

СТРУКТУРА ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Долгушина В.Ф.¹, Шишкова Ю.С.¹, Графова Е.Д.¹, Завьялова С.А.²

¹ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, Челябинск, e-mail: dolgushinavf@yandex.ru;

²МБУЗ «ГКП № 5», Челябинск, e-mail: zmih2@mail.ru

Изучена структура инфекционной патологии влагалища и шейки матки, а также сопутствующие изменения резидентной флоры у женщин на ранних сроках беременности. Материалы и методы. В одномоментное исследование вошли 200 беременных женщин, обратившихся в женскую консультацию на сроке до 12 недель. Всем пациенткам проводили клиническое обследование, гинекологические исследования с визуальным осмотром шейки матки в зеркалах, рН-метрия отделяемого влагалища, микроскопическое, культуральное и молекулярно-генетическое исследования. Результаты. У обследованных женщин нормоценоз выявлен в 17,5% случаев. Дисбиоз влагалища диагностирован у 32,7% беременных, бактериальный вагиноз у 14%, вагинит у 3,6%, цервицит у 49,7% женщин. При генитальной инфекции количество резидентной флоры снижалось и определялись различные представители условно-патогенной микрофлоры. При воспалительных процессах лактобактерии в титре Ig 6 (5...6) КОЕ/мл наблюдались в 84,2% случаев, при дисбиозе влагалища лактобактерии культивировались в 87,1% случаев, титр составил Ig 5 (4,5...6) КОЕ/мл. При развитии бактериального вагиноза лактобактерии высевались у 72,2% пациенток в титре Ig 4 (3,5...5) КОЕ/мл. Только в 3,6% случаях воспалительные процессы были ассоциированы с *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis*, в остальных случаях цервициты и цервиковагиниты были неспецифической этиологии. Выводы: у 82,5% беременных женщин в I триместре отмечается изменение микрофлоры генитального тракта, при этом у 53% наблюдаются воспалительные процессы в виде цервицита и вагинита, а у 47% - дисбиотические изменения без воспалительной реакции. Полученные данные о высокой частоте инфекционных процессов влагалища и шейки матки среди женщин при их первом обращении в женскую консультацию по поводу беременности диктуют необходимость тщательного обследования, определения нозологии и проведения адекватной и своевременной санации с учетом изменения микрофлоры на ранних сроках для предотвращения неблагоприятных гестационных и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: генитальная инфекция, I триместр беременности, бактериальный вагиноз, вагинит, дисбиоз влагалища, цервиковагинит, цервицит.

THE VAGINA AND UTERAL CERVIX INFECTIOUS PATHOLOGY STRUCTURE IN WOMEN IN I TRIMESTER OF PREGNANCY

Dolgushina V.F.¹, Shishkova Y.S.¹, Grafova E.D.¹, Zavyalova S.A.²

¹South Ural State Medical University Ministry of health of Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: dolgushinavf@yandex.ru;

²State Clinical Polyclinics №5, Chelyabinsk, e-mail: zmih2@mail.ru

The vagina and uteral cervix infectious pathology structures as well as associated changes of woman resident microflora in early pregnancy were studied. Materials and methods. Cross-sectional study included 200 women being under the care at the female consultation up to 12 weeks of pregnancy. All of them were conducted clinical, gynecological examination, vaginal discharge pH determination, microscopic, cultural and molecular-genetic researches. Results. The normocenosis was demined in 17.5% of cases among the surveyed women. Vaginal dysbiocenosis was diagnosed in 32.7% of pregnant women, bacterial vaginosis in 14%, vaginitis in 3.6%, cervicitis in 49.7% of women. The amount of resident microflora reduced and different kinds of conditionally-pathogenic microflora were determined among women with genital infection. Lactobacillus in titre Ig 6 (5...6) CFU/ml were observed in 84.2% cases with inflammation, in 87.1% cases in amount Ig 5 (4.5...6) CFU/ml in vaginal dysbiocenosis. With the development of bacterial vaginosis lactobacillus were get among 72.2% of patients in titre Ig 4 (3.5...5) CFU/ml. Only 3.6% cases of inflammation were associated with *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis*, in other cases the cervicitis and vaginitis were of nonspecific etiology. Summary. 82.5% of pregnant women of the first trimester had genital tract microflora changes, herewith 53% had inflammation such as cervicitis and vaginitis and 47% -dysbiotic changes. Acquired data about the vagina and uteral cervix infectious pathology high incidence at the first appearance in pregnancy dictate the necessity of the thorough examination to determine its etiology. Adequate and timely therapy with taking into account the changes of microflora started in the early pregnancy may prevent adverse gestational and perinatal complications.

