

В. В. Абрамченко, Д. Ф. Костючек,  
Э. Д. Хаджиева

# ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Санкт-Петербург  
СпецЛит

Валерий Абрамченко

**Гнойно-септическая инфекция  
в акушерстве и гинекологии**

«СпецЛит»

2005

**Абрамченко В. В.**

Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии /  
В. В. Абрамченко — «СпецЛит», 2005

ISBN 5-299-00283-1

В руководстве представлен системный подход к снижению материнской смертности у больных с гнойно-септической инфекцией, освещены вопросы акушерского перитонита и сепсиса, профилактики послеоперационных осложнений у беременных и рожениц антибиотиками во время операции кесарева сечения, способы ранней диагностики послеродовых эндометритов, лечения антиоксидантами больных с воспалительными заболеваниями послеродового периода.

ISBN 5-299-00283-1

© Абрамченко В. В., 2005

© СпецЛит, 2005

## Содержание

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	5
ПРЕДИСЛОВИЕ	8
Глава 1	10
ПРОБЛЕМА МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В МИРЕ И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	10
Глава 2	17
НОРМАЛЬНЫЙ БИОЦЕНОЗ ЖЕНСКИХ ГЕНИТАЛИЙ	18
КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И УЧАСТИЕ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ГЕНИТАЛИЙ	20
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЛАГАЛИЩА	22
БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ	22
КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ	23
УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНОЗ	24
ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС	26
УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ	27
УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ МИКОПЛАЗМОЗЫ	32
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА	35
Конец ознакомительного фрагмента.	37

# **Валерий Абрамченко, Дина Костючек, Эвелина Хаджиева Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии**

## **УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ**

АД – артериальное давление  
АЖ – амниотическая жидкость  
АК – аскорбиновая кислота  
АОС – антиоксидантная система  
АПД – аспирационно-промывное дренирование  
АТ – антибактериальная терапия  
АФ – активность фагоцитоза  
АХТ – антибактериальная химиотерапия  
в/в – внутривенно  
в/м – внутримышечно  
ВА – врачебная амбулатория  
ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза  
ВМК – внутриматочная контрацепция  
ВМС – внутриматочные средства  
ВНСММ – вещества низкой и средней молекулярной массы  
ВПГ – вирус простого герпеса  
ВПГ-1 – вирус простого герпеса первого типа  
ВПГ-2 – вирус простого герпеса второго типа  
ВСДМ – высота стояния дна матки  
ГБО – гипербарическая оксигенация  
ГВЗПМ – гнойно-воспалительные заболевания матки и придатков  
ГД – гемодиализ  
ГРЛ – гнойно-резорбтивная лихорадка  
ГС – гемосорбция  
ГСГ – гнойно-септическая гемосорбция  
ГСИ – гнойно-септическая инфекция  
ГШ – геморрагический шок  
ДА – дискриминантный анализ  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДАК – дегидроаскорбиновая кислота  
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание  
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания  
ДКГК – диктогулоновая кислота  
ДНК – дикоксирибонуклеиновая кислота  
ДОВ – диагностический очаг воспаления  
Е-РОК – метод розеткообразования с эритроцитами барана  
ж/к – женская консультация  
ЖКТ – желудочно-кишечная томография

ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИК – иммунные комплексы  
ИРТГ – метод интегральной реографии тела  
ИС – интоксикационный синдром  
ИСЛ – индекс стимуляции лимфоцитов  
ИФ – индекс фагоцитоза  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КДИ – коэффициент дыхательных изменений  
КИТ – коэффициент интегральной тоничности  
КОД – коллоидное осмотическое давление  
КОС – кислотно-основное состояние  
КР – коэффициент резерва  
КС – кесарево сечение  
ЛГ – легочная гипертензия  
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации  
ЛКТ – лизосомально-катионный тест  
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение  
ЛСН – легочная и сердечная недостаточность  
ЛЦР – лигазная цепная реакция  
МИФ – микроиммунофлюоресценция  
МОД – множественные органые дисфункции  
МОК – минутное обращение крови  
МПКС – метроэндометрит после кесарева сечения  
МРБ – межрайонная больница  
МС – материнская смертность  
НИФ – непрямая иммунофлюоресценция  
НР – неспецифическая резистентность  
ОАО – основные акушерские осложнения  
ОВЗМП – острые воспалительные заболевания матки и придатков  
ОДН – острая дыхательная недостаточность  
ОК – оральные контрацептивы  
ОПечН – острая печеночная недостаточность  
ОПН – острая почечная недостаточность  
ОРЭ – осмотическая резистентность эритроцитов  
ОФ – обратимоокисляемая форма  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ОЦП – объем циркулирующей плазмы  
ОЦЭ – объем циркулирующих эритроцитов  
ПБ – показатель баланса  
ПДФ – продукты деградации фибриногена и фибрина  
ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза  
ПИФ – прямая иммунофлюоресценция  
ПМТМ – показатель макрофагальной трансформации мононуклеаров крови  
ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты  
ППКС – перитонит после кесарева сечения  
ПСБ – пенициллинсвязывающие белки  
ПСТ – показатель стабильности  
ПЦР – полимеразная цепная реакция

