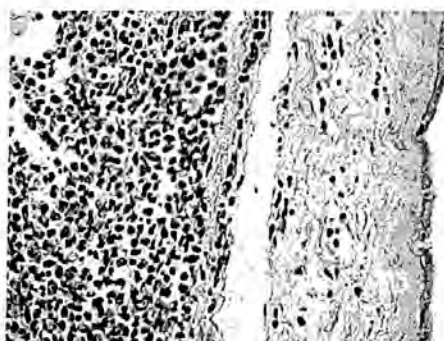
Среди заболеваний женских половых органов у женщин основной группы преобладали инфекционно-воспалительные процессы: хронический сальпингоофорит

| Микроорганизмы | Тип биоценоза влагалища | | | |
|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------------------|
| | Нормоценоз (n=95) | Промежуточный тип (n=79) | Вагинит (n=11) | Бактериальный вагиноз (n=125) |
| | Количество штаммов в абс. числах | | | |
| Лактобактерии | 42 | 25 | 5 | 8 |
| Стафилококки | 5 | 1 | 6 | 6 |
| Коринобактерии | 2 | — | 4 | 9 |
| Стрептококки | — | — | 3 | — |
| Пептострептококки | 26 | 3 | 9 | 16 |
| Гарднереллы | 5 | 1 | 4 | 11 |
| Бактероиды | 15 | 2 | 8 | 17 |
| Кандиды | 2 | 2 | 10 | 2 |
| Бифидобактерии | 23 | 4 | 2 | 1 |
| Пропионибактерии | — | 3 | 4 | 7 |
| Энтеробактерии | — | — | 6 | 5 |
| Кол-во микроорганизмов (КОЕ/мл) | 10^5-10^7 | 10^6-10^8 | 10^7-10^9 | 10^9-10^{11} |

(41,9%), вульвовагинит (37,8%), метроэндометрит (16,2%). У 10,1% беременных имелись сочетанные воспалительные заболевания женских половых органов ($p < 0,05$).

При оценке состояния микроэкологии влагалища во время данной беременности были получены следующие результаты: нормоценоз выявлен — у 95 (30,6%) беременных, промежуточный тип — у 79 (25,4%), в 125 (40,3%) случаях диагностирован бактериальный вагиноз и вагинит — у 11 (3,5%) обследованных.

Рис. 1. Диффузный гнойный хориодецидуит с начальными признаками амнионита. Диффузная лейкоцитарная инфильтрация трофобластического и децидуального слоев плодной оболочки, незначительная лейкоцитарная инфильтрация амниотической оболочки. Окраска гематоксилином и эозином, х 350.



При изучении видового состава микрофлоры влагалища было идентифицировано 182 строго анаэробных и 172 аэробных, аэротолерантных и факультативно-анаэробных микроорганизмов. Структура микробиоценоза влагалища всех обследованных беременных представлена в табл. 1. Существенных различий в спектре этих микроорганизмов у обследованных женщин не выявлено. Однако соотношение анаэробов к аэробам было различным в зависимости от типа микробиоценоза влагалища. В группе беременных с нормоценозом и промежуточным типом биоценоза влагалища этот показатель составил 1,3 : 1, тогда как у пациенток с вагинальным дисбиозом и бактериальным вагинозом в микрофлоре влагалища преобладал анаэробный компонент — 2,7 : 1 ($p < 0,01$).

При анализе полученных данных установлено, что в группе беременных с нормоценозом и промежуточным типом микробиоценоза влагалища общее количество микроорганизмов составило 10^5-10^8 КОЕ/мл вагинального содержимого. При бактериальном вагинозе и вагините оно увеличивалось на не-

сколько порядков и достигало 10^7-10^{11} КОЕ/мл ($p < 0,01$).

При ретроспективном анализе бактериологического исследования амниотической жидкости у 57 беременных с преждевременными родами спектр микроорганизмов околоплодных вод был представлен различными представителями условно-патогенной микрофлоры: аэробами, факультативными анаэробами и неклостридиальной анаэробной инфекцией. При детальном анализе полученных результатов установлено, что в 2/3 случаев (68,4%) внутриамниотическая инфекция имела полимикробный характер.