Keywords: genital infection, I trimester of pregnancy, bacterial vaginosis, vaginitis, vaginal dysbiocenosis, cervicovaginitis, cervicitis.

В настоящее время имеются убедительные сведения о том, что одна из ведущих причин осложненного течения беременности, неблагоприятных перинатальных исходов являются инфекционные воспалительные процессы влагалища и шейки матки. Нередко такие серьезные осложнения, как преждевременные роды, преэклампсия, плацентарная недостаточность, обусловлены цервиковагинальной инфекцией, которая может быть триггером или усугублять эти состояния [1-5]. Данные о частоте встречаемости генитальной инфекции во время беременности разноречивы [6-8]. Возможно, вариабельность связана с использованием авторами различной терминологии для оценки дисбиотических и воспалительных процессов нижнего отдела репродуктивного тракта. Большинство исследований посвящено изучению изменений микробиоценоза влагалища, отражают в основном частоту бактериального вагиноза, вагинитов различной этиологии или инфекций, передающихся половым путем. При этом практически отсутствуют данные о воспалительных процессах шейки матки. Однако для адекватного лечения цервиковагинальных инфекций на разных сроках беременности необходима точная диагностика формы инфекционного процесса и его этиологии. Таким образом, проблема инфекций нижних отделов гениталий часто раскрывается не полностью, приводя к затруднениям в ее диагностике и своевременной терапии. Что может привести к рецидиву инфекционного процесса или дальнейшему прогрессированию.

Целью настоящего исследования было изучить структуру различных форм инфекционной патологии влагалища и шейки матки на ранних сроках беременности, а также оценить сопутствующие изменения микрофлоры генитального тракта.

Материал и методы исследования. Проведено исследование женщин со спонтанной одноплодной беременностью, обратившихся в женские консультации МБУЗ «ГКБ № 8» и МБУЗ «ГКП № 5» на сроке до 12 недель для взятия на учет по беременности. Все женщины дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали женщин с многоплодной беременностью, индуцированной беременностью, ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, туберкулезом, психическими заболеваниями, хроническим алкоголизмом, наркоманией.

Было обследовано 200 пациенток. Помимо исследований, регламентированных Приказом 572н Минздрава РФ от 01.11.2012 (клиническое обследование, гинекологические исследование, микроскопическое исследование, увеличение x2000), всем беременным женщинам также проводили рН-метрию (индикаторные полоски Биосенсор АН) отделяемого влагалища, молекулярно-генетическое (ПЦР на определение *Mycoplasma genitalium*,

Chlamydia trachomatis) и культуральное исследование для количественной и качественной оценки микрофлоры и верификации генитальной инфекции.

Статистическая обработка проводилась с помощью статистического пакета SPSS 12.1. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы, 25 и 75 квартилей. Оценка различий между группами обследуемых проводилась при помощи непараметрических критериев Манна–Уитни и χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение. Развитие инфекционного процесса в слизистых влагалища и шейки матки происходит в определенной последовательности [9]. Условием для его возникновения является снижение местной противомикробной защиты, основным фактором которой является нормальная влагалищная микрофлора. Инфекционный процесс на слизистых оболочках начинается с адгезии патогенных, а на современном этапе чаще условно-патогенных микроорганизмов к клеткам эпителия. После чего происходит патологическая колонизация слизистых микрофлорой. Данный этап инфекционного процесса представляет собой дисбиотическое состояние влагалища. Если колонизация произошла преимущественно анаэробными микроорганизмами, то речь идет о бактериальном вагинозе, имеющем свое характерное «клинико-лабораторное лицо». Случаи патологической колонизации преимущественно аэробными патогенными или условно-патогенными микроорганизмами рассматриваются как дисбиоз влагалища. Если микробы преодолевают защитные барьеры слизистых, проникая в клетки эпителия или подлежащую ткань, то развивается воспалительный процесс. При инвазии микроорганизмов возникает местная иммунновоспалительная реакция, что клинически выражается вагинитом или цервицитом. Инфекционный процесс может остановиться на любом этапе развития при состоятельности механизмов антимикробной активности. Таким образом, к дисбиотическим формам относится дисбиоз влагалища и бактериальный вагиноз, а к воспалительным формам инфекционной патологии влагалища и шейки матки - вагинит и цервицит.