РБТЛ – реакция бласт-трансформации лимфоцитов  
РДС – респираторный дистресс-синдром  
РДСВ – респираторный дистресс-синдром взрослых  
РИП – реакция иммунного прилипания  
р-р – раствор  
рН – водородный показатель  
РТ – ретикулярные тельца  
РЭС – ретикуло-эндотелиальная система  
СР – свободно-радикальное состояние  
САД – систолическое артериальное давление  
СИ – сердечный индекс  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СПОН – синдром полиорганной недостаточности  
СрАД – среднее артериальное давление  
ССВО – синдром системного воспалительного ответа  
СТШ – синдром токсического шока  
СЦК – средний цитохимический коэффициент  
СШ – септический шок  
ТДП – тест двигательной активности плода  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий  
УБ – участковая больница  
УИ – ударный индекс  
УОК – ударный объем крови  
УФО – ультрафиолетовое облучение  
УФОК – ультрафиолетовое облучение крови  
ФА – фагоцитарная активность  
ФАП – фельдшерско-акушерский пункт  
ФГА – фитогемагглютинин  
ФП – фельдшерский пункт  
хр. – хронический  
ХТС – химиотерапевтические средства  
ЦВД – центральное венозное давление  
ЦИК – циркулирующий иммунный комплекс  
ЦНС – центральная нервная система  
ЦП – церулоплазмин  
ЦРБ – центральная районная больница  
ЧД – частота дыхания  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭИ – эндогенная интоксикация  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭТ – элементарные тельца  
ЯМР – ядерно-магнитный резонанс  
IL – интерлейкины  
max – максимум  
min – минимум  
PAF – фактор активации тромбоцитов  
TNF – тумор некротизирующего фактора

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Руководство посвящено вопросу наиболее тяжелых гнойно-септических осложнений, возникающих после родов и аборт и являющихся частью проблемы общей генитальной инфекции.

Наметившееся увеличение числа аборт, в 1,5 – 2 раза превышающее число родов, привело к росту гнойно-септических заболеваний, особенно тяжелых генерализованных форм (сепсис, перитонит, септический шок).

Несмотря на то что, согласно существующему закону об отмене запрещения аборт, женщины имеют право сами решать вопрос о материнстве, а также имеют возможность пользоваться современными средствами контрацепции для регуляции семьи, у 18 – 20 % гинекологических больных гнойно-септические заболевания связаны с внебольничными инфицированными абортами, в ряде случаев с уже развившимся септическим процессом. Летальность от септического аборт остается высокой и составляет 2 – 6 %, еще выше – от его осложнений (летальность от септического шока – 60 – 80 %).

Гнойно-септическая инфекция (ГСИ) после аборт неблагоприятно сказывается на здоровье женщины, часто является причиной оперативных вмешательств с удалением органа, причиной тяжелых поражений многих органов и систем, инвалидизации и нарушений специфических функций молодых женщин. Стационарное лечение больных с ГСИ весьма продолжительно, что отражается на ритмичности работы многих предприятий, невозможности активного участия женщин в производственной деятельности, порождает семейные проблемы.

В издании особое внимание уделено оценке клинического течения различных форм инфекционных осложнений после аборт. Это особенно важно потому, что в настоящее время несколько изменилась клиническая картина ГСИ после аборт: отмечается длительное стертое течение заболевания, полиморфизм симптоматики сепсиса с развитием интоксикационных неврологических осложнений, возникновение подострых и острых форм тромбгеморрагического синдрома, частый переход сепсиса в септический шок с одновременным поражением 2 – 4 органов (легкие, почки, печень, миокард), отмечается высокая инвалидизация больных, перенесших сепсис, с формированием хронической соматической и эндокринной патологии.

Вопросы этиологии и патогенеза ГСИ после аборт изложены с учетом современных данных о биологических свойствах возбудителей, особенно анаэробно-аэробных ассоциаций, значимости первичного очага как входных ворот инфекции, его бактериальной обсемененности. В руководстве особое внимание обращено на патогенетическую значимость тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительной системы, являющейся важным компонентом антиоксидантной защиты от инфекционной агрессии. Уточнены критерии иммунобиологической реактивности у больных с различными клиническими формами на разных этапах заболевания.

Отдельно изложена классификация по этапам распространения инфекции, основным клиническим формам и вариантам течения. Выделена гнойно-резорбтивная лихорадка как вариант течения осложненного инфицированного аборт и группа риска по генерализации инфекции. Разработаны системы скрининга и автоматизированные формулы расчета для диагностики различных клинических форм ГСИ, особенно в сложных для диагностики случаях.

Мы обращаем внимание коллег на необходимость организации специализированного лечебного процесса больным с ГСИ: решение вопросов диагностики на догоспитальном и госпитальном этапах, организация септических центров с реанимационной службой для осуществления программы многокомпонентной интенсивной терапии с использованием современных методов детоксикации (гемосорбции, гипербарической оксигенации, плазмофереза, гемодиализа, ультрафиолетового облучения крови и др.). Принципы и лечебная тактика пред-



ставлены отдельно по каждой клинической форме ГСИ. На клинических примерах обсуждены ошибки в диагностике и врачебной тактике. Многие аспекты проблемы лечения недостаточно изучены, рекомендации противоречивы, поэтому представленная программа патогенетического лечения имеет непосредственный выход в практику.

