


Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец

ВОСХОДЯЩЕЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЫ

 Москва
«МЕДпресс-информ»
МЕДпресс 2006

УДК 618.14-002-02:618.7
ББК 55.1
Г55

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы:

Глуховец Б.И. — д.м.н., заведующий ЦПАО Ленинградского областного детского патологоанатомического бюро.

Глуховец Н.Г. — д.м.н., начальник Ленинградского областного детского патологоанатомического бюро.

Рецензенты:

Гриненко А.Я. — д.м.н., академик РАМН, профессор.

Милованов А.П. — д.м.н., член-корр. РАЕН, профессор.

Глуховец Б.И.

Г55 Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец — М. : МЕДпресс-информ, 2006. — 240 с.
ISBN 5-98322-141-8

В монографии представлены методика и результаты диагностики восходящего инфицирования фето-плацентарной системы в ходе беременности и в родах по материалам 12-летней научно-практической деятельности Ленинградского областного детского патологоанатомического бюро. С учетом данных современной литературы изложена патогенетическая связь нарушений вагинального биоценоза с послеродовым эндометритом, внутриутробной пневмонией и неонатальным сепсисом. Сформулирована концепция целенаправленного прогнозирования восходящей инфекционной патологии родильниц и новорожденных.

Для врачей-патологоанатомов, акушеров-гинекологов, неонатологов, организаторов здравоохранения.

УДК 618.14-002-02:618.7
ББК 55.1

ISBN 5-98322-141-8

© Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2006
© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2006

ПОСВЯЩАЕТСЯ
ДЕТСКОЙ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
С НАДЕЖДой НА ЕЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список основных аббревиатур.....	8
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	9
ВВЕДЕНИЕ.....	11
Глава 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ВАГИНАЛЬНО-ЦЕРВИКАЛЬНОГО БИОЦЕНОЗА.....	13
1.1. Состояние вагинального биоценоза у женщин репродуктивного возраста.....	13
1.2. Методологические основы цитологической диагностики нарушений вагинально-цервикального биоценоза.....	17
1.3. Цитологические признаки урогенитальных инфекций.....	18
1.4. Результаты скрининговой цитологической диагностики УГИ у беременных женщин.....	29
Глава 2. ИЗМЕНЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ В ХОДЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ.....	33
2.1. Бактериостатические свойства шейки матки.....	33
2.2. Истмико-цервикальная недостаточность.....	34
2.3. Патоморфология шейки матки у родильниц.....	36
Глава 3. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОСХОДЯЩЕГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПОСЛЕДА В ХОДЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ.....	43
3.1. Механизм восходящего инфицирования и воспалительные реакции последа.....	43
3.2. Патоморфологические особенности восходящего инфицирования при ранних самопроизвольных выкидышах.....	49
3.2.1. Изменения децидуальной оболочки.....	49
3.2.2. Воспалительные изменения ворсинчатого хориона.....	58
3.2.3. Значение восходящего бактериального инфицирования в этиологии ранних самопроизвольных выкидышей.....	60
3.3. Патоморфологические особенности восходящего инфицирования при поздних самопроизвольных выкидышах.....	62
3.3.1. Изменения плодных оболочек.....	62
3.3.2. Изменения плаценты.....	68
3.3.3. Изменения пуповины.....	72

3.3.4. Значение восходящего бактериального инфицирования в структуре поздних самопроизвольных выкидышей.....	72
3.4. Патоморфологические особенности восходящего инфицирования в третьем триместре беременности.....	74
3.4.1. Особенности экссудативного воспаления в последе при рождении мертвого ребенка.....	75
3.4.2. Значение восходящего бактериального инфицирования в наблюдениях антенатальной смертности.....	83
3.4.3. Значение восходящего бактериального инфицирования в наблюдениях неонатальной смертности при экстремально низкой массе тела новорожденных (500–999 г).....	85
3.4.4. Значение восходящего бактериального инфицирования в наблюдениях неонатальной смертности при сроке беременности 28–42 недели.....	87
3.4.5. Особенности экссудативного воспаления в последе при рождении живого плода.....	88
3.4.6. Частота восходящего бактериального инфицирования последов у живых новорожденных.....	93
Глава 4. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОСХОДЯЩЕГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ.....	95
4.1. Реакции плода на восходящее инфицирование околоплодной среды.....	95
4.2. Патоморфологические особенности врожденной пневмонии.....	98
4.2.1. Результаты микробиологических исследований.....	98
4.2.2. Морфогенез врожденной пневмонии.....	101
4.3. Патогенетические варианты врожденной пневмонии.....	109
4.3.1. Особенности врожденной пневмонии при различных сроках беременности.....	109
4.3.2. Особенности врожденной пневмонии при различных стадиях воспалительного процесса в последе.....	112
4.3.3. Особенности врожденной пневмонии при хронической фето-плацентарной недостаточности.....	113
4.3.4. Значение восходящего бактериального инфицирования легких в патогенезе СДР.....	114
4.4. Лейкоцитарная реакция пуповинной крови.....	117
4.5. Содержание воспалительных цитокинов в остаточной пуповинной крови.....	121
4.6. Значение воспалительных цитокинов в патогенезе и диагностике восходящего инфицирования фето-плацентарной системы.....	126

Глава 5. МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЛОДА И ПОСЛЕДА ПРИ ВОСХОДЯЩЕМ БАКТЕРИАЛЬНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ ОКОЛОПЛОДНОЙ СРЕДЫ.....	129
5.1. Патогенетические основы восходящего инфицирования фето-плацентарной системы.....	129
5.2. Сочетанные воспалительные реакции плода и последа.....	134
5.3. Интегральная схема системного воспалительного ответа плода.....	140
Глава 6. ВРОЖДЕННЫЙ (РАННИЙ) НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС.....	143
6.1. Общие сведения.....	143
6.2. Этиология.....	145
6.3. Дифференциальная диагностика раннего и позднего неонатального сепсиса.....	146
6.4. Системный воспалительный ответ новорожденных.....	148
6.5. Значение полиморфноядерных лейкоцитов.....	153
6.6. Синдром полиорганной недостаточности.....	157
6.7. Клиническая диагностика.....	159
6.8. Патологоанатомическая диагностика.....	164
6.8.1. Методологические основы.....	164
6.8.2. Диагностические критерии.....	166
6.8.3. Дифференциальная диагностика.....	171
6.8.4. Оформление патологоанатомического диагноза.....	172
Глава 7. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОСХОДЯЩЕГО И ГЕМАТОГЕННОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА И ПОСЛЕДА.....	176
7.1. Основные диагностические критерии.....	176
7.2. Дополнительные сведения.....	179
Глава 8. ПОСЛЕРОДОВЫЙ ЭНДОМЕТРИТ.....	188
8.1. Факторы риска.....	188
8.2. Патогенетические варианты.....	190
8.3. Патоморфологическая диагностика.....	191
Глава 9. РЕГИОНАЛЬНОЕ ДЕТСКОЕ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ БЮРО КАК ОПТИМАЛЬНАЯ ФОРМА ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ ДЕТСКИХ И РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ.....	195
9.1. Организационные предпосылки.....	196
9.2. Структурно-функциональные основы Ленинградского областного детского патологоанатомического бюро.....	197
9.3. Организация рационального исследования последов новорожденных.....	201

9.4. Консультативно-диагностический центр репродуктивной патологии.....	202
9.5. Новые формы контроля качества медицинского обслуживания в наблюдениях перинатальной и детской смертности.....	203
9.6. Информационно-аналитическая деятельность.....	210
Глава 10. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	212
10.1. Факторы риска акушерской и неонатальной патологии.....	212
10.2. Положение о комплексном исследовании последов.....	219
10.3. Положение о патологоанатомическом исследовании ранних самопроизвольных выкидышей (до 14 недель по сроку менопаузы).....	221
10.4. Положение о скрининговом цитологическом исследовании урогенитальных мазков у женщин репродуктивного возраста.....	223
Заключение.....	226
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	229

Список основных аббревиатур

- АКТГ** — аденокортикотропный гормон
БВ — бактериальный вагиноз
ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВКМП — врожденная кардиомиопатия
ВрПн — врожденная пневмония
ВуПн — внутриутробная пневмония
ВПП — врожденная пневмопатия
ВПр — врожденный порок развития
ВУИ — внутриутробные инфекции
ВЭП — врожденная энцефалопатия
ГКМП — гипоксическая кардиомиопатия
ГМ — гиалиновые мембраны
ГУЗ — государственное учреждение здравоохранения
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЗВУР — задержка внутриутробного развития
ЗППП — заболевания, передающиеся половым путем
IL — интерлейкин
Ig — иммуноглобулин
ИДС — иммунодефицитное состояние
ИФЛА — иммунофлюоресцентный анализ
ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность
КДЦ — консультативно-диагностический центр
ЛОДПАБ — Ленинградское областное детское патологоанатомическое бюро
МВПр — множественные врожденные пороки развития
Мф — макрофаг
ОМО — организационно-методический отдел
ОФПН — острая фето-плацентарная недостаточность
ПАО — патологоанатомическое отделение
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЯЛ — полиморфноядерные лейкоциты
РС — репродуктивная система
РНС — ранний неонатальный сепсис
СВО — системный воспалительный ответ
СВР — системная воспалительная реакция
СЛН — сердечно-легочная недостаточность
СДР — синдром дыхательных расстройств
СПН — синдром полиорганной недостаточности
СТГ — соматотропный гормон
TNF — тумор-некротизирующий фактор
TORCH — токсоплазма, краснуха, цитомегаловирус, герпес
УГИ — урогенитальная инфекция
УЗИ — ультразвуковое исследование
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
ХФПН — хроническая фето-плацентарная недостаточность
ЦМВ — цитомегаловирус
ЭФ — экссудативный фуникулит

ПРЕДИСЛОВИЕ

В монографии изложены сведения о том, каким образом бактериальный вагиноз или кольпит беременной женщины могут стать причиной многих тяжелых акушерских осложнений, включая преждевременные роды, слабость родовой деятельности, гипотоническое маточное кровотечение и послеродовый эндометриит.

Одновременно читатели узнают о том, что нарушения бактериально-цервикального биоценоза в определенных условиях вызывают тяжелые заболевания плодов и новорожденных, среди которых наибольшую опасность представляют внутриутробная пневмония, синдром дыхательных расстройств и ранний неонатальный сепсис.

В основе этих данных лежит разносторонний опыт научно-практической работы, нацеленный на создание системы оптимального патоморфологического обслуживания детских и родовспомогательных медицинских учреждений областного региона Российской Федерации. В связи с этим подробные объяснения причин, механизма и основных клинических последствий восходящего распространения условно патогенной урогенитальной инфекции дополнены схемой обоснованного прогнозирования и профилактики акушерских осложнений, неонатальной заболеваемости и перинатальной смертности.