С позиции последовательности развития инфекционного процесса на слизистых оболочках оптимальной терминологией для характеристики микробиоценоза нижнего отдела репродуктивного тракта следует считать нормоценоз, дисбиоз влагалища, бактериальный вагиноз, вагинит, цервицит.

Нормоценоз, который устанавливается при исключении клинико-лабораторных признаков генитальной инфекции (отсутствие жалоб, объективных изменений слизистых влагалища и шейки матки при осмотре, при микроскопии единичные лейкоциты, неизмененные клетки эпителия, преобладание лактобактерий, отсутствие условно-патогенной микрофлоры в диагностически значимых титрах), среди обследованных нами женщин был выявлен в 17,5% случаев.

Бактериальный вагиноз диагностировался на основании наличия как минимум трех из четырех критериев Амселя: беловато-серые, густые гомогенные вагинальные выделения, pH >4,5, положительный аминный тест и наличие при микроскопии «ключевых» клеток. Дисбиоз влагалища верифицировался при отсутствии клинических проявлений инфекционного процесса, но обнаружении при бактериологическом исследовании условно-патогенной флоры в титрах более 10^4 КОЕ /мл и снижении титра лактофлоры. Вагинит и цервицит выявлялись при наличии патологических выделений из половых путей, воспалительных изменений при осмотре слизистых влагалища и шейки матки, лейкоцитарной реакции при микроскопии и патологической обсемененности влагалища и шейки матки при бактериологическом исследовании.

В зависимости от диагностированной патологии нами были сформированы 4 группы. 1-я группа - пациентки с бактериальным вагинозом (n=23), 2-я группа - беременные с дисбиозом влагалища (n=54). Все женщины с воспалительными процессами нижних отделов половых путей (вагинит, цервицит и их сочетания) составили 3-ю группу (n=88), в 4-ю группу вошли 35 беременных без генитальной инфекции в I триместре беременности.

У обследованных женщин в I триместре беременности практически с одинаковой частотой встречались воспалительные процессы (53%) и дисбиотические состояния (46,7%). Наиболее частой инфекционной патологией среди обследованных женщин был цервицит (49,7%) (рисунок).

Нами были изучены литературные данные посвященные частоте встречаемости инфекционных процессов влагалища и шейки матки во время беременности. Частота нормоценоза среди беременных колеблется от 17,3% до 44,6%. Некоторые авторы также получили невысокий процент сохранности микрофлоры у беременных женщин [6; 7]. При этом структура инфекционной патологии была различной. Так, в исследованиях биоценоза влагалища у беременных женщин в I триместре Ю.М. Черезовой нормоценоз был выявлен у 21,4% женщин, у 16% промежуточный тип мазка, в 9,2% случаев бактериальный вагиноз, у 35,1% беременных - кольпиты (кандидозные и аэробные) [6]. По данным А.П. Никонова и соавторов, нормобиоценоз определялся у 17,3% обследованных женщин на сроке 24-40 недель беременности, у 60,1% выявлено бессимптомное бактериальное носительство, а воспалительные процессы у 22,6% женщин [7]. При обследовании беременных из группы высокого риска при их первичном обращении Т.Э. Карапетян установила наличие инфекционных процессов гениталий у 55,5% женщин, причем у каждой четвертой женщины встречался бактериальный вагиноз (24,7%) или вагиниты (24,4%), а сочетание бактериального вагиноза и кандидозного кольпита отмечено у 6,4% беременных [8]. Таким образом, в связи с отсутствием единого учета разных клинических форм инфекционной

патологии влагалища и шейки матки, полученные нами данные о частоте вагинальных инфекций отличаются, но в целом не противоречат литературным, за исключением данных о поражении шейки матки.



Структура инфекционной патологии влагалища и шейки матки у женщин в I триместре беременности

По результатам обследования беременных женщин с различными формами дисбиотических и воспалительных состояний нами были выявлены характерные для них особенности в соответствии с этапами развития инфекционного процесса.