В руководстве обсуждены ближайшие и отдаленные результаты лечения больных, перенесших ГСИ после аборта, показаны пути снижения тяжелых полиорганных осложнений. На основании ретроспективного анализа летальных исходов от ГСИ показаны диагностические и тактические ошибки и пути их преодоления. Особый акцент сделан на медицинскую реабилитацию и диспансеризацию этой группы больных.

Многолетний опыт работы в гинекологическом септическом центре Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова и ИАГ РАМН им. Д. О. Отта показал целесообразность, преимущества и трудности в организации специализированной помощи больным с гинекологическими гнойно-септическими заболеваниями. Мы надеемся, что наша работа будет полезна акушерам-гинекологам, хирургам, анестезиологам-реаниматологам при решении диагностических, клинических и лечебных вопросов у больных с этой патологией.

## **Глава 1**

# **МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ И МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ЕЕ СНИЖЕНИЯ**

## **ПРОБЛЕМА МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В МИРЕ И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Материнская смертность в разное время и в разных странах определялась неодинаково, но, к счастью, сейчас достигнуто согласие и на практике почти повсеместно дается определение, принятое Международной федерацией акушеров и гинекологов, и учтены рекомендации Десятого пересмотра Международной классификации болезней и причин смерти (МКБ-10).

Федерация определяет материнскую смерть как смерть, наступившую в связи с беременностью, рождением ребенка или в течение 6 нед. послеродового периода, а МКБ-10 несколько детализирует данное определение: «это смерть женщины во время беременности или в течение 42 дней после окончания беременности независимо от ее продолжительности или локализации, по любой причине, связанной с несчастным случаем или случайным эпизодом».

Достигнуто общее согласие и в отношении классификации случаев материнской смерти:

1. *Непосредственно акушерская смерть вследствие акушерских осложнений беременности, родов и послеродового периода.* Это понятие приравнивается к термину «истинная материнская смерть», который ранее использовался, например, в британском «Конфиденциальном опроснике».

2. *Непосредственно акушерская смерть вследствие ранее существовавших болезней или заболевания, развившегося во время беременности, но не явившаяся ее результатом, а усугубившаяся под ее влиянием.*

3. *Случайная смерть* – от причин, не связанных с беременностью, не усугубившаяся вследствие последней; эта категория исключается из международного определения материнской смертности.

4. *Ассоциированная материнская смерть* – это категория, употребляющаяся ранее, включает непосредственно акушерскую и случайную смерть.

Смерть, связанная с беременностью, была включена в МКБ-10 для использования в странах, где причину смерти невозможно уточнить.

В связи с тем что материнская смертность значительно сократилась, ее показатели больше не соотносятся с 1000 беременностей или родов, и чтобы избавиться от неудобных дробных цифр, знаменатель изменили: теперь материнская смертность рассматривается как число случаев материнской смерти на 100 000 живорожденных или всех рожденных (как живых, так и мертвых) или на 100 000 материнских [Уитфилд Ч. Р., 2003].

Согласно современным европейским экспертам, главными причинами материнской смертности являются:

- *Тромбоэмболия.* Легочная эмболия была основной причиной материнской смерти. Количество смертей до родов и после родов было примерно одинаковым, последние в основном случались после выписки женщин из родильного дома в положенное время.

Выявленными факторами риска оказались: ожирение, длительный постельный режим, хирургические роды и указание на тромбоэмболические осложнения в анамнезе. Часто при этом отмечалось нежелание в профилактических целях прибегать к антикоагулянтам при высоком риске данного осложнения или отказ женщин от полной терапии антикоагулян-

тами, гепарином в частности, когда уже имели место клинические признаки тромбоэмболии в системе легочной артерии (боли в грудной клетке, одышка, гипервентиляция и цианоз). В этих случаях обычно отсутствовали клинические признаки тромбоза глубоких вен, ни рентгенологическая картина, ни ЭКГ не свидетельствовали о данной патологии, не было изменений и при анализе газов крови, однако при аутопсии, как правило, находили тромбоз в венах ног или таза. Диагностические ошибки можно было бы уменьшить, проявляя большую бдительность, более часто используя венографию и вентиляционно-перфузионное сканирование легких. Негативную роль играет и нежелание прибегать к соответствующим антикоагулянтам.

- *Патология, вызванная гипертензией.* Медицинская помощь, не соответствующая стандарту, отмечена в 81 % случаев. Передача важных решений и серьезных хирургических вмешательств недостаточно опытному врачебному персоналу была наиболее частой причиной неудачного ведения беременной. Подобные случаи желательно вести в отделении интенсивной терапии в непосредственной близости от родильного отделения.

- *Кровотечение.* Отмеченное резкое снижение количества материнских смертей от акушерских кровотечений, к сожалению, не распространилось на последние годы. Помощь была сочтена нестандартной, по крайней мере, у 3 из 6 женщин, умерших от отслойки плаценты, и у 4 из 6 – фатальным послеродовым кровотечением.