Затронутая проблема является предметом многих самостоятельных исследований, осуществляемых акушерами-гинекологами, неонатологами и патоморфологами. Однако ни в одном из них нет единого представления об общих механизмах патогенеза восходящей бактериальной инфекции, нередко возникающей во время беременности и в родах. Ни в одной из известных нам научных статей и монографий, посвященных этой актуальной теме, нет развернутого обоснования клинической концепции, отражающей неразрывную связь недостатков диспансерного обслуживания беременных женщин в женских консультациях с трагическими для матери и новорожденного исходами родов.

Отмеченное обстоятельство определяет прикладное значение изложенной в монографии методики скрининговой цитологической диагностики урогенитальной инфекции, что в сочетании с массовыми исследованиями последов новорожденных обеспечивает повсеместную возможность для своевременной диагностики восходящего инфицирования фето-плацентарной системы на любых этапах развития патологического процесса. Данная программа разработана и успешно апробирована в ходе 12-летней практической деятельности Ленинградского областного детского патологоанатомического бюро, в связи с чем может быть рекомендована для широкого использования в других регионах Российской Федерации.

Достигнутые успехи в организации детской патологоанатомической службы Ленинградской области, как и монографическое обобщение результатов многолетней научно-практической работы, оказались возможными благодаря посто-

янному напряженному труду и творческой активности всего коллектива ЛОДПАБ – работников административно-хозяйственных подразделений, сотрудников организационно-методического отдела, специалистов консультативного центра и лабораторного отделения, заведующих районными ПАО, врачей-патологоанатомов и лаборантов. Всем им, соавторам, коллегам и единомышленникам, мы выражаем свою искреннюю благодарность с глубоким уважением к их самоотверженности и преданности нашему общему делу.

*Доктор мед. наук Глуховец Борис Ильич,
доктор мед. наук Глуховец Наталья Германовна*

ВВЕДЕНИЕ

Существенной особенностью детородной функции у женщин Российской Федерации, как и в большинстве государств Западной Европы, является сознательное ограничение числа родов путем предупреждения или прерывания беременности. В результате в стране возникла неблагоприятная демографическая ситуация, обусловленная выраженным снижением числа родов с соответствующими отрицательными показателями прироста населения, особенно выраженными на протяжении последних двух десятилетий [Бурдули Г.М., Фролова О.Г., 1997].

По данным решений коллегий Министерства здравоохранения РФ за 2002 г. [Фролова О.Г., Ильичева И.А., 2003], в последние годы отмечается значительное ухудшение качества репродуктивного здоровья женщин, что выражается в росте частоты осложнений беременности и родов. В настоящее время около 70% беременных женщин имеют различные патологические состояния: анемию, гестоз, болезни почек, сердечно-сосудистой системы и др. Частота нормальных родов не превышает 31%. У больных матерей, как правило, рождаются больные дети. Из 1000 детей, родившихся живыми, 580 рождаются больными. За последние 5 лет заболеваемость новорожденных детей увеличилась на 26,2% и составляет около 7% [Шарапова О.В., 2003].

Немаловажным фактором, снижающим репродуктивный потенциал населения, являются репродуктивные потери вследствие невынашивания беременности. По статистике каждая пятая беременность прерывается самопроизвольным выкидышем (ежегодно 170 тыс.) или преждевременными родами (ежегодно 63,5 тыс.) [Кулаков В.И. и др., 1998; Сидельникова В.М., 2000; Фролова О.И., Ильичева И.А., 2003]. В настоящее время невынашивание беременности рассматривается в качестве универсального интегрированного ответа женского организма на любое выраженное неблагополучие в состоянии системы «мать-плацента-плод», связанное с перенесенными инфекциями, эндокринной и генетической патологией, воздействием неблагоприятных факторов внешней среды. С учетом отмеченных факторов разработана концепция, согласно которой количественно измеряемые параметры репродуктивной системы (в том числе самопроизвольные выкидыши) могут служить оценочными критериями экологического неблагополучия региона и биологической опасности окружающей среды.

В связи с этим публикуются обоснованные данные о повсеместно выраженной предрасположенности недоношенных и маловесных новорожденных к неонатальной заболеваемости и смертности [Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., 2004].

Современное состояние детородной функции женщин в Российской Федерации характеризуется многими негативными явлениями в виде первичного и вторичного бесплодия, существенным увеличением числа тяжелых ОПГ-гестозов, патологическим течением родов и послеродового периода. На этом фоне возникла парадоксальная ситуация, когда повсеместное снижение показателей пе-

ринатальной смертности сочетается с ухудшением качества здоровья новорожденных, ростом числа врожденных пороков и инфекционной патологии среди причин младенческой смертности [Царегородцев А.Д., Рюмина И.И., 2001].

Отмеченные обстоятельства имеют определенные медико-социальные предпосылки, обусловленные многолетним искусственным ограничением детородной функции женщин. Закономерным результатом «искусственного бесплодия», которое сопоставимо по своей патофизиологической сущности с хроническим голоданием или длительной гиподинамией, являются преждевременные атрофические и склеротические изменения детородных органов в сочетании с существенными нарушениями в системе гормонального обеспечения репродуктивной функции.

Среди современных женщин детородного возраста сформировался и получил широкое распространение *синдром хронической прогестероновой недостаточности* с характерными искажениями овариально-менструального цикла, пролиферативно-гиперпластическими изменениями матки и нарушением вагинального биоценоза [Вихляева и др., 1996; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2000]. В связи с этим женщины, длительное время ограничивающие детородную функцию, оказались в группе риска по невынашиванию беременности, маточно-плацентарной недостаточности и внутриутробному инфицированию фето-плацентарной системы.

Особое патогенное значение имеют внутриутробные инфекции, которые оказывают интегральное влияние на систему «мать-плацента-плод», в связи с чем представляют серьезную опасность не только для нормального развития беременности и состояния плодов и новорожденных, но нередко наносят существенный вред репродуктивному здоровью беременных женщин и препятствуют дальнейшей реализации их детородной функции [Башмакова М.А. и др., 1994; Симакова М.Г. и др., 1995].

Актуальность затронутой проблемы дополняется тесной патогенетической связью восходящего инфицирования последа с заболеваниями, передающимися половым путем.

В этом же направлении следует рассматривать многочисленные сведения о нарушении вагинального биоценоза у беременных женщин, что само по себе может обусловить невынашивание беременности в связи с повышенной возбудимостью матки и преждевременным разрывом плодных оболочек [Кира Е.Ф., 2001; Sobel J.D., 2000].

Таким образом, восходящее инфицирование фето-плацентарной системы имеет вполне закономерные медицинские и социальные предпосылки, что определяет стратегическое значение исследований, нацеленных на предупреждение соответствующих акушерской и перинатальной патологий.

ГЛАВА 1.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ВАГИНАЛЬНО-ЦЕРВИКАЛЬНОГО БИОЦЕНОЗА

Повсеместная распространенность и несомненное патогенное значение нарушений вагинально-цервикального биоценоза у женщин детородного возраста обусловили внедрение в практику акушерско-гинекологических стационаров и женских консультаций современных технологий диагностики заболеваний, передающихся половым путем. Однако все эти методы имеют определенные ограничения, связанные с высокой стоимостью оборудования и расходных материалов проводимых анализов и их практической недоступностью для сельского населения.

Отмеченные обстоятельства определяют необходимость широкого распространения знаний, касающихся механизма развития неспецифических урогенитальных инфекций и возможности их общедоступной скрининговой диагностики на любом уровне здравоохранения.

1.1. Состояние вагинального биоценоза у женщин репродуктивного возраста

Влагалище является органом, который непосредственно граничит с внешней средой и поэтому образует своеобразную «экологическую нишу». В условиях оптимального функционального режима влагалище служит местом постоянного обитания микрофлоры, классическими представителями которой являются лактобактерии. Для нормального биоценоза влагалища (нормоценоза) характерно также отсутствие грамотрицательной микрофлоры, спор, мицелия грибов, наличие единичных лейкоцитов и неизмененных эпителиальных клеток [Кира Е.Ф., 2001; Sobel J.D., 2000].

Лактобактерии являются наиболее типичными представителями микрофлоры половых путей здоровых женщин. Они обеспечивают защитный механизм путем конкуренции с патогенными микроорганизмами и поддержания кислой среды во влагалище, создающей неблагоприятные условия для развития патогенной микрофлоры. Особое значение в поддержании нормального биоценоза во влагалище принадлежит *Lactobacterius acidophilus*, вырабатывающих перекись водорода (H_2O_2), а также особого бактериостатического вещества — бактериоцина, который ингибирует рост *Gardnerella vaginalis* [Rossel G.A. et al., 1996; Rosenstein I.J. et al., 1997; Aroutcheva A.A. et al., 2001].

Снижение количества и тем более исчезновение вагинальных лактобацилл способствует размножению условно патогенной микрофлоры, которая обуславливает возникновение бактериального вагиноза и неспецифического бактериального кольпита [Кира Е.Ф., 2001].

Кислотообразующая деятельность лактобактерий в максимальном объеме развертывается в ходе беременности в связи с высоким уровнем прогестерона в крови. Данное обстоятельство служит необходимым условием для накопления гликогена во влагалищной жидкости, который является биохимическим сырьем для нормальной микрофлоры влагалища [Sobel J.D., 2000].

Нарушению вагинального биоценоза могут способствовать различные эндогенные и экзогенные факторы, среди которых наибольшее значение имеют: недостаточность прогестероновой активности яичников, циклические и ациклические маточные кровотечения, гормональные препараты, нарушения гигиенических правил, заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП) [Holzman Cl. et al., 2001; Newton E.R. et al., 2001; Culhane J.F. et al., 2002; Ness R.V. et al., 2002].

Основное патогенное значение имеет хроническая прогестероновая недостаточность, которая является одной из основных причин невынашивания беременности и бесплодия в связи с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла [Вихляева Е.М. и др., 1997]. При этом происходит нарушение гликогенеза в эпителиальном покрове влагалища с закономерным угнетением функциональной активности вагинальных лактобактерий, чему способствуют циклические менструальные кровотечения. Последние по своим клиническим и морфологическим проявлениям (кровотечение, боль, нарушение функции, некроз эндометрия) могут быть отнесены к разряду патологических процессов, которые нередко сопровождаются различными вегетососудистыми нарушениями, анемией и нарушением вагинального биоценоза [Серов В.Н., Пауков В.С., 1998; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2000]. Периодическое появление во влагалище менструальной крови создает благоприятные условия для размножения гемофильных анаэробов, в частности гемофильных палочек (гарднерелл), которым, по некоторым данным, принадлежит ведущая этиопатогенетическая роль в развитии бактериального вагиноза [Sobel J.D., 2000].