При определении pH влагалищного содержимого у пациенток без признаков генитальной инфекции данный показатель составил 4,5 (4...4,5). При инфекционных процессах этот показатель достоверно сменяется в щелочную среду ($p \leq 0,0001$). Так, при дисбиоценозе зафиксированы значения 4,5 (4,5...5), при цервикувагинитах 5 (5,0...5,0), при бактериальном вагинозе 5 (5,0...5,0).

При микроскопическом исследовании отделяемого влагалища и цервикального канала лейкоцитарная реакция отмечалась только при воспалительных процессах. В отделяемом из влагалища определяли 22,5 (15...35) лейкоцитов в поле зрения при вагинитах, а при цервицитах и цервикувагинитах в отделяемом из цервикального канала 35 (25...55) лейкоцитов в поле зрения (табл. 1). При анализе микрофлоры во всех группах отмечено преобладание коккобациллярной флоры над лактофлорой, при этом изменение микрофлоры

чаще выявлялось в 1-й группе (82,6%), по сравнению с пациентками 3-й группы (24,4%) и 2-й группы (18,5%) ($p \leq 0,0001$).

Таблица 1

Результаты рН-метрии и микроскопического исследования отделяемого влагалища и цервикального канала (x2000)

Показатель	1-я группа, n=23	2-я группа, n=54	3-я группа, n=88	4-я группа, n=35
рН	5 (5,0...5,0)	4,5 (4,5...5)	5 (5,0...5,0)	4,5(4...4,5)
р		p1-2≤0,0001	p2-3=0,002	p1,2,3-4≤0,0001
Количество лейкоцитов в поле зрения (влагалище)	5 (2...7)	6 (3...10)	22,5 (15...35)	8 (5...12)
р			p1,2-3≤0,001	p3-4≤0,001
Количество лейкоцитов в поле зрения (цервикс)	7 (5...12)	8 (5...10)	35 (25...55)	10 (5...11)
р		p2-3≤0,001	p1-3≤0,001	p3-4≤0,001

По результатам культурального исследования нами были выявлены изменения резидентной флоры и состава условно-патогенной флоры. В 6,8% случаев при цервиковагинитах и в 21,7% случаев при бактериальном вагинозе рост микроорганизмов на питательной среде отсутствовал. При нормоценозе в цервикальном канале выделялись только лактобактерии в титре $lg 6 (6...6)$ КОЕ/мл.

При наличии инфекционного процесса шейки матки и влагалища отмечено достоверное снижение количества резидентной флоры ($p \leq 0,0001$). Так, в 3-й группе лактофлора наблюдалась у 84,1% пациенток в титре $lg 6 (5...6)$ КОЕ/мл, во 2-й группе лактобактерии культивировались в 87% случаев, титр составил $lg 5 (4,5...6)$ КОЕ/мл. Наиболее выраженные изменения зафиксированы при развитии бактериального вагиноза, где лактобактерии высевались у 72,2% пациенток в титре $lg 4 (3,5...5)$ КОЕ/мл (табл. 2). Полученные данные соответствуют этапам развития инфекционного процесса и не противоречат литературным источникам [8-10].

Таблица 2

Частота выделения и количество лактобактерий у женщин в I триместре беременности (культуральное исследование)

Показатель	1-я группа, n=23	2-я группа, n=54	3-я группа, n=88	4-я группа, n=35
Отсутствие роста на питательной среде	5 21,7%	0	6 6,8%	0
Отсутствие роста <i>Lactobacillus</i> spp.	5 27,8%	7 13%	13 15,9%	0
<i>Lactobacillus</i> spp. $<10^5$ КОЕ/мл	12 92,3%	28 59,6%	33 47,8%	0
р	p1-2=0,002	p2-3=0,139	p1-3=0,002	

Lactobacillus spp. >10 ⁶ КОЕ/мл	1 7,7%	19 40,4%	36 52,2%	35 100%
Количество Lactobacillus spp., КОЕ/мл	4,0 (4,0...5,0)	5,0 (4,0...6,0)	6,0 (5,0...6,0)	6,0 (6,0...6,0)
p		p1-2=0,011	p1-3=0,0011	p1,2,3-4≤0,0001

У пациенток с генитальной инфекцией определялась колонизация слизистых оболочек условно-патогенными микроорганизмами в диагностически значимых титрах (10⁴ КОЕ/мл и более), спектр которых представлен в таблице 3. При этом ассоциации 2 и более микроорганизмов отмечены в 29,6% - в 1-й группе, 27,8% случаев во 2-й группе и 18,3% - у 3-й группы.