- *Смерти в начале беременности.*

- *Эктопическая беременность* теперь занимает третье место в перечне причин материнской смертности в Англии и Уэльсе и в Соединенном Королевстве (11,5 %). Нестандартная медицинская помощь имела место в 7 из 16 случаев смерти. Эксперты указывают на необходимость высокой настороженности и большого клинического опыта при выявлении предварительной (еще до разрыва) стадии данной патологии и на важность быстрого определения в крови пациентки хорионического гонадотропина, а также обязательное выполнение лапароскопии и УЗИ опытным специалистом в исследовании полости таза.

- *Аборт.*

- *Наркоз.* Неадекватное анестезиологическое обслуживание имело место при всех случаях, а также имела место не соответствующая стандартным требованиям помощь в послеоперационном периоде, за что теперь главную ответственность несут анестезиологи. При возникновении тех или иных осложнений такие больные должны переводиться в отделения интенсивной терапии. При аспирации желудочного содержимого неадекватность медицинской помощи имела место при всех наблюдениях (все эти женщины получали стандартную антицидную профилактику заблаговременно).

- *Другие непосредственно акушерские материнские смерти.* Из других причин непосредственно акушерских материнских смертей, за исключением 12 внезапных, не получивших объяснения (1 – после аборта, 5 – до родов, 6 – во время родов и в послеродовом периоде), наибольшую группу, почти не уменьшающуюся в последнее время, составляет эмболия амниотической жидкостью. Возможными факторами риска за последние 35 лет являются возраст (более 35 лет), указание на наличие многих родов в анамнезе, перерастяжение матки, необычно сильные маточные сокращения, применение препаратов окситоцина, разрыв матки и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС). Однако вышеуказанные факторы не всегда присутствуют, в частности препараты окситоцина, которые применялись в 5 из 11 случаев. Вместе с тем у многих женщин при наличии одного или нескольких факторов риска роды благополучно завершались без признаков эмболии амниотической жидкостью.

- *Заболевания сердца.* Во всех случаях женщины не получали помощи должного уровня.

- *Прочие смерти,* не обусловленные прямыми акушерскими причинами включают заболевания ЦНС (внутричерепные кровоизлияния) и неадекватно леченую противосудорожными средствами эпилепсию и инфекции.

- *Кесарево сечение* приводит к тому, что показатель смертности всегда непропорционально высок за счет гипертензии, легочной эмболии и сепсиса. При этом 28 % всех смертей связано с операцией кесарево сечение. В 39 % при этом был отмечен факт неадекватной медицинской помощи [Уитфилд Ч. Р., 2004].

В. И. Кулаков (2002), О. В. Шарапова (2002) указывают на относительно высокий уровень материнской и младенческой смертности в России.

Б. Н. Новиков указывает, что принципиально важным показателем, характеризующим деятельность службы в целом, а в ранней степени и всей медицины города, является уровень материнской смертности. Так, в 1999 г. имело место 15 случаев материнской смертности, что составило 47,8 % на 100 000 живорожденных. В структуре материнской смертности первое место (33 %) занимает экстрагенитальная патология. Около 1/3 случаев материнской смертности обусловлено кровотечениями, 20 % связано с гнойно-септической инфекцией после родов и 2 женщины (13 %) погибли от наружной внематочной беременности.

Важно отметить, что в последние годы наблюдалась известная стабилизация показателей материнской смертности в Санкт-Петербурге, который оказался ниже, чем в Москве (в 1995 и 1996 гг. соответственно 64,5 % и 52,3 % случаев на 100 000 живорожденных) и ниже, чем республиканский показатель: по РФ уровень материнской смертности за эти годы соответственно составил 58,7 % и 48,9 % случаев и по Санкт-Петербургу 31,9 % и 34,4 % случаев.

На этом фоне благополучно выглядела ситуация с летальностью от сепсиса: если в структуре материнской смертности по РФ сепсис занимал третье место, составляя 11,9 – 14,0 % от общего числа летальных исходов [Фролова О. Г., 1997], то по Санкт-Петербургу за 1991 – 1995 гг. в результате перитонита и сепсиса погибло всего 7 женщин (4 на 100 000 родов). В 1996 г. летальных исходов от сепсиса не было.

Однако в 1997 г. произошел «прорыв» материнской смертности вследствие гнойно-септической инфекции: из 14 материнских смертей 6 связаны с сепсисом. То есть за один год от сепсиса фактически погибло столько же женщин, сколько за предыдущие 6 лет (7 случаев за 1991 – 1996 гг.).

Замедление темпов снижения материнской смертности от сепсиса отмечено во всем мире. Согласно данным I Всемирного конгресса по проблемам материнской смертности (1997), во многом это объясняется сменой в каждый 10-летний период возбудителей заболевания с доминирующим влиянием в 1990-е гг. пневмококков, стрептококка группы А, энтерококков, стафилококков, грамаэробов, микобактерий туберкулеза [Радзинский В. Е., 1997].

М. А. Репина (1998) выделила следующие особенности развития сепсиса у родильниц: 1) высокая степень инфекционной отягощенности женщин (пневмония, пиелонефрит, сальпингоофорит, эктопия шейки матки, бартолинит и др.), а также наличие текущей урогенитальной инфекции; 2) снижение защитных ресурсов, развитие состояний разной степени иммунной недостаточности; 3) как проявление инфекционной отягощенности; 4) учитывая «многоликость» сепсиса и то, что он включает в себя разные болезни, синдром системной воспалительной реакции фактически предвещал развитие сепсиса и септического шока у всех больных, у которых заболевание прослежено от его начала; 5) особенностью сепсиса у родильниц, как правило, является его крайняя тяжесть, частое развитие септического шока, молниеносность формирования полиорганной недостаточности. Эти особенности клинической картины должны диктовать срочность всех лечебных действий, так как их неадекватность или несвоевременность быстро влияют на исход.