Существенное значение в механизме вагинального дисбиоза имеет нарушение правил гигиенического ухода за наружными половыми органами, что в значительной мере обусловлено отсутствием необходимых медицинских знаний у женщин. Постоянное использование вагинальных тампонов и герметичных прокладок способствует нарушению естественного оттока вагинальной жидкости и менструальной крови и создают условия для размножения и вертикального распространения условно патогенной микрофлоры [Кейт Л.Г. и др., 1988; Краснополский В.И. и др., 1997; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999].

Чрезвычайный рост ЗППП, к числу которых относятся трихомониаз, хламидиоз, микоплазмоз, генитальный герпес и др., сопровождается соответствующим увеличением числа наблюдений хронического эндоцервицита. В результате нарушается иммунологическое равновесие вагинально-цервикальной зоны, что в значительной мере ослабляет антибактериальные свойства влагалища,

способствует размножению условно патогенной микрофлоры и восходящему инфицированию фето-плацентарной системы беременных женщин [Говалло В.И., 1987; Краснополский В.И. и др., 1997].

Неблагоприятное влияние на состояние вагинального биоценоза оказывает небоснованное применение антибиотиков в наблюдениях ЗППП, в результате чего могут возникать хронические рецидивирующие кольпиты, обусловленные дрожжеподобными грибами рода Кандида, диплококками, стрептококками, стафилококками и другими представителями экзогенной микрофлоры [Sweet R.L., 2000].

Наиболее распространенным проявлением нарушений биоценоза наружных половых органов женщины является *бактериальный вагиноз*.

Частота БВ, по данным различных авторов, колеблется в довольно широких пределах — от 15% до 86,8% среди небеременных женщин и несколько меньше (от 12% до 67,7%) среди беременных женщин [Воронова С.И., 1998; Hillier S.L. et al., 1995; Pastore L.M. et al., 2002]. Эти различия, по-видимому, связаны с различными условиями жизни, особенностями гормонального фона и фазами репродуктивного цикла обследованных пациенток. Кроме этого, имели значение методы диагностики БВ, которые в случае высоких статистических показателей, как правило, включали в себя клинические данные, результаты цитологического обследования вагинальных мазков и аминую пробу с 10% раствором КОН.

По своей патогенетической сущности БВ — это дисбактериоз, который возникает при угнетении роста вагинальных лактобактерий и не вызывает воспалительной реакции слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Существенным цитологическим признаком БВ является нерегулируемое размножение условно патогенной микрофлоры, проявляющей склонность к эпителиальной адгезии и формированию так называемых «ключевых клеток» [Кира Е.Ф., 2001; Sobel J.D., 2000].

Прогрессирующее течение БВ, как правило, сопровождается нарастающими дистрофическими изменениями сквамозного эпителия влагалища с развитием лейкоцитарной реакции, характерной для неспецифического бактериального кольпита [Balu R.V. et al., 2002].

Основные клинические проявления БВ включают в себя:

- наличие гомогенных сливкообразных выделений, адгезированных на слизистой оболочке влагалища и имеющих неприятный запах;
- выявление ключевых клеток в окрашенных мазках;
- положительный аминотест (появление рыбного запаха при смешивании в равных количествах вагинальной жидкости и 10% раствора КОН);
- рН влагалищного отделяемого <4,5.

В то же время отмечается нередкая возможность бессимптомного течения БВ [Pastore L.M. et al., 2002].

К числу информативных диагностических методик относится цитологическое исследование эксфолиативных мазков и определение рН вагинальной жид-

кости. По данным Kurki T. et al. [1992], эффективность выявления БВ путем цитологического исследования вагинальных мазков, окрашенных по Граму, составляет 98,8% по отношению к методу культурального исследования вагинальной жидкости.

Проведенные бактериологические исследования свидетельствуют о том, что БВ — это полимикробное состояние, обусловленное размножением различных анаэробных и в меньшей мере аэробных микроорганизмов, состоящих в симбиозе друг с другом [Кира Е.Ф., 2001; Smayevsky J. et al., 2001]. Среди микробных ассоциантов, вызывающих симптомы БВ, наиболее часто упоминаются гарднереллы, трихомонады, кишечные палочки, энтерококки, стрептококки группы В, пептококки, бактероиды, эубактерии, мобилункусы, микоплазмы [Белобородов С.М. и др., 2001; Donders G.G., 2000; Feikin D.F., 2001].

Имеются сведения о том, что присутствие микоплазм в микробиологическом симбиозе, вызывающем БВ, сопровождается наиболее выраженными клиническими признаками заболевания. Согласно исследованиям George C.G. et al. [2001], частота выявления *Mycoplasma genitalium* методом ПЦР в наблюдениях БВ составляет 3,9%.

БВ приобретает наибольшее патогенное значение у беременных женщин, поскольку является существенным фактором риска в отношении следующих проявлений акушерско-гинекологической патологии:

- спонтанных аборт [Donders G.G. et al., 2000; Leitich H. et al., 2003];
- невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения [Белобородов С.М. и др., 2001];
- развития цервицита [Schwebke J.R. et al., 1995];
- инфицирования мочевыводящих путей [Hillebrand L., 2002];
- трансмембранозного инфицирования околоплодной среды во втором-третьем триместрах [Salim R. et al., 2002];
- контактного инфицирования новорожденного в ходе родов [Burman L.G. et al., 1992];
- развития инфекционных осложнений у родильниц [Sweet R.L., 1995].

Прогрессирующий БВ нередко вызывает самопроизвольное прерывание беременности в связи со стимулирующим действием бактериальной фосфолипазы А2 на синтез арахидоновой кислоты в плодных оболочках с развертыванием биохимического каскада простагландиновой стимуляции преждевременной родовой деятельности матки [van Meier C.A. et al., 1997; Alvi S.A. et al., 1998].

Представляют интерес данные Hillier S.L. et al. [1992] в отношении динамики вагинальной микрофлоры в ходе беременности. При исходном вагинальном нормоценозе 81% женщин сохраняют нормальную микрофлору на протяжении всей беременности. В группе женщин с промежуточной микрофлорой 32% приобретают признаки бактериального вагиноза и 30% восстанавливают нормальный биоценоз. В отличие от этого, только у 12% женщин с бактериальным вагинозом от-

мечается полная реабилитация нормального лактобактериального состояния вагинального биоценоза. Сходные данные приводятся в работе Hay P.E. et al. [1994], которые отметили возможность спонтанной нормализации нарушенной вагинальной микрофлоры во время беременности. В исследованиях ими 32 наблюдениях инициального бактериального вагиноза в 15 наблюдениях произошла спонтанная реставрация лактобактериальной микрофлоры к моменту родов.

В зарубежной литературе последних 10 лет широко обсуждается вполне вероятная патогенетическая связь различных нарушений вагинального биоценоза, в первую очередь БВ, с преждевременными родами, рождением незрелых детей, развитием инфекционных осложнений в неонатальном и более поздних периодах жизни детей. При этом отмечена прямая зависимость между сроком существования БВ и вероятностью развития акушерско-неонатальных осложнений [Leitch H. et al., 2003]. По данным Micamo H. et al. [1999], БВ встречается в 51,5% наблюдений преждевременных родов и у 72,9% рожениц с преждевременным разрывом плодных оболочек.

В соответствии с имеющимися данными ни один из видов вагинальных бактерий, включая *Gardnerella vaginalis*, не имеет преимущественной этиологической роли в развитии восходящего инфицирования околоплодной жидкости. Вероятность развития восходящего инфицирования околоплодной жидкости значительно возрастает при сочетании БВ с повышением уровня вагинального интерлейкина-8, а также в случае существования признаков БВ на протяжении всей беременности, начиная с первого триместра [Hitti J. et al., 2001].

1.2. Методологические основы цитологической диагностики нарушений вагинально-цервикального биоценоза

Скрининговая диагностика урогенитальных инфекций у беременных женщин заключается в систематическом (не реже 1 раза в триместр) исследовании вагинально-цервикального биоценоза на основании комплексного (цитологического и иммунофлуоресцентного) анализа эксфолиативных мазков влагалищной жидкости, мазков-соскобов уретры и влагалищной порции шейки матки.

Приготовление препаратов включает в себя фиксацию мазков в смеси Никифорова или в охлажденном ацетоне и окраску основным фуксином-метиленовым синим в модификации Павловского, азуром-эозином по Романовскому-Гимзе, анилиновым фиолетовым по Граму.

При микроскопических исследованиях урогенитальных мазков выявляются сквамозный, железистый, переходный эпителий; лейкоциты, лимфоциты, макрофаги; микроорганизмы.

Оценка урогенитального эпителия осуществляется с учетом размеров и формы ядра и цитоплазмы, выявления секреторных и инфекционных включений; констатации адгезии лейкоцитов и микробов; оценки метапластических, диспластических, дистрофических и некробиотических изменений.

Интенсивность гранулоцитарной реакции документируется количеством и структурно-функциональными особенностями ПЯЛ, состоянием фагоцитарной функции, адгезивными способностями и дистрофическими изменениями лейкоцитов. Активизация ПЯЛ характеризуется увеличением общего объема клеток, накоплением цитоплазматических гранул, гипертрофией ядерных структур. Признаком незавершенного фагоцитоза служит наличие микробных цитоплазматических включений.

Лимфоциты и макрофаги оцениваются в основном по количественным параметрам и ядерно-цитоплазматическому соотношению.

К числу диагностических признаков урогенитальной микрофлоры относятся:

- количественные параметры (единицы, десятки в поле зрения при иммерсионном увеличении светового микроскопа),
- структурная характеристика (палочки, монококки, диплококки, стрептококки, стафилококки), видовая принадлежность (лактобактерии, дифтероиды, гарднереллы, мобилункусы, лептотрихии, гонококки, трихомонады, дрожжеподобные грибы и др.),
- Грам-реакция (+/–),
- эпителиальная адгезия («ключевые клетки»).

Контроль качества достигается посредством:

- повторного цитологического исследования урогенитальных мазков,
- иммунофлюоресцентного исследования параллельных мазков при выявлении цитологических признаков хламидийной, микоплазменной, герпетической инфекций,
- достижения положительного эффекта от лечения.

Метод скрининговой цитологической диагностики нарушений вагинально-цервикального биоценоза имеет определенные ограничения, включающие в себя относительную возможность типирования микроорганизмов, зависимость от методики забора исследуемого материала, возможность ложных отрицательных результатов при нефокусном заборе материала.

1.3. Цитологические признаки урогенитальных инфекций

Бактериальный вагиноз — документируется следующими цитологическими признаками.