Среди изученных ассоциаций преобладали варианты с участием неспорообразующих анаэробов (69,2% случаев). Полимикробный характер внутриамниотической инфекции доминировал у женщин с нарушенной целостностью плодных оболочек (начавшийся выкидыш, преждевременные роды и преждевременное излитие околоплодных вод). С нашей точки зрения это обусловлено восходящим инфицированием околоплодных вод индигенной микрофлорой женских половых органов.

Видовой состав микрофлоры околоплодных вод у беременных

| № п/п | Вид бактерий | Число штаммов | |
|-------|--------------------------------------|---------------|------|
| | | абс. | % |
| 1 | <i>Prevotella melaninogenica</i> | 19 | 25,7 |
| 2 | <i>Bacteroides sp.</i> | 15 | 20,1 |
| 4 | <i>Fusobacterium nucleatum</i> | 2 | 2,7 |
| 5 | <i>Fusobacterium sp.</i> | 3 | 4,1 |
| 6 | <i>Veillonella parvula</i> | 2 | 2,7 |
| 7 | <i>Peptococcus asaccharolyticus</i> | 4 | 5,4 |
| 8 | <i>Peptococcus prevotii</i> | 9 | 12,1 |
| 9 | <i>Peptococcus sp.</i> | 5 | 6,8 |
| 12 | <i>Eubacterium sp.</i> | 1 | 1,4 |
| 13 | <i>Propionibacterium sp.</i> | 3 | 4,1 |
| 14 | <i>Streptococcus anaerobius</i> | 6 | 8,1 |
| 15 | <i>Streptococcus microaerophilis</i> | 5 | 6,8 |
| | Всего | 74 | 100 |

включал практически одинаковое число выделенных штаммов аэробных и анаэробных микроорганизмов. Однако идентифицированные анаэробы составили 9 таксонов, в то время как аэробы удалось распределить только по 5 таксонам (табл. 2, 3).

У 25 из 57 беременных установлено присутствие неспорообразующих анаэробов. Неклостридиальные анаэробы включали превотеллы, бактероиды, фузобактерии, пептококки и вейлонеллы. Ведущим видом явилась *Prevotella melaninogenica* (27,5% всех штаммов). Последующие

позиции занимали бактероиды и пептококки. Остальные виды были представлены единичными штаммами.

Аэробные бактерии включали энтеробактерии, стафилококки, энтерококки (стрептококки) и недифференцированные грамотрицательные палочки. Более половины штаммов аэробов принадлежали к энтерококкам, кишечной палочке и стрептококкам. Следующую позицию занимали недифференцированные грамотрицательные палочки, протей и клебсиеллы. Единичными культурами были представ-

лены стафилококки и коринебактерии (табл. 3).

У 57 женщин с лабораторно подтвержденным диагнозом бактериального амнионита проведено гисто-морфологическое исследование тканей последа.

Гистологические признаки воспаления, возникающие при поражении тканей последа различными условно-патогенными микробами оказались весьма сходными. Этим было обусловлено суммарное описание выявленных изменений. Патоморфологическая картина хориоамнионита характеризовалась преимущественно диффузной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами ткани плаценты и плодных оболочек (рис. 1, 2), а в некоторых случаях участками некрозов и микроабсцессов (рис. 3, 4). Чаще всего воспалительные инфильтраты локализовались в хориальной пластинке, базальной пластинке, амнионе, периваскулярном отделе стромы крупных ворсин и интервезульном пространстве. Наряду с воспалительными изменениями в 36,3% наблюдений отмечены инволютивно-дистрофические и дисциркуляторные нарушения.

Для выявления патологической микрофлоры при воспалительных процессах в плаценте и плодных оболочках нами изучены тканевые срезы, окрашенные по Braun и Horps (1978). Гистобактериоскопически этиологи-

Рис. 2. Гнойный мембранит с вовлечением в воспалительный процесс амниона. Окраска гематоксилином и эозином. х 350.

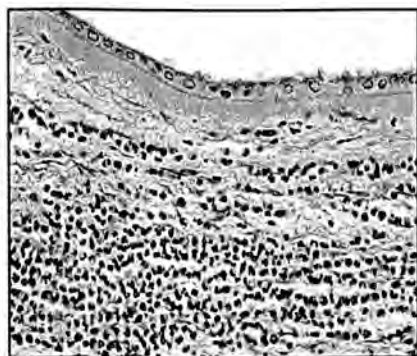


Рис. 3. Эксудативный плацентарный хориоамнионит. Выраженный лейкоцитарно-фибринозный эксудат в субхориальном межворсинчатом пространстве. Окраска гематоксилином и эозином. х 350.