Учитывая тяжесть течения сепсиса у беременных и родильниц, очевидно значение адекватного наблюдения, своевременного выявления синдрома системной воспалительной реакции (включает два и более признаков, из них: лихорадка 38 °С и более или температура менее 36 °С; частота сердечных сокращений более 90 в мин; частота дыхания более 20 в мин; лейкоцитоз

более  $12 \cdot 10^9/\text{л}$  либо менее  $4 \cdot 10^9/\text{л}$ , или незрелые формы нейтрофилов – более 10 %;  $\text{PCO}_2$  менее 32 мм рт. ст.), тем более – сепсиса, полноценного лечения.

Недооценка ситуации и недостаточность обследования имели место фактически во всех 6 случаях, как на этапах беременности, так и в послеродовом периоде.

Известно, что своевременное оперативное лечение при сепсисе является одним из основных компонентов эффективной интенсивной терапии. Такие методы лечения сепсиса, как плазмообмен, ультрафильтрация, дискретный плазмоферез и др., – это функция специализированных центров. В акушерских стационарах главным являются надежная профилактика, своевременные диагностика и начало лечения сепсиса. Одним из средств защиты от тяжелого сепсиса и септического шока, безусловно, является антибактериальная терапия с применением современных  $\beta$ -лактамных антибиотиков. Следует отметить, что такая терапия фактически не используется в родильных домах, и базовыми антибиотиками остаются препараты полусинтетических пенициллинов, гентамицин, некоторые цефалоспорины, причем, как правило, в минимальных суточных дозах (ампиокс 4 г/сут., ампициллин 4 – 6 г/сут. и т. д.). Точно так же фактически не используются средства иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапии: как известно, беременность – это уже иммунодефицитное состояние, тем более, если она осложнена или развивается на неблагоприятном экстрагенитальном или социально-экономическом фоне.

По мнению М. А. Репиной (1998), гнойно-септические осложнения у беременных и родильниц явились основной причиной материнской смертности в 1997 г., что связано с ростом частоты урогенитальной инфекции, сопутствующих экстрагенитальных заболеваний и осложнений беременности. Обращает на себя внимание стертость, невыраженность симптомов на этапе развития синдрома системной воспалительной реакции и тяжесть, быстрота прогрессирования следующих стадий септического процесса, быстрота развития необратимого шока.

Учитывая современные особенности течения сепсиса у родильниц, необходим пересмотр алгоритмов обследования с включением информативных методов диагностики и рекомендаций их обязательного выполнения у пациенток из группы риска инфекционно-воспалительных осложнений. Также необходим срочный пересмотр подходов к антибактериальному и другим компонентам интенсивного лечения сепсиса и его профилактике в родильных домах.

Снижение материнской смертности возможно добиться за счет снижения смертности женщин от внематочной беременности и осложнений при прерывании беременности во II триместре [Новиков Б. Н., 1998].

В работе М. А. Репиной (1997) представлен аналитический обзор причин и структуры материнской смертности в Санкт-Петербурге за последние 25 лет. Показаны пути оптимизации помощи беременным женщинам на амбулаторном, стационарном уровнях, снижения вероятности врачебных ошибок.

Показатель материнской смертности в странах Западной Европы и в США в настоящее время составляет 2 – 10 на 100 000 живорожденных детей. В Российской Федерации материнская смертность в 1988 – 1992 гг. составила 50,0 – 49,0 – 47,4 – 52,4 на 100 000 живорожденных с колебаниями по регионам от 14,1 до 106,6 в 1992 г. В последующие годы существенной динамики в показателях не произошло.

По мнению М. А. Репиной (1997), несмотря на постоянное внедрение новых, более современных медицинских технологий в диагностический и лечебный процесс акушерских амбулаторных и госпитальных учреждений, в течение 25 лет в Санкт-Петербурге динамики материнской смертности нет. Повлияло ли резкое снижение рождаемости на число материнских смертей? Анализ материалов показывает, что в Санкт-Петербурге сохраняется показатель, который в 6 – 8 раз превышает таковой в развитых странах мира. Каковы же причины способствуют сохранению стабильно высокого показателя материнской смертности в Санкт-Петербурге? При рассмотрении структуры материнской смертности удерживается значение аборта,

растет значение экстрагенитальных заболеваний и связанных с ними осложнений. Отражением состояния здоровья женщин в значительной степени являются гнойно-воспалительные осложнения беременности и родов. На основании результатов 20-летней работы городского Центра послеродовых септических заболеваний и анализа материнской смертности по Санкт-Петербургу за этот период можно сделать вывод о необходимости прерывания беременности при ее осложнении тяжелой септической инфекцией любой локализации. В противном случае свойственное беременности снижение иммунной защиты способствует быстрой генерализации заболевания, развитию септициемии.