Сквамозный эпителий — представлен поверхностными и промежуточными клетками с характерными для беременности завернутыми краями («ладьевидные клетки»); также могут встречаться единичные парабазальные клетки. Эпителиоциты имеют относительно нормальную структуру ядер и цитоплазмы, в отдельных клетках могут определяться признаки вакуольной дистрофии цитоплазмы в сочетании с гиперхроматозом и сморщиванием ядер.

Лейкоциты — представлены сегментоядерными нейтрофилами, не проявляющими признаков функциональной активности. Лимфоциты, плазмциты

и макрофаги отсутствуют, за исключением тех случаев, когда у беременной женщины имеются признаки хронического кольпита или хронического цервицита. Количество сегментоядерных лейкоцитов при нормальном состоянии шейки матки находится в пределах 10–12 в поле зрения.

Микрофлора — характеризуется отсутствием лактобактерий и массивным скоплением («сплошь в поле зрения») условно патогенных бактерий различного вида. Преобладают монококки, энтерококки, мобилункусы, гарднереллы. Реже определяются диплококки, стрептококки, стафилококки (рис. 1).

Характерным признаком БВ является предрасположенность размножающихся бактерий к эпителиальной адгезии — прилипанию к поверхности десквамированных эпителиоцитов. В результате формируется своеобразная микроскопическая картина микробно-эпителиального комплекса, именуемого *ключевыми клетками*.

Неспецифический бактериальный кольпит может быть вызван эндогенными и экзогенными микроорганизмами, что обуславливает некоторые различия в цитологической картине вагинальных мазков.

Эндогенный бактериальный кольпит — является следствием прогрессирующего бактериального вагиноза и документируется следующими цитологическими признаками.

Сквамозный эпителий — представлен комплексами поверхностных и промежуточных клеток с выраженными дистрофическими изменениями, вплоть до некробиоза и полного разрушения. В связи с этим в цитограмме нарастает доля промежуточных клеток, характеризующихся крупным ядром с деконденсированной структурой хроматина, мелкодисперсной структурой и насыщенной оксифильной окраской цитоплазмы. Отмеченные изменения отражают существенную патогенетическую особенность эндогенного кольпита, которая заключается в инициальной альтерации сквамозного эпителия, обусловленной длительным воздействием анаэробной среды с выраженной кислотной реакцией вагинальной жидкости.

Лейкоциты в подавляющем большинстве относятся к нейтрофильным гранулоцитам и характеризуются выраженным нарастанием количества и функциональной активности. При исследовании мазков вагинальной жидкости, взятых до начала лечения кольпита, число лейкоцитов в поле зрения исчисляется десятками, но редко превышает 50–70 клеток в поле зрения. При этом отмечается некоторое увеличение размеров цитоплазмы и деконденсация гранулированных структур ядра. Кроме этого, могут определяться признаки незавершенного фагоцитоза в виде бактериальных комплексов в гипертрофированной цитоплазме лейкоцита (рис. 2).

Микрофлора — аналогична по своему количеству и цитологической структуре микрофлоре, вызывающей бактериальный вагиноз, то есть обычно представлена массивными скоплениями индифферентной кокковой, палочковой, коккобациллярной или смешанной микрофлоры. Кроме этого, об исходном бакте-

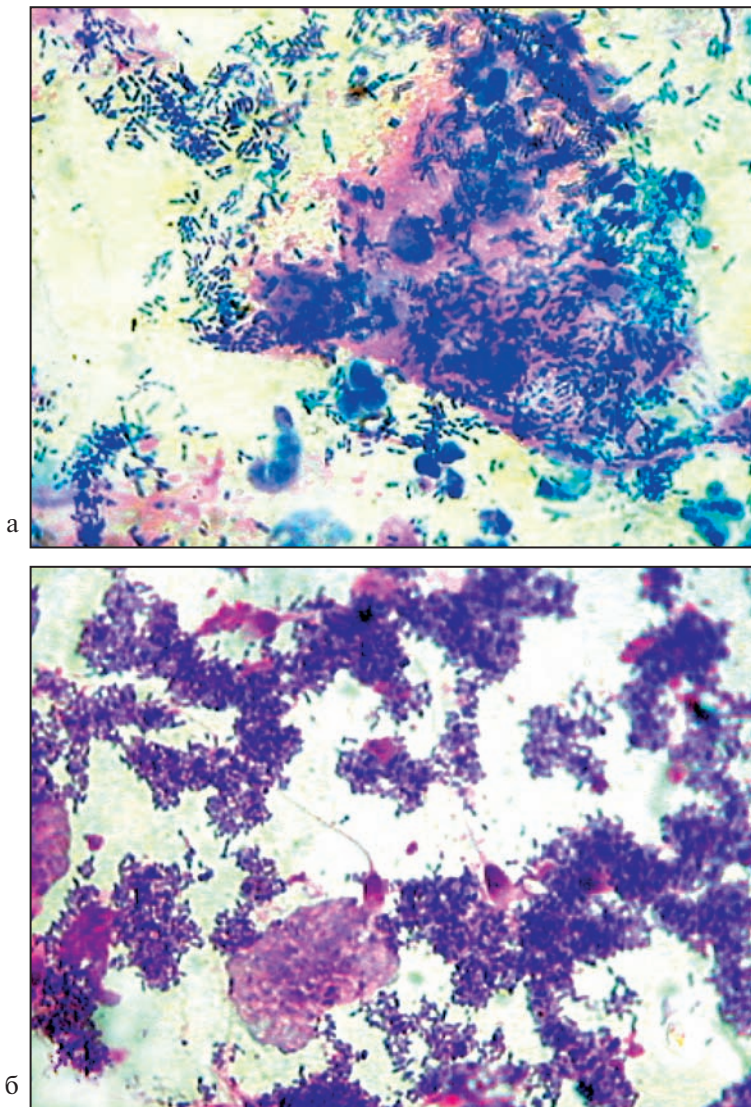


Рис. 1. Бактериальный вагиноз. Обильная микрофлора гарднереллезного (а) и коккобациллярного (б) типа, ключевая клетка (а), дистрофированный эпителий (б), единичные сегментоядерные лейкоциты (а), сперматозоиды (б). Окраска основным фуксином и метиленовым синим по Павловскому. $\times 1200$.

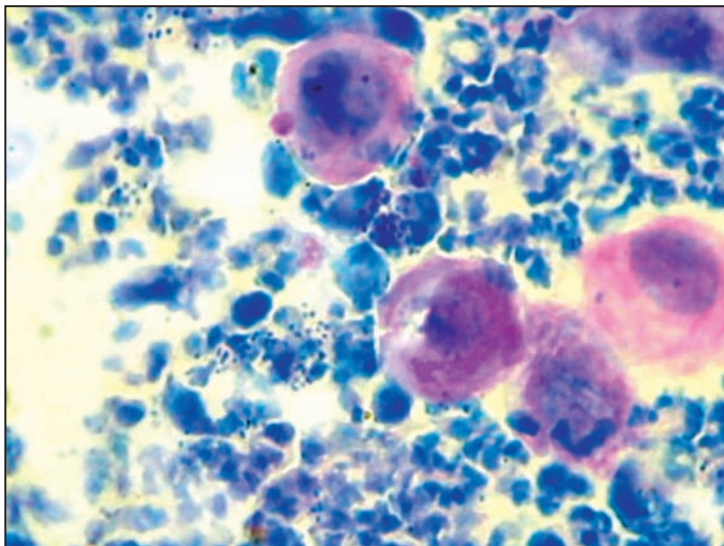


Рис. 2. Эндогенный бактериальный кольпит. Коккобациллярная микрофлора. Обилие сегментоядерных лейкоцитов. Дистрофические изменения сквамозного эпителия. Окраска основным фуксином и метиленовым синим по Павловскому. $\times 1200$.

риальном вагинозе свидетельствуют ключевые клетки. При большом количестве ключевых клеток, усеянных ритмично расположенными короткими палочками, похожими на графические штрихи, не исключена возможность гарднереллезной инфекции. Окончательный диагноз устанавливается с учетом клинических данных и результатов аминового теста с 10% раствором КОН.

Экзогенный бактериальный кольпит — отличается появлением экзогенных условно патогенных микробов — диплококков, стрептококков, стафилококков, энтерококков и других, отличающихся по своей цитологической структуре от исходной микрофлоры влагалища. В связи с этим общий объем микрофлоры может быть не столь значительным, как это свойственно для бактериального вагиноза; ключевые клетки обычно отсутствуют.

В то же время характерна выраженная лейкоцитарная реакция, при которой число лейкоцитов превышает 100 клеток в поле зрения. Нарастание количества нейтрофильных гранулоцитов нередко сопровождается структурными признаками их повышенной функциональной активности в виде значительной гипертрофии ядер, увеличения объема цитоплазмы и незавершенного фагоцитоза бактерий (рис. 3). При наличии диплококковой микрофлоры этот феномен является основанием для дополнительных исследований путем окраски урогенитальных мазков по Граму для исключения гонорейной инфекции.

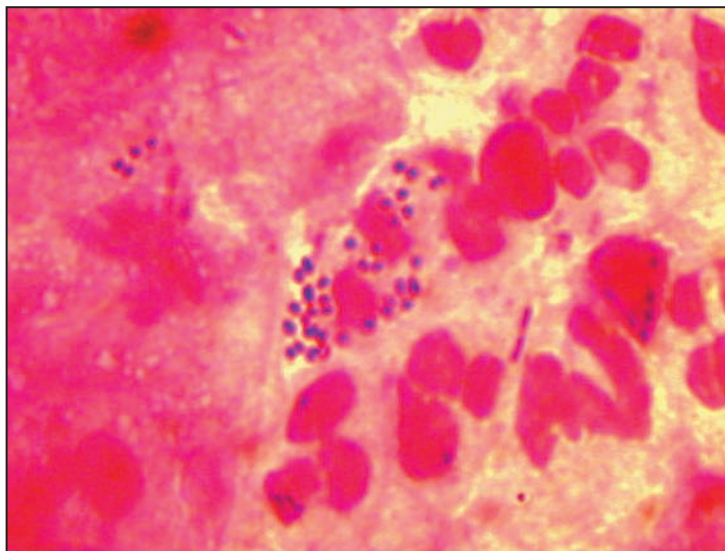


Рис. 3. Экзогенный бактериальный кольпит. Незавершенный фагоцитоз диплококков (гонококков) в цитоплазме активизированного сегментоядерного лейкоцита. Окраска по Граму. $\times 1200$.

Тяжелая альтерация слизистой влагалища, нередко возникающая в ходе экзогенного кольпита, документируется выраженными десквамативно-дистрофическими изменениями сквамозного эпителия. В результате этого в цитограмме вагинальных мазков нередко появляются парабазальные и базальные клетки эпителиального пласта, создающие цитологическую картину «воспалительной дисплазии» сквамозного эпителия.