Рис. 4. Прогрессирующий лейкоцитарный хориоамнионит с вовлечением в воспалительный процесс крупных сосудов пуповины. Окраска гематоксилином и эозином. х 350.

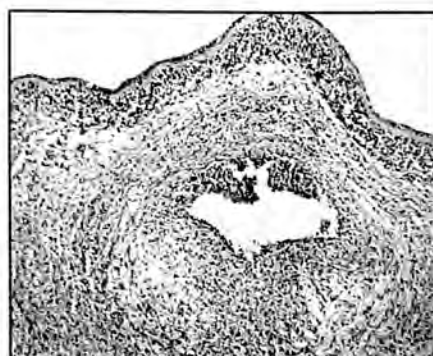


Таблица 3

| Аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора амниотической жидкости | | | |
|---|--|---------------|-------|
| № п/п | Вид бактерий | Число штаммов | |
| | | Абс. | % |
| 1 | <i>Escherichia coli</i> | 13 | 19,1 |
| 2 | <i>Enterococcus sp.</i> | 16 | 23,5 |
| 3 | <i>Klebsiella sp.</i> | 5 | 7,4 |
| 4 | <i>Proteus sp.</i> | 6 | 8,8 |
| 5 | <i>Corinebacterium sp.</i> | 2 | 2,9 |
| 6 | <i>Candida albicans</i> | 6 | 8,8 |
| 8 | <i>Streptococcus sp.</i> | 10 | 14,8 |
| 9 | <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 | 2,9 |
| 10 | <i>Staphylococcus sp.</i> | 1 | 1,5 |
| 11 | Недифференцированные грамотрицательные палочки | 7 | 10,3 |
| | Всего | 68 | 100,0 |

ческий диагноз подтвержден у 45 (52,32%) женщин. При сопоставлении результатов гистобактериоскопии с данными микроскопии и бактериологических посевов, выделенные микроорганизмы имели одинаковые тинкториальные характеристики (рис. 5, 6).

Клинические проявления внутриутробной инфекции были отмечены у 19 новорожденных, при этом у 18 из 22, где имелись воспалительные изменения в плаценте, и у одного из 21, где воспалительных изменений не обнаружено. Однако у трех новорожденных при наличии морфологических

признаков воспалительной реакции в последах отсутствовали клинические проявления инфекции. Это подтверждает значение неинфекционных факторов в происхождении лейкоцитарной инфильтрации в тканях последа при осложненном течении родового акта.

Обсуждение полученных результатов

Данное исследование показывает, что восходящая инфекция генитального тракта играет значительную роль в этиологии невынашивания беременности. Это подтверждается высокой концентрацией условно-патогенных микроорганизмов в половых путях женщин с нарушением микрофлоры, среди которых ведущее значение имеют неспорообразующие

Рис. 6. Микроскопия чистой культуры *Fusobacterium nucleatum*, выделенной из амниотической жидкости больной. Окраска по Копелову. Ув. 945.

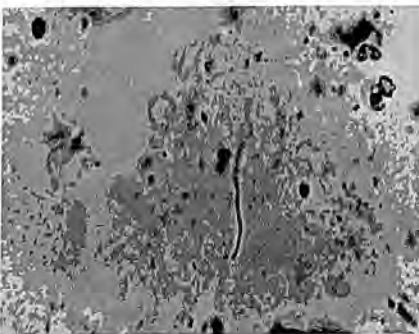
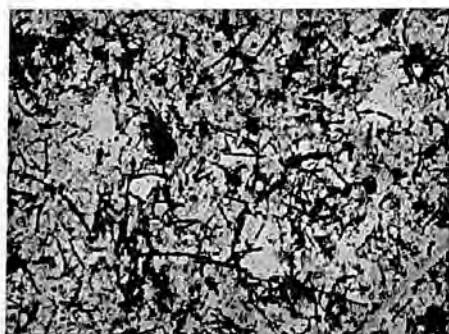


Рис. 5. Ткань плаценты родильницы Ж... В некротизированной ткани плаценты видна длинная крупная изогнутая грамотрицательная палочка (фузобактерия), а также единичные грамотрицательные средние колиформные палочки с венчиком капсулы и грамположительные кокки. Окраска по Граму в модификации Брауна и Хоппса x1000.