В целом материнская смертность от гнойно-воспалительных заболеваний имеет тенденцию к снижению: в последние 10 лет она составила 4 на 100 000 родов по сравнению с 6 – 7 случаями на 100 000 в предыдущие 15 лет.

Снижение материнской смертности от сепсиса, перитонита тем более очевидно, что оно происходит на фоне значительного роста частоты операции кесарева сечения, т. е. фактически в 2 раза больше, чем в предыдущие 5 лет и в 3 – 5 раз больше, чем в 1971 – 1985 гг. В то же время, именно операция кесарева сечения является основной причиной тяжелой раневой инфекции послеродового периода – перитонита, эндометрита, сепсиса.

М. А. Репина (1997) полагает, что снижение летальности от сепсиса, перитонита объясняется соответствующей организацией службы родовспоможения, при которой обеспечен своевременный вывоз заболевших в городской специализированный центр.

Имеет значение и общее снижение частоты тяжелых инфекционно-воспалительных осложнений в родильных домах, что связано с уменьшением числа родов в городе и, следовательно, лучшими условиями для выполнения санитарно-противоэпидемического режима в родильных домах с созданием палат совместного пребывания матери и ребенка.

Отказ от кормления детей по часам, переход к совместному пребыванию матери и ребенка в родильных домах привел к резкому (более чем в 2 раза) снижению частоты лактационных маститов. Кроме того, в 1991 – 1995 гг. в специализированное отделение поступило только 73 больных сепсисом, перитонитом, что фактически в 2 раза меньше, чем в 1981 – 1985 гг. (соответственно 38,4 и 71,4 на 10 тыс.) [Репина М. А., 1997].

В Европе удалось резко уменьшить материнскую смертность, например в Великобритании в 100 раз. Едва ли ни третье место среди причин материнской смертности занимают ятрогенные осложнения (по разным данным, от 15 до 24,6 %). В том числе так называемая «наркотическая смерть» составляет по РФ около 5 % [Серов В. Н., Маркин С. А., 2003]. Среди причин материнской смертности, обусловленной анестезией, особенно смерти в результате общей анестезии, в США, например, ведущей причиной является аспирация. Смешанные причины включают в себя аллергические реакции, неадекватное разрушение миорелаксантов, внутривенную перегрузку, эпизод послеоперационной асфиксии и неправильное проведение эпидуральной блокады у пациенток с заболеваниями сердца.

- *Неудавшаяся интубация трахеи.* Анализ материнской смертности в результате анестезии выявил, что проблемы «трудной интубации» относятся к наиболее часто встречаемой категории ее причин.

*Смертность в результате регионарной анестезии. Коллапс сердечно-сосудистой системы.*

*Токсичность местных анестетиков.*

*Не распознанные события во время региональной блокады.* Таким образом, снижение материнской смертности, обусловленной анестезией, требует внимательного назначения сильнодействующих препаратов квалифицированным персоналом. Поскольку в многопрофильных больницах анестезиологическая служба объединена, круглосуточная анестезия в акушерстве, обеспечиваемая даже общими анестезиологами в составе хорошо оснащенных, полностью

укомплектованных родильных бригад должна повысить безопасность матерей и новорожденных [Серов В. Н., Маркин С. А., 2003].

По данным ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНФПА (2004), приведены данные о материнской смертности в 2000 г., уменьшение материнской смертности явилось одной из главных целей нескольких современных интернациональных конгрессов. При этом количество материнских смертей в 2000 г. в мире составило 529 000.

Количество смертей было почти равным при распределении между Африкой (251 000) и Азией (253 000) и приблизительно около 4 % (22 000) в Латинской Америке и на Карибских островах, и менее чем 1 % (2500) в большинстве развитых регионов мира. При определении соотношения материнской смертности (ММР) в мире составило 400 на 100 000 живорожденных. Наивысшим это соотношение было в Африке (830), затем Азии (330), Океании (240), Латинской Америке и Карибских островах (190) и в развитых странах (20).

Наивысшая материнская смертность отмечена в Индии (136 000), затем Нигерии (37 000), Пакистане (26 000), Демократической республике Конго и Эфиопии (24 000), Объединенной республике Танзания (21 000), Афганистане (20 000), Бангладеше (16 000), Анголе, Китае и Кении (11 000 в каждой стране), Индонезии и Уганде (по 10 000 в каждой). Эти 13 стран составили 67 % всех материнских смертей (табл. 1).

При этом риску материнской смерти при беременности на Сахаре подвергается 1 женщина из 16 в течение ее жизни по сравнению с 1 женщиной из 2 800 в развитых странах. Однако определение частоты материнской смертности в различных регионах мира представляется трудной проблемой по многим причинам, в частности демографическим, экономическим, социальным, системой здоровья (антенатальная помощь и др.).

Таблица 1

**Материнская смертность в мире за 2000 г.  
(ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНФПА) [WHO, UNICEF, UNFPA, 2004]**

<b>Регион</b>	<b>Соотношение материнской смертности (материнские смерти на 100 000 живорожденных)</b>	<b>Количество материнских смертей</b>	<b>Риск материнской смерти на про- тяжении всей жизни, 1 в:</b>
В мире	400	529 000	74
Развитые регионы *	20	2 500	2 800
Европа	24	1 700	2 400
Развивающиеся регионы	440	527 000	61
Африка	830	251 000	20
Северная Африка **	130	4 600	210
Сахара (Африка)	920	247 000	16
Азия	330	253 000	94
Восточная Азия	55	11 000	840
Южно-Центральная Азия	520	207 000	46
Южно-Восточная Азия	210	25 000	140
Западная Азия	190	9 800	120
Латинская Америка и Карибы	190	22 000	160
Океания	240	530	83

\*Включая в дополнение к Европе, Канаду, США, Японию, Австралию и Новую Зеландию, которые были исключены из общих регионов.