Трихомонадный кольпит проявляется рядом цитологических признаков, позволяющих безошибочно устанавливать диагноз заболевания при исследовании урогенитальных мазков.

Сквамозный эпителий характеризуется тяжелыми дистрофическими и некробиотическими изменениями с появлением в цитограмме вагинальных мазков парабазальных и базальных клеток, что может свидетельствовать о развитии эрозивного поражения слизистой оболочки влагалища.

Лейкоциты — сегментоядерные нейтрофильные, определяются в большом количестве и обладают выраженной фагоцитарной активностью. Обнаружение лимфоцитов и макрофагов свидетельствует о хроническом воспалительном процессе и может быть следствием псевдоэрозивного цервицита.

Микрофлора — включает трихомонады, которые отличаются эпителиоподобной формой, веретенообразным дистопированным ядром и мелкозернистой

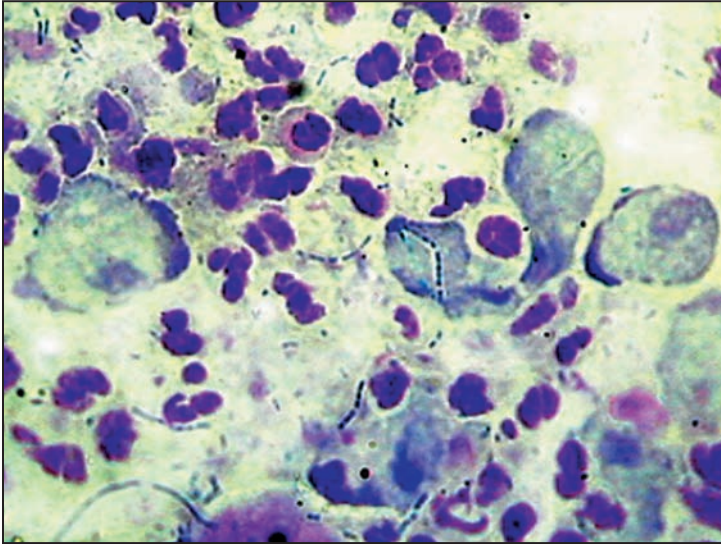


Рис. 4. Трихомонадный кольпит. Множественные трихомонады, лейкоцитарный экссудат, смешанная микрофлора. Окраска метиленовым синим и основным фуксином по Павловскому. $\times 1200$.

структурой цитоплазмы, плохо воспринимающими красители. В цитоплазме трихомонад могут содержаться фрагменты поглощенного тканевого детрита и бактерии (рис. 4). Погибшие трихомонады отличаются уплотненной гомогенной структурой, интенсивно воспринимающей ацидофильные красители. Наряду с трихомонадами, в составе вагинальной микрофлоры, как правило, присутствуют другие микроорганизмы, обуславливая цитологическую картину смешанного трихомонадно-бактериального кольпита.

Кандидомикозный кольпит — характеризуется следующими цитологическими признаками:

Сквамозный эпителий — подвергается различным по степени выраженности десквамативно-дистрофическим изменениям поверхностных клеток в соответствии с тяжестью воспалительного процесса.

Лейкоциты — сегментоядерные, присутствуют в большом количестве (свыше 100 в поле зрения), нередко в сочетании с лимфоцитами и макрофагами (до 10 в поле зрения).

Микрофлора — обильная и разнообразная. Диагностическое значение имеет обнаружение фрагментированных нитей псевдомицелия и клеток дрожжеподобных грибов рода *Candida*, которые располагаются изолированно или образуют обширные скопления (рис. 5).

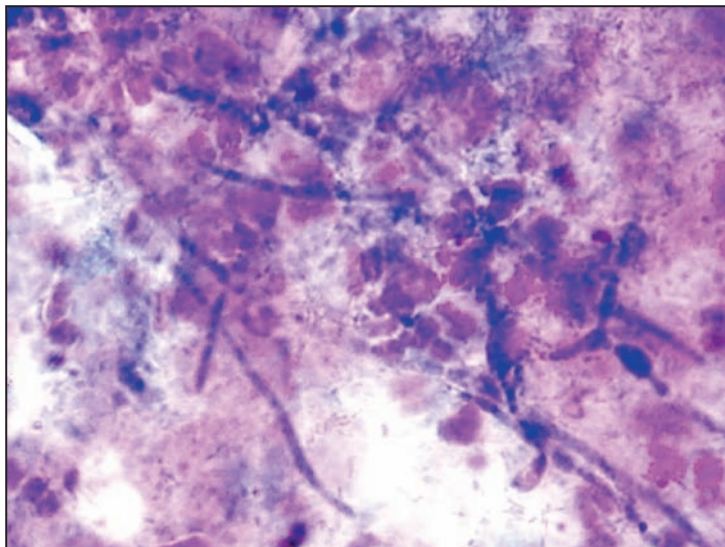


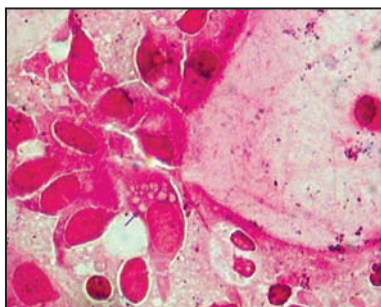
Рис. 5. Кандидомикозный кольпит. Скопление псевдомицелия и почкующихся клеток дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Клеточный детрит. Обилие лейкоцитов. Окраска основным фуксином и метиленовым синим по Павловскому. $\times 1200$.

Хламидийный уретрит при цитологическом исследовании мазков-соскобов слизистой оболочки уретры характеризуется своеобразным цитопатогенным эффектом, выделяющимся из ряда рутинных дистрофических процессов.

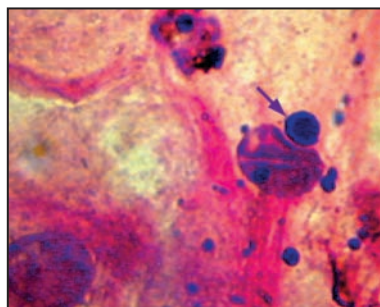
Переходный эпителий в наблюдениях хламидийной инфекции, подтвержденной параллельным иммунофлюоресцентным исследованием, подвергается десквамативным изменениям и поэтому в мазках бывает представлен обширными комплексами. Пораженные клетки увеличены в размерах, но при этом сохраняют свою коническую форму. Ядро увеличено в размерах с неравномерным распределением хроматина, цитоплазма — обильная, оксифильная, однородная. В перинуклеарной зоне у одного из полюсов клетки (чаще у апикального) определяются единичные или множественные мелкие везикулярные включения — элементарные тельца, хламидийная природа которых верифицируется при параллельных иммунофлюоресцентных исследованиях уретральных мазков (рис. 6а). Клетки, содержащие подобные цитоплазматные включения, обычно бывают множественными, часть из них подвергается цитолиту, в связи с чем в цитограмме при хламидийном уретрите обычно присутствуют «голые ядра». Полноценный вид переходного эпителия при достаточном количестве диагностического материала позволяет с высокой долей достоверности исключить уретрит, в том числе хламидийной этиологии.

Сквамозный эпителий, который является постоянным компонентом уретральных мазков, также характеризуется появлением особых цитоплазмных включений, имеющих вид относительно крупных гомогенных гранул округлой или овальной формы диаметром до 1 мкм, которые обычно прилежат к ядру и вызывают характерную инвагинацию ядерной оболочки. Эти цитоплазмные включения расцениваются в качестве ретикулярных телец Гальбершtedтера-Провачека и хорошо верифицируются при иммунофлуоресцентном исследовании мазков (рис. 6б, г).

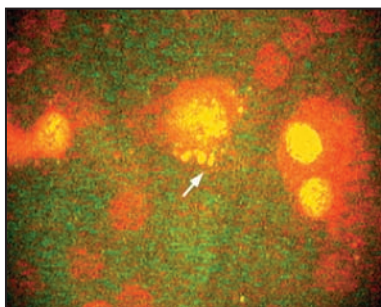
Лейкоцитарная реакция при хламидийном уретрите соответствует тяжести десквамативно-дистрофического процесса и бывает представлена единичными или множественными сегментоядерными лейкоцитами. Появление большого количества лимфоцитов и макрофагов расценивается в качестве цитологического признака хронического инфекционного процесса.



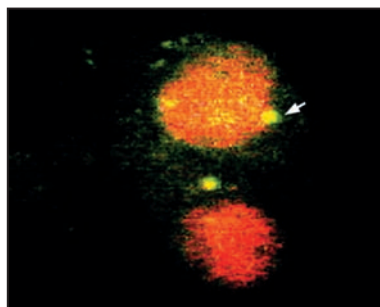
а



б



в



г

Рис. 6. Хламидийный уретрит. Везикулярные цитоплазмные включения в переходном эпителии (а, в). Перинуклеарные гранулярные цитоплазмные включения в сквамозном эпителии, инвагинация оболочки ядра (б, г). Окраска основным фуксином и метиленовым синим по Павловскому. $\times 1800$ (а, б). Иммунофлуоресцентная реакция со специфическими антигенами. $\times 1200$ (в, г).

Микрофлора уретрального мазка зависит от состояния вагинального биоценоза и поэтому может иметь самые различные сочетания вне зависимости от наличия и степени развития хламидийного уретрита.

Хламидийный цервицит, как и хламидийный уретрит, имеет достаточно специфические проявления цитопатогенного эффекта, что позволяет в случае прицельного взятия мазков-соскобов эндоцервикса с высокой долей достоверности определять этиологию воспалительного процесса.

Железистый эпителий имеет наиболее типичные проявления цитопатогенного эффекта хламидий, отличающихся повышенной тропностью именно к цервикальным аденоцитам.

Острый хламидийный цервицит характеризуется выраженными десквамативно-дистрофическими изменениями железистого эпителия, в связи с чем в мазке появляются обширные пласты распадающегося железистого эпителия. При этом в отдельных сохраняющих структуру аденоцитах определяются перинуклеарные везикулярные включения различного диаметра, которые беспорядочно группируются возле одного из полюсов ядра, сходные с вышеописанными включениями в переходном эпителии уретры. При хроническом течении специфического воспалительного процесса деструктивные изменения сменяются гиперпластическими реакциями эндоцервикса, в связи с чем в мазках появляются обширные пласты железистого эпителия. На этом фоне в аденоцитах определяются морморфные мелкие везикулярные включения с кольцевидным распределением вокруг ядра, что в завершённом варианте имеет специфический вид «хламидийного ожерелья» эндоцервикальной железистой клетки (рис. 7).