Таблица 3

Частота выделения условно-патогенной микрофлоры у женщин в I триместре беременности при бактериологическом исследовании (10⁴ КОЕ/мл и более)

	1-я группа, n=18	2-я группа, n=54	3-я группа, n=82
Показатель	Частота выделения (%)	Частота выделения (%)	Частота выделения (%)
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	0	1,8	3,7
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,5	3,7	1,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,5	11,1	8,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,5	9,3	2,4
<i>Escherichia coli</i>	11,1	1,8	6,1
<i>Corynebacterium spp.</i>	11,1	16,7	4,9
p			p2-3=0,015
<i>Proteus vulgaris</i>	0	1,8	0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	77,8	44,4	23,2
p	p1-3=0,0001	p2-3=0,003	
<i>Ureaplasma spp.</i>	5,5	11,1	7,3
<i>Candida spp.</i>	5,5	27,8	24,4
p		p1-2=0,03	p1-3=0,045

При проведении полимеразно-цепной реакции микроорганизмы, вызывающие инфекции, передающиеся половым путем, были выявлены только у женщин 3-й группы: *Chlamydia trachomatis* в 2 случаях и *Mycoplasma genitalium* в 1 случае. Таким образом, у большинства пациенток воспалительный процесс имел неспецифическую этиологию.

Заключение. У большинства женщин (82,5%) в I триместре беременности были отмечены инфекционные процессы нижнего отдела репродуктивного тракта, причем воспалительные процессы (53%) встречались одинаково часто, как и дисбиотические состояния (47%). У обследованных женщин чаще всего устанавливался диагноз цервицит (49,7%).

По результатам культурального исследования при развитии инфекционного процесса

шейки матки и влагалища отмечено достоверное снижение количества резидентной флоры, при этом наиболее выраженные изменения зафиксированы при развитии бактериального вагиноза. Также у пациенток с генитальной инфекцией расширялся спектр и повышался титр условно-патогенных микроорганизмов в генитальном тракте. Отмечено, что *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis* вызывают воспалительные процессы у беременных женщин в I триместре лишь в 3,4% случаев, тогда как ведущую этиологическую роль в развитии инфекционных процессов нижнего отдела генитального тракта играют представители условно-патогенной микрофлоры.

Полученные данные о высокой частоте инфекционных процессов влагалища и шейки матки среди женщин при их первом обращении в женскую консультацию во время беременности диктуют необходимость тщательного обследования, определения нозологии и проведения адекватной и своевременной санации на ранних сроках для предотвращения неблагоприятных гестационных и перинатальных осложнений.

Список литературы

1. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy / Donders G. et al // BJOG. – 2009. - № 116. – P. 1315-1324.
2. Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. - 2007. - Vol. 21. - № 3. - P. 375-390.
3. Menard J.P., Bretelle F. Bacterial vaginosis and preterm delivery // Gynecol. Obstet. Fertil. - 2012. - Vol. 40. - № 1. - P. 48-54.
4. Seliga-Siwecka J., Kornacka M. Bacterial vaginosis, intrauterine infection, neonatal outcome - a review of current knowledge // Archives of Perinatal Medicine. - 2011. - Vol. 17. - P. 69-71.
5. Скрябина В.В. Особенности клинических проявлений инфекционно-воспалительного процесса у женщин с не осложненным и осложненным течением беременности // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 8-12.
6. Черезова Ю.М. Нарушение биоценоза влагалища у беременных женщин // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 2. - С. 156-158.
7. Генитальные микоплазмы в структуре оппортунистических инфекций влагалища и шейки матки у беременных / А.П. Никонов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 5-9.

8. Карапетян Т.Э. Аэробные вагиниты и беременность / Т.Э. Карапетян, В.В. Муравьева, А.С. Анкирская // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 4. - С. 25-28.
9. Долгушина В.Ф. Инфекционная патология влагалища / В.Ф. Долгушина, И.И. Долгушин // Генитальные инфекции и патология шейки матки. – Челябинск, 2004. – С. 144-151.
10. Шишкова Ю.С. Биопленкообразование у лактобактерий, выделенных из репродуктивного тракта женщин в I триместре беременности / Ю.С. Шишкова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. - 2016. - Т. 9, вып. 5. - С. 53-56.