\*\*Исключая Судан, который был включен в регион Сахары (Африка).



## *Глава 2*

# **ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВАЖНЕЙШИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**

Анатомические и физиологические изменения во время беременности объясняют многие особенности протекания местных и общих инфекционных процессов у женщин. Многие инфекционные заболевания у беременных женщин протекают тяжелее, чем у небеременных. Из-за токсического действия возбудителя или из-за передачи его плоду может произойти выкидыш.

Местные воспалительные процессы в репродуктивных органах отражаются на способности к зачатию, вынашиванию плода. Нормальные роды нередко сопровождаются послеродовыми гнойно-септическими осложнениями. Заболевания органов репродуктивной системы настолько часты у женщин 15 – 45 лет, если они живут половой жизнью, что те или иные заболевания встречаются у большинства с локализацией процесса в верхних или нижних отделах полового тракта. Последствия воспалительных заболеваний женских половых органов включают возможность внематочной беременности, бесплодия, не говоря уже о постоянных или рецидивирующих болях внизу живота и в пояснице.

Ранняя диагностика и раннее начало лечения любых воспалительных заболеваний женских гениталий снижают инфекционную заболеваемость и предупреждают возникновение тяжелых последствий в виде бесплодия, заражения новорожденных детей.

Пробелы в терапии этих заболеваний связаны с поздним установлением этиологического анамнеза, поздним назначением лечения и выбором неадекватного лечебного препарата, что приводит к воздействию не только на возбудителя заболевания, но и на естественную микрофлору половых путей, которая служит первым защитным барьером на пути внедрения патогенных микроорганизмов. Поэтому полезно знать количественные и качественные параметры нормальной микрофлоры гениталий.

## НОРМАЛЬНЫЙ БИОЦЕНОЗ ЖЕНСКИХ ГЕНИТАЛИЙ

Микробиозом принято называть совокупность микроорганизмов, населяющих влагалище и часть шейки матки. Нормальный микробиоценоз – это состав микрофлоры влагалища. Его основу составляют облигатные *анаэробные бактерии*, изучение которых началось относительно недавно, *факультативные бактерии*, не требующие для своего развития строго анаэробных условий, а также *аэробы* и *микроаэрофилы*, нуждающиеся в кислороде. Влажность, температура, наличие питательных веществ, оптимальная концентрация ионов водорода и значений окислительно-восстановительного потенциала поддерживают рост и размножение микроорганизмов.

Микрофлора влагалища постоянно обогащается за счет попадания микроорганизмов из прилегающих областей – кожи промежности, наружных гениталий, уретры, околоанальной области, однако она всегда более обильна, нежели микрофлора смежных областей. У здоровых женщин в период от менархе до менопаузы во влагалище доминируют *молочнокислые бактерии* нескольких видов. Они способны расщеплять глюкозу с образованием органических кислот, главной из которых является молочная кислота. Водородный показатель (рН) влагалищной среды составляет 4,0 – 4,5, что препятствует размножению большинства микроорганизмов, для которых благоприятна нейтральная или слабощелочная среда.

Характер микробиоты влагалища тесно связан с гормональной функцией яичников. В препубертатном периоде и после наступления менопаузы во влагалище вегетирует микрофлора, свойственная коже наружных гениталий.

У женщин репродуктивного возраста во влагалище доминирует лактобациллярная микрофлора. Несмотря на это, множество других микробных видов – бактерий, дрожжеподобных грибов, микоплазм – присутствуют в этой открытой полости. Среди них часто встречаются *грамположительные кокки* (эпидермальный и золотистый стафилококки, энтерококки, стрептококки разных серологических групп), *коринебактерии*, *грамотрицательные бактерии кишечной группы*, а также многочисленные виды *анаэробных бактерий*. В среднем из одной пробы влагалищного содержимого выделяют от 4 до 10 разных видов микроорганизмов.

В механизме заселения уретры, влагалища, шейки матки играют роль две категории факторов: те, которые обеспечивают микроорганизмам возможность выжить в этих областях, и те, которые позволяют бактериям прикрепиться к поверхности эпителиальных клеток. Специфическое прикрепление (адгезия) обеспечивается специальными приспособлениями бактериальной клетки – выростами в виде пилей и фимбрий, особыми химическими соединениями лектинами – гликопротеинами, которые обладают способностью ковалентно присоединяться к рецепторам клетки эпителия. Существует и межбактериальная адгезия, или опосредованная адгезия, при которой клетки организма-хозяина служат местом прикрепления одних видов бактерий, а на них прикрепляются другие виды. Число рецепторов на одной клетке ограничено. Закрепившись на рецепторах, микроорганизмы продуцируют полисахариды, обволакивающие микробную клетку. В результате образуется гликокаликс, который защищает бактерии от неблагоприятных для них влияний – антител, лизоцима, бактериофагов, простейших. В состоянии биопленки микроорганизмы в десятки и сотни раз более устойчивы по сравнению с нахождением их в свободно плавающем состоянии.

Регулирующее влияние на количество и состав микрофлоры оказывают антимикробные вещества неспецифического действия, образуемые клетками организма-хозяина, – лизоцим, трансферрин, комплемент, интерфероны, а также специфически действующие антитела, содержащиеся в цервикальной слизи.

И все же наиболее заметное влияние на индигенную микрофлору половых путей оказывает гормональное состояние и е. Повышенная секреция эстрогенов сопровождается утолщением

слизистой оболочки, ороговением и слущиванием поверхностного слоя эпителия влагалища, который служит субстратом для обильного размножения лактобацилл. Степень зрелости влагалищного эпителия и количественное содержание лактобацилл тесно связаны между собой. При менструациях микрофлора половых путей меняется количественно и качественно. За 7 дней до менструаций содержание факультативных бактерий снижается в 100 раз, одновременно резко возрастает количество анаэробов. Такое состояние продолжается во время менструального кровотечения и неделю спустя после него.

Среди экзогенных влияний на микрофлору половых путей необходимо отметить внесение бактерий во влагалище при спринцеваниях, при половом акте. Лекарственные препараты общего и местного действия могут подавлять естественную микрофлору, и в условиях конкуренции за субстрат и пространство может быть нарушен баланс между отдельными микробными видами, как это имеет место при бактериальном вагинозе. Ассоциация гарднерелл, анаэробных видов бактерий, генитальных микоплазм вытесняет лактобациллы вначале частично, затем полностью. Продукты метаболизма анаэробных бактерий обуславливают неприятный аминный запах выделений из влагалища, напоминающий запах рыбы.

Большинство микробных заболеваний женских половых органов является болезнями, передаваемыми половым путем. Таковы не только сифилис, гонорея, трихомоноз, генитальный герпес, генитальный хламидиоз, мягкий шанкр, но и ряд так называемых новых венерических болезней, о передаче которых половым путем ранее не было известно. К их возбудителям относятся вирус гепатита В, вирус цитомегалии человека, вирус иммунодефицита человека, вирусы папилломы человека, менингококки, шигеллы. Возможна смешанная инфекция, вызванная несколькими сексуально трансмиссивными агентами, а также участие в инфекционном процессе бактерий из состава нормальной микрофлоры, вторично инвазирующей поврежденные ткани.

## КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И УЧАСТИЕ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ГЕНИТАЛИЙ

Термин колонизационная резистентность был введен в научную литературу относительно недавно (1981) и означает совокупность механизмов, придающих стабильность микрофлоре и предотвращающих заселение данной ниши посторонними микроорганизмами.

Наличие индигенной, главным образом анаэробной, микрофлоры является одним из основных механизмов защиты половых путей от патогенных бактерий. Выраженный антагонистический эффект в отношении широкого круга патогенов проявляют лактобациллы, которые помимо образования молочной кислоты продуцируют перекись водорода и бактериоцины, угнетающие развитие посторонних микроорганизмов. Кроме того, лактобациллы и неспорообразующие анаэробы проявляют высокую конкурентоспособность в заселении экологической ниши. Индигенные бактерии формируют достаточно плотную биопленку, а хорошо выраженный гликокаликс препятствует адгезии посторонних бактерий на рецепторы клеток эпителия.

Снижение колонизационной резистентности приводит к дисбалансу резидентной микрофлоры влагалища. При нормальной эстрогенной насыщенности создаются благоприятные условия для размножения лактобацилл и неблагоприятные для грамотрицательных аэробных и факультативно анаэробных бактерий кишечной группы. Многие исследователи указывают на то, что в III триместре беременности во влагалищном биоценозе нередко отмечается присутствие дрожжеподобных грибов, при этом даже в большом количестве. Следует признать, что это физиологическое изменение микробиоценоза нередко ошибочно трактуется как *влагалищный микоз*, который следует медикаментозно регулировать, что вряд ли целесообразно.

Введение в практику контрацептивных средств, как оральных, так и внутриматочных, снова привлекло внимание врачей к составу влагалищной микрофлоры. Уже в 1960-е гг. появились сообщения о том, что применение оральных (гормональных) контрацептивов сопровождается учащением кандидозного вульвовагинита и возникновением воспалительного процесса. Однако специальные исследования состава микробиоты влагалища у женщин, пользующихся длительное время оральными контрацептивами, показали, что грибы рода *Candida* одинаково часто обнаружены как у пользующихся оральными контрацептивными препаратами, так и у не пользующихся ими, хотя видовой состав кандид не одинаков. Потенциально более патогенный вид *Candida albicans* чаще встречался у женщин, пользующихся оральными контрацептивами, в то время как у тех, кто ими не пользовался, выделены потенциально менее патогенные виды — *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Torulopsis glabrata*.

Внутриматочные контрацептивы могут заселяться микроорганизмами, проникающими в полость матки из влагалища. Среди микробных видов, которые находили на удаленном контрацептивном средстве, доминировали актиномицеты и негемолитические стрептококки, микроорганизмы с низкой потенциальной патогенностью