Сквамозный эпителий шейки матки при наличии хламидийного эндоцервицита, как правило, содержит цитоплазменные включения в виде множественных гранулярных (ретикулярных) телец полиморфного вида с преимущественной перинуклеарной локализацией. Подобные включения появляются, главным образом, в поверхностных клетках эпителиального пласта и не сочетаются с каким-либо дополнительным цитопатогенным эффектом.

Уреаплазменный уретрит вызывается внутриклеточным возбудителем — *Ureaplasma urealyticum*, цитопатогенное действие которого создает своеобразную цитологическую картину воспалительного процесса.

Переходный эпителий подвергается крупновокуольной дистрофии с первоначальной конденсацией цитоплазменных вакуолей в области одного из полюсов клетки (чаще апикального) и последующим распространением на всю клетку. Пораженные эпителиоциты значительно увеличиваются в размерах в два-три раза и проявляют склонность к амитотическому делению с формированием двоядерных клеток. Выражены цитолитические изменения с появлением большого количества «голых ядер» (рис. 8).

Сквамозный эпителий не имеет цитоплазменных включений, но может подвергаться неспецифическим дистрофическим изменениям.

Лейкоциты главным образом сегментоядерные, в умеренном количестве (до 10 в поле зрения), нередко отличаются гипертрофией ядер и вакуольной ди-

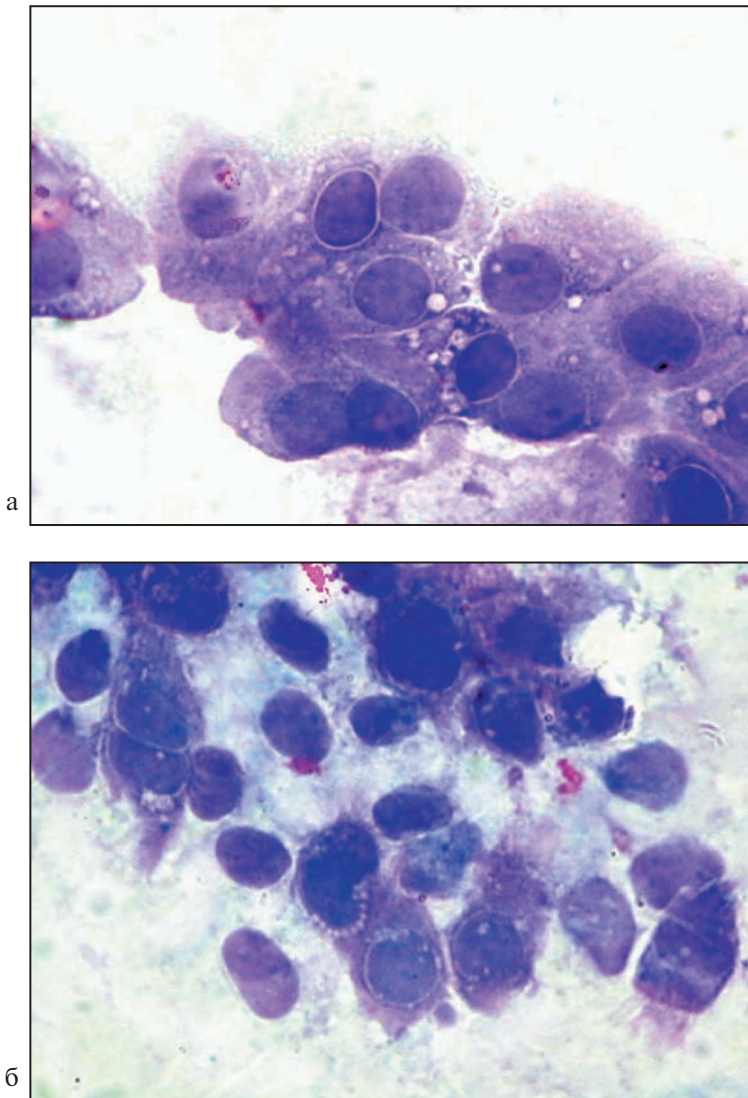


Рис. 7. Хламидийный цервицит. Множественные полиморфные беспорядочно расположенные везикулярные включения в цитоплазме дистрофированных железистых клеток при остром цервиците (а). Кольцевидное расположение мономорфных мелких везикулярных включений с формированием «хламидийного ожерелья» при хроническом цервиците (б). Окраска основным фуксином и метиленовым синим по Павловскому. $\times 1200$.

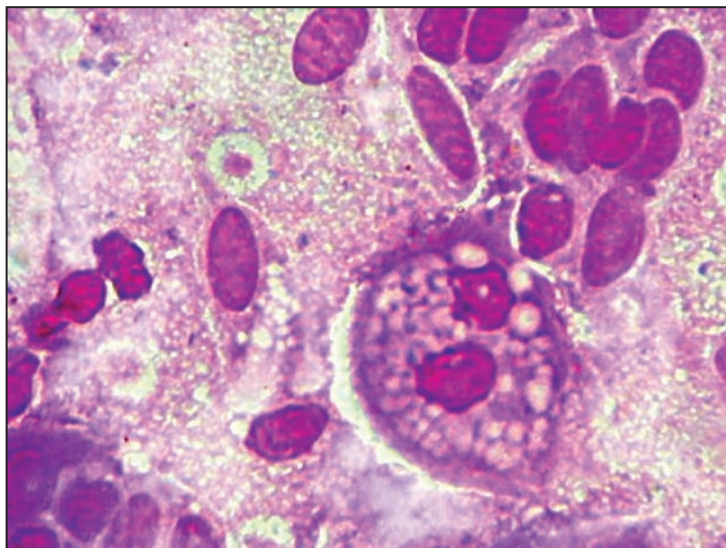


Рис. 8. Уреаплазменный уретрит. Крупновacuолярная дистрофия клетки переходного эпителия. Среди пенистого экссудата единичные лейкоциты. Окраска основным фуксином и метиленовым синим по Павловскому. $\times 1200$.

строфией цитоплазмы, располагаются среди пенистой слизи и частично находятся в состоянии распада.

Микрофлора скудная, соответствует по виду вагинальному биоценозу.

Микоплазменный цервицит — вызывается внутриклеточным возбудителем *Mycoplasma hominis* и имеет некоторые цитопатогенные отличия.

Железистый эпителий — обычно представлен множественными комплексами десквамированных клеток с явлениями диффузной вакуольной (пенистой) дистрофии цитоплазмы, соответствующей по структурному виду иммунофлуоресцентной картине); дополнительно отмечается увеличение размеров клеток и клеточных ядер (рис. 9).

Лейкоциты — сегментоядерные, в большом количестве (до 30–40 и более в поле зрения), активированного вида, со светлой, нередко вакуолизированной цитоплазмой, проявляют адгезивные свойства по отношению к клеткам железистого эпителия.

Микрофлора — определяется в минимальном количестве или полностью отсутствует.

Герпетический уретрит (цервицит) вызывается вирусом простого герпеса (*Herpes zoster*) 1-го или 2-го типов и характеризуется выраженным своеобразием цитопатогенного эффекта.

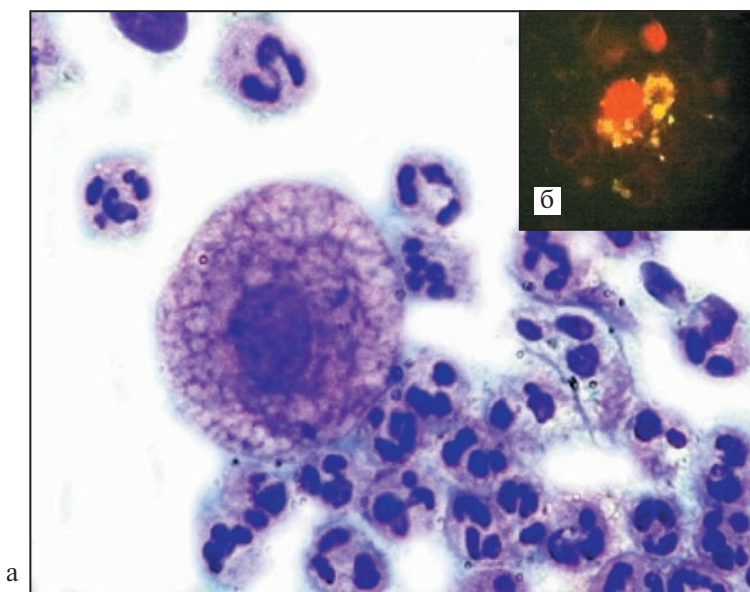


Рис. 9. Микоплазменный цервицит. Вакуольная дистрофия железистого эпителия. Обилие активных сегментоядерных лейкоцитов с явлениями эпителиальной адгезии. Окраска основным фуксином и метиленовым синим по Павловскому. $\times 1800$ (а). Иммунофлуоресцентная реакция со специфическими антигенами. $\times 1200$ (б).

Сквамозный эпителий — отличается гипертрофией ядер с краевой конденсацией хроматина, перинуклеарным просветлением и появлением множественных фуксинофильных включений в цитоплазме, разрушением клеток и формированием большого количества внеклеточных крупных «фуксинофильных шаров», обладающих характерной иммунофлуоресцентной документацией (рис. 10).

Переходный (железистый) эпителий — подвергается выраженным некробиотическим изменениям.

Лейкоциты — отсутствуют или бывают единичными. В большом количестве (до 10 и более в поле зрения) определяются лимфоциты и макрофаги. *Микрофлора* — скудная или отсутствует.

1.4. Результаты скрининговой цитологической диагностики УГИ у беременных женщин

По данным ЛЮДПАБ, при массовом цитологическом скрининге различные нарушения вагинального биоценоза выявляются более чем у половины беременных женщин (табл. 1). В подавляющем большинстве наблюдений (40–45%)

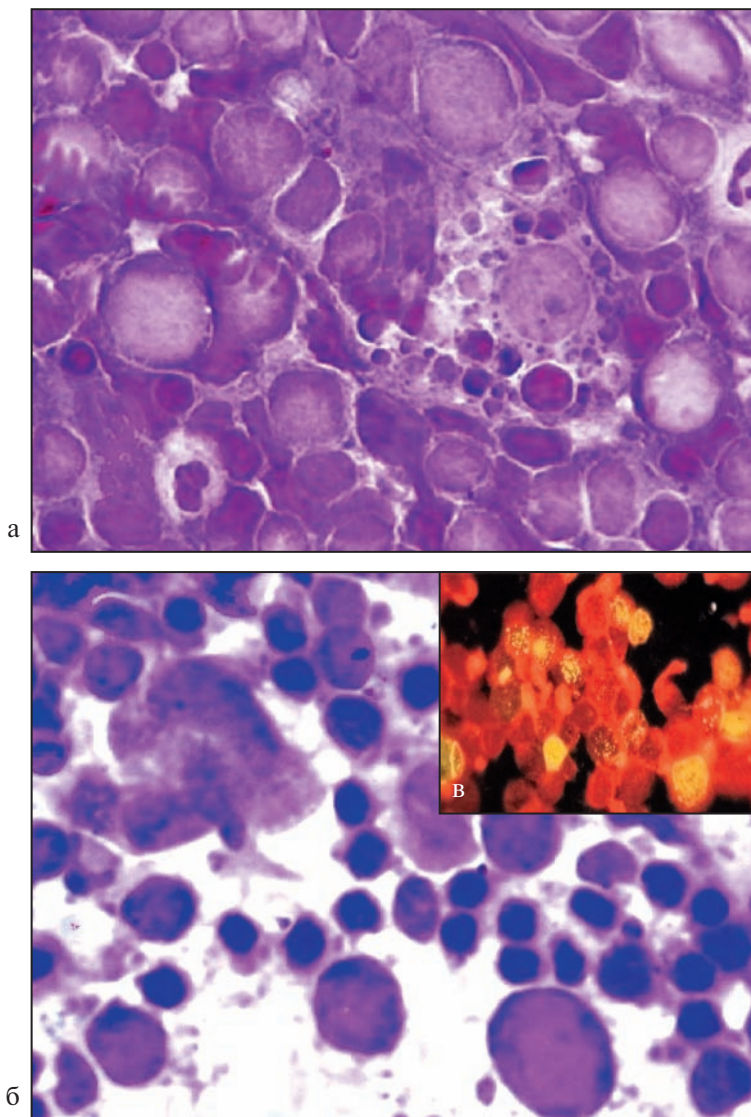


Рис. 10. Герпетический уретрит. Разрушение сквамозного эпителия. Фуksiнофильные цитоплазматические включения (а). Внеклеточные фуksiнофильные шары (а, б). Окраска основным фуksiном и метиленовым синим по Павловскому. $\times 1800$ (а, б). Иммунофлуоресцентная реакция со специфическими антигенами. $\times 800$ (в).

определяются признаки бактериального вагиноза и неспецифического бактериального кольпита, вызванных условно патогенной микрофлорой. В значительно меньшей степени диагностируются вагиниты, обусловленные трихомонадами и грибами рода Кандида (6–13%), и возбудители внутриклеточной инфекции (5–8%), среди которых явно преобладали хламидии (4–7%).

Таблица 1.

**Результаты скрининговой цитологической диагностики
УГИ у беременных женщин (%)**

Бак. вагиноз	Бак. кольпит	Трихомо- ниаз	Кандидоз	Хламидиоз	Микоплазмоз	Герпес	Всего
25,4	15,0	2,1	4,1	4,3	1,0	0,15	2,0

Общая частота и соотношение отдельных видов УГИ существенно меняются по ходу беременности, что может быть обусловлено стабилизацией гормонального фона, проводимой коррекцией вагинального дисбиоза, а также качественными изменениями в структуре урогенитальных заболеваний беременных женщин в связи с самопроизвольными выкидышами в первом и втором триместрах. При анализе данных, представленных в табл. 2, обращает внимание значительное уменьшение частоты БВ в третьем триместре (на 32,5%) в сочетании с аналогичным по статистической значимости повышением доли бактериального кольпита (36,3%). В то же время общее количество БВ и бактериального кольпита в первом, втором и третьем триместрах беременности характеризуется лишь незначительной тенденцией к снижению (соответственно 42,1%, 39,0% и 35,2%), не имеющему статистической достоверности ($P > 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что бактериальный вагиноз, регистрируемый в первом триместре беременности, в дальнейшем может служить основой для развития бактериального кольпита.

Таблица 2.

**Результаты цитологической и иммунофлюоресцентной диагностики
УГИ при различных сроках беременности (%)**

Срок беременности	Бак. вагиноз	Бак. кольпит	Трихомо- ниаз	Кандидоз	Хлами- диоз	Мико- плазмоз	Герпес	Всего
1 триместр	32,1	10,0	2,2	3,3	5,3	1,2	0,4	54,5
2 триместр	24,7	14,3	2,2	6,5	3,2	0,9	0	51,8
3 триместр	19,5	15,7	0,4	1,7	1,7	0	0	39,0

Частота трихомонадного вагинита отличается стабильностью на протяжении первых двух триместров и лишь в третьем триместре этот показатель снижается до минимального уровня. Более динамичными выглядят показатели частоты

внутриклеточных инфекций (хламидиоза, микоплазмоза, герпеса), которые по ходу беременности в своей совокупности снижаются более чем в три раза и в третьем триместре находятся в пределах 1–2%. Значительный подъем частоты кандидозного вагинита во втором триместре, по-видимому, обусловлен осложнениями антибактериальной терапии, применяемой при лечении нарушений вагинального биоценоза.

Таким образом, результаты скрининговой диагностики УГИ во время беременности свидетельствуют о том, что, несмотря на общую положительную динамику в состоянии вагинального биоценоза, почти у 40% родильниц сохраняются патогенетические предпосылки для развития восходящей бактериальной инфекции, обусловленные в первую очередь бактериальным вагинозом и неспецифическим бактериальным кольпитом.

ГЛАВА 2.

ИЗМЕНЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ В ХОДЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Шейка матки (cervix) в силу своих структурно-функциональных особенностей занимает особое место в системе детородных органов женского организма, во многом определяя перспективы полноценного оплодотворения, неосложненного вынашивания беременности и своевременных родов. Относительная доступность шейки матки для гинекологического, ультразвукового, гистологического и цитологического обследований открывает универсальные возможности для профилактики, своевременной диагностики и полноценного лечения цервикальной патологии. Подобным образом могут быть в значительной мере решены проблемы бесплодия, невынашивания беременности, перинатальной заболеваемости и смертности.

2.1. Бактериостатические свойства шейки матки

Шейка матки является своеобразной «пограничной заставой», которая препятствует восходящему распространению вагинальной микрофлоры за счет развитых механизмов иммунных реакций и тем самым предохраняет вышерасположенные отделы детородной системы от инфекционной агрессии [Глуховец Б.И. и др., 1987, 1989; Eggert-Kruse W., 2000; Witkin S.S. et al., 2000; Hein M. et al., 2001].

Защитная функция шейки матки обеспечивается за счет особой анатомо-гистологической конструкции слизистой оболочки, которая образует продольные складки и формирует глубокие железистые крипты, выстланные муцинозным эпителием. Последний обладает способностью к выработке большого количества слизи путем апокриновой секреции. Характерна также выраженная регенераторная способность эндоцервикса, которая обеспечивается за счет высокого пролиферативного потенциала камбиальных клеток. Гормоновоспринимающие рецепторы муцинозного эпителия определяют циклическую регуляцию секреторной активности шейки матки с необходимыми количественными и качественными параметрами цервикальной слизи [Говалло В.И., 1987].

Строма эндоцервикса постоянно содержит иммунокомпетентные клетки (Т-лимфоциты, плазмоциты, макрофаги), число которых может неограниченно увеличиваться. Этому способствует особое устройство стенки цервикального канала. Здесь наряду с гладкомышечными структурами содержится большое количество рыхлой соединительной ткани с множеством лимфатических и кровеносных микрососудов.

Отмеченные особенности строения определяют высокий антибактериальный воспалительный потенциал, который реализуется за счет своеобразной

продуктивно-катаральной реакции иммунного типа. В то же время длительное существование хронического цервицита, который не поддается комплексной патогенетической терапии, свидетельствует о структурно-функциональной неполноценности шейки матки, ее иммунодефицитном состоянии и определенной структурно-функциональной недостаточности [Хмельницкий О.К., Глуховец Б.И., 1990].

В нормальных условиях цервикальный канал беременной женщины находится в спазмированном состоянии в сочетании с секрецией бактериостатических факторов и выраженной лимфоцитарной инфильтрацией эндоцервикса, что формирует многоплоскостный антибактериальный барьер [Говалло В.И., 1987].

Антимикробная активность цервикальной слизи расценивается в качестве локального защитного механизма, препятствующего восходящему распространению вагинальной микрофлоры за счет увеличения концентрации лизоцима и лактоферритина, а также иммуноглобулинов и воспалительных цитокинов в секрете цервикальных желез [Hein M. et al., 2002; Ramsey P.S., 2002]. В связи с этим развитие хориоамнионита и преждевременные роды имеют определенную патогенетическую связь со снижением бактериостатических свойств цервикальной слизи [Chimura T. et al., 1993].

Согласно данным Kutteh W.H. и Franklin R.D. [2001], содержание IgA в цервикальной слизи остается стабильным на протяжении всей беременности (26 mg/dL). Концентрация цервикального IgG была максимальной в первом триместре (44,4 mg/dL), затем снижалась и достигала минимального показателя в третьем триместре. Уровень IL-1 значительно увеличивался по ходу беременности с 4261 pg/ml в первом триместре до 12 899 pg/ml во втором триместре ($P < 0,01$).

Антибактериальные свойства шейки матки значительно ослабевают при декомпенсированном хроническом цервиците, дисгормональном эндоцервикозе, эндометриозе, преждевременной возрастной инволюции репродуктивной системы, которые являются характерной составной частью *синдрома искусственно-го бесплодия* современных женщин.

В связи с иммунной некомпетентностью шейки матки при возникновении беременности многократно возрастает опасность восходящего инфицирования фето-плацентарной системы со всеми вытекающими отсюда акушерскими и перинатальными факторами риска.

2.2. Истмико-цервикальная недостаточность

К числу важнейших функциональных особенностей шейки матки относится обеспечение анатомической герметизации полости матки на протяжении всего срока беременности с адекватным растяжением цервикального канала в ходе родов. Нарушение этого физиологического механизма в любом случае чревато серьезными осложнениями в виде невынашивания беременности, преждевременных или затянувшихся родов.

Сократительная функция шейки матки имеет органическую связь с состоянием антибактериальных иммунных реакций цервикального канала и потому

может быть нарушена сходными этиологическими факторами в виде хронического декомпенсированного воспаления, эндоцервикоза, эндометриоза и др. Отдельное значение имеет рубцовая деформация шейки матки, обусловленная предыдущими травматическими родами.

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) обычно возникает во втором триместре беременности и проявляется дистальным укорочением шейки матки, расширением внутреннего зева и пролапсом плодных оболочек с нарастающей опасностью их контактного инфицирования цервикально-вагинальной микрофлорой [Rust O.A. et al., 2001]. По данным Lettieri L. et al. [1993], ИЦН отмечается в 16% преждевременных родов.

ИЦН диагностируется на основании ультразвукового определения длины шейки матки в различные сроки беременности. В большом количестве научных работ установлена высокая положительная корреляционная связь между значительным укорочением шейки матки (менее 3 см) и ранними (менее 32 недель) преждевременными родами [Novy M.J. et al., 2001; Naim A. et al., 2002]. В результате линейного регрессионного анализа, проведенного Cook С.М. et Ellwood D.A. [2000], было установлено, что при длине закрытого цервикального канала <21 мм в 22 недели беременности у 95% женщин беременность прерывается при сроке <34 недель, а при длине <33 мм — при сроке <37 недель.

При ультразвуковом обследовании была установлена патогенетическая связь между укорочением шейки матки, свидетельствующем об ИЦН, и частотой экссудативного воспаления в плодных оболочках, обусловленного восходящим инфицированием околоплодной среды [Micamo H. et al., 1999].

В наблюдениях выраженной ИЦН уже на 18–20 неделе возникают признаки угрозы невынашивания беременности, которые нередко завершаются преждевременным излитием околоплодных вод и невынашиванием беременности. При поздних самопроизвольных выкидышах, обусловленных ИЦН, частота восходящего инфицирования последа условно патогенной микрофлорой влагалища в среднем составляет 39,3%. При отсроченных проявлениях ИЦН нарушение беременности происходит в третьем триместре и ведет к преждевременным родам с высоким фактором риска в отношении инфицирования плода и развития экссудативного фуникулита. Реализация этой опасности зависит от времени контакта пуповины с инфицированными околоплодными водами и потому находится в обратной зависимости от срока безводного периода [Глуховец Н.Г., 2000].

При отсутствии ИЦН трансмембранозное инфицирование околоплодной среды условно патогенными бактериями происходит в ходе срочных родов и находится в прямой зависимости от продолжительности первого периода и обратной — от длительности безводного периода. Отмеченное обстоятельство обусловлено тем, что по мере физиологического расширения внутреннего зева шейки матки при сохраненном плодном пузыре происходит контакт растянутых плодных оболочек с микрофлорой цервикального канала. Степень патогенности этой микрофлоры соответствует вероятности трансмембранозного инфицирования околоплодной среды и развитию воспалительных изменений в плодных оболочках, плаценте и пуповине [Benirschke P., Kaufmann P., 1990].

2.3. Патоморфология шейки матки у родильниц

Одним из нередких осложнений родов являются разрывы шейки матки, которые вызываются предшествующей цервикальной патологией, некорректной родовой деятельностью или неудачными акушерскими манипуляциями. Тяжесть разрыва может быть различной, но в любом случае требуется тщательный осмотр и ушивание поврежденной шейки. При этом имеется возможность взятия небольшого биоптата из края разрыва, исследование которого в значительной мере облегчает выяснение причин родового травматизма.

С этой целью нами было проведено исследование 72 биоптатов шейки матки, в результате которых получены дополнительные данные в отношении патологии шейки матки у родильниц [Глуховец Б.И. и др., 1985].

В качестве основополагающего критерия морфологической оценки послеродового состояния эктоцервикса было использовано состояние покровного эпителия. По этому признаку выделено три группы наблюдений. В первую группу включены 23 биоптата с наличием сплошного покровного многослойного плоского эпителия, во вторую группу — 39 биоптатов, поверхность которых была покрыта железистым эпителием, в третью группу — 10 биоптатов с некротизированной эпителиальной выстилкой. Выделенные формы эпителия эктоцервикса были расценены в качестве «нормы» (первая группа), железистой псевдоэрозии (вторая группа) и истинной эрозии (третья группа).

В первой группе наблюдений отмечалось утолщение и выраженный в различной степени пара- и гиперкератоз в наружных участках эктоцервикса с явлениями заметного истончения сквамозного пласта во внутренних (пограничных с наружным зевом) зонах. Это происходило за счет десквамации поверхностных и промежуточных слоев на фоне относительной сохранности ростковой (базальной и парабазальной) зоны эпителия. В подлежащей соединительной ткани шейки матки определялись признаки застойного полнокровия капилляров и венозных синусоидов, отек стромы с незначительной лейкоцитарной инфильтрацией, а также периваскулярные (диапедезные) и субэпителиальные (травматические) кровоизлияния, обусловленные родами (рис. 11). Цервикальные железы имели вид трубчатых структур с умеренно выраженной секреторной (слизистой) активностью эпителия.

Таким образом, в первой группе цервикальных биоптатов с сохраненным сквамозным эпителиальным покровом были обнаружены реактивные десквамативно-дистрофические изменения покровного сквамозного эпителия и циркуляторные изменения стромы, обусловленные участием шейки матки в формировании родового канала и изгнании плода. Отмеченные изменения соответствовали термину *послеродовый экссудативный цервицит, который относится к комплексу асептических сосудисто-клеточных реакций, связанных с послеродовой регенерацией матки*. Очевидно, что подобные физиологические по своей сути изменения шейки матки не могут быть отнесены к факторам риска по восходящему или контактному инфицированию плода и последа.

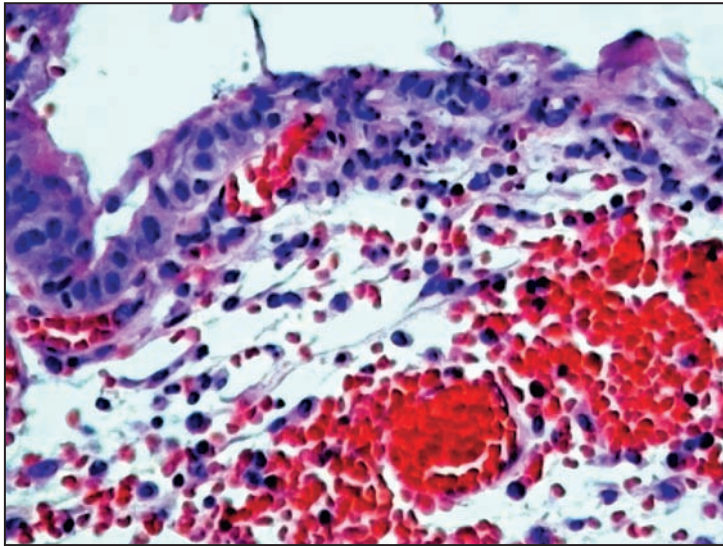


Рис. 11. Изменения шейки матки в ходе неосложненных родов. Десквамация эпителия. Отек стромы с умеренной лейкоцитарной инфильтрацией. Полнокровные сосуды. Периваскулярные кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$.

Во второй группе наблюдений железистые разрастания на поверхности вагинальной порции шейки были расценены в качестве компонентов двух разновидностей патологических процессов — *гравидарного эктропиона (15 наблюдений)* и *хронического псевдоэрозивного цервицита (24 наблюдения)*.

Морфологическая картина гравидарного эктропиона характеризовалась следующими признаками: микрососочковой гиперплазией покровного железистого эпителия, пролиферацией резервных клеток, новообразованием железистых структур, гипертрофией и гиперсекрецией эпителия стационарных желез, децидуальной трансформацией стромы.

Слизеобразующая активность цервикальных желез имела наглядное отражение на препаратах, окрашенных альциановым синим (*рис. 12*). Здесь отмечалась апикальная метакроматическая окраска и крупнокапельные скопления метакромозирующей субстанции в субнуклеарной зоне glanduloцитов, что создавало видимость крупных оптически пустых интраэпителиальных вакуолей на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Морфологическая картина гравидарного эктропиона во всех биоптатах сопровождалась описанными выше реактивными циркуляторными нарушениями, обусловленными участием шейки матки в родах, — полнокровием сосудов, кровоизлияниями, умеренной лейкоцитарной инфильтрацией стромы.

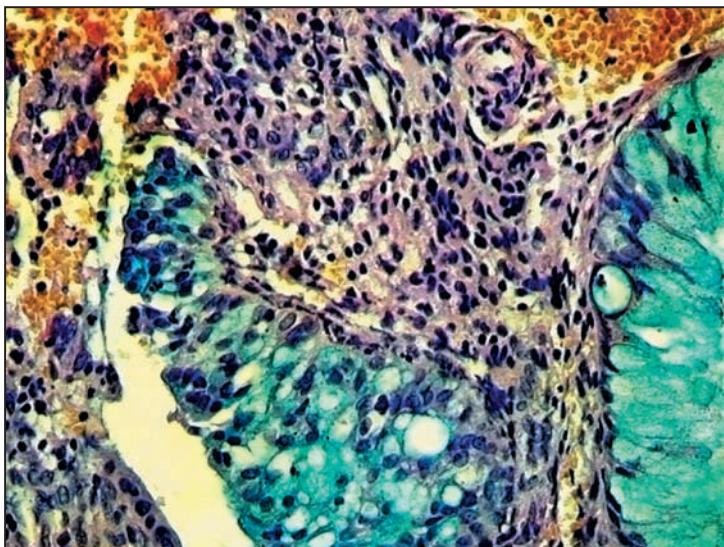


Рис. 12. Гравидарная секреторная реакция цервикальных желез. Окраска альциановым синим. $\times 320$.

Отличительным признаком хронического псевдоэрозивного цервицита служила интенсивная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация стромы с десквамативными изменениями и деформацией гиперплазированных цервикальных желез (*рис. 13*). При этом наряду с гиперсекретирующими железами определялись железы нефункционирующего и атрофического вида с истонченной эпителиальной выстилкой и спавшимся просветом. О длительном существовании патологического процесса дополнительно свидетельствовали эпидермизация отдельных желез, а также склеротические изменения стенок сосудов и стромы.

Биоптаты третьей группы характеризовались некрозом покровного эпителия и формированием эрозии с фибринозно-лейкоцитарным экссудатом на поверхности. В подлежащих участках эктоцервикса определялась воспалительная реакция продуктивно-экссудативного типа с формированием незрелой грануляционной ткани и наличием признаков продуктивного васкулита (*рис. 14*). Наряду с этим выявлялись признаки экссудативного цервицита — полнокровие капилляров, синусоидных и венозных сосудов с краевым стоянием и миграцией сегментоядерных лейкоцитов в окружающую отечную строму. В двух наблюдениях истинная эрозия развилась на фоне гравидарного эктропиона, о чем свидетельствовала гиперплазия секретирующих цервикальных желез, пролиферация резервных клеток и децидуальная реакция стромы. В остальных восьми на-

**Борис Ильич Глуховец
Наталья Германовна Глуховец**

**ВОСХОДЯЩЕЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ
ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЫ**

ISBN 5-98322-141-8



9 785983 221413

Подписано в печать 07.11.05 г.
Формат 60×84 1/16. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Объем 15 п.л.. Тираж 1000 экз.
Заказ № _____

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01
Издательство «МЕДпресс-информ».
107140, Москва, ул. Краснопрудная, д.1, стр.1.
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63
E-mail: office@med-press.ru,
www.med-press.ru

Отпечатано в ИПО «Лев Толстой»