щие анаэробы (бактероиды, анаэробные кокки и др.). Формированию дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища способствуют такие факторы риска, как сахарный диабет; преобладание в анамнезе заболеваний инфекционно-воспалительного характера, в первую очередь, с локализацией воспалительного очага в генитальном тракте.

В условиях дисбиоза создаются благоприятные условия для инфицирования амниотической жидкости и развития бактериального амнионита. При этом установлено, что бактериальная микрофлора амниотической жидкости практически в равной степени была представлена преимущественно бактероидами, кишечной палочкой и энтерококками.

Следует отметить, что этиологические особенности заболевания касались не столько видового состава микрофлоры и характера доминирующих представителей, сколько соотношения аэробного и анаэробного компонентов микрофлоры амниотической жидкости. Так, у больных с аэробно-анаэробным вариантом бактериального амнионита, течение заболевания характеризовалось острым началом и выраженными клиническими признаками активности воспалительного процесса.

С нашей точки зрения это обстоятельство, с одной стороны, обусловлено различной биологической активностью возбудителей амнионитов, а с другой — патогенетическими особенностями заболевания (участие в воспалительном процессе амниотической жидкости — бессосудистой и ареактивной среды).

Верификацию причинного воздействия условно-патогенной микрофлоры мы попытались подтвердить патоморфологически. Как следует из приведенных данных, чаще всего (в 93,84% случаев) воспалительные изменения имели локализацию во внеплацентарных плодных оболочках, что подтверждает мнение многих исследова-

телей о ведущей роли восходящего пути в реализации внутриутробного инфицирования.

Сопоставление этиологических и морфологических характеристик бактериального амнионита с данными клинического наблюдения позволило выявить существенное влияние воспалительных изменений в тканях последа на исход беременности и родов для новорожденного.

Сопоставление полученных результатов микробиологического и гистологического исследования позволяет считать, что при восходящем инфицировании микроорганизмы, проникая в амниотическую жидкость, параллельно распространяются между оболочками по хорио-амниальному пространству достигая базальной пластинки. Здесь возбудитель встречает ответную реакцию в виде лейкоцитарной инфильтрации. В то же время, в амниотической жидкости (бессосудистой и ареактивной среде) происходит формирование очага инфекции. Можно предположить, что морфологические признаки воспалительной реакции появляются вторично, после накопления возбудителя в околоплодных водах, когда достаточная доза

бактериальных токсинов и метаболитов проникают в ткани последа и индуцируют соответствующий патофизиологический механизм. По-видимому, в ряде случаев воспалительные изменения еще не успевают развиться, в то время как инфицирование амниотической жидкости уже произошло. Данное положение находит подтверждение в ряде исследований последних лет (Анكيرская А. С., 1989; Romero R., 1989). Анализ таких работ показывает четкую связь микробной колонизации родовых путей с развитием воспалительных изменений в тканях последа.

Таким образом, проведенное нами клинко-лабораторное исследование свидетельствует о важной роли условно-патогенной микрофлоры в развитии невынашивания беременности у женщин с нарушением микробиоценоза влагалища. Учитывая высокую частоту невынашивания беременности, инфицирования амниотической жидкости и развития хориоамнионита, связанных с нарушением микрофлоры влагалища целесообразно проведение динамического мониторинга во время беременности.

Литература

1. Акопян Т. Э. Бактериальный вагиноз и беременность//Акушерство и гинекология. — 1996. — № 6. — С. 3-5.
2. Анكيرская А. С. Бактериальный вагиноз//Акушерство и гинекология. — 1995. — № 6. — С. 13-16.
3. Анكيرская А. С. Достижения и задачи клинической микробиологии в акушерстве и неонатологии//Клинич. лаб. диагностика. — 1996. — № 1. — С. 23-26.
4. Башмакова М. А., Кошелева Н. Г., Калашникова Е. П. Инфекция и бактериальная колонизация урогениталий у беременных, влияние на течение беременности, плод и новорожденного ребенка//Акушерство и гинекология. — 1995. — № 1. — С. 15-18.
5. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз: клиника, диагностика, лечение: Дис... д-ра мед. наук. — СПб., 1995. — 297 с.
6. Gibbs R. S. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis//Am. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 169, N 2 — Pt 2. — P. 460-462.
7. Gibbs R. S., Sweet R. S. Infection diseases of the female genital tract/3rd ed. — 1995. — 792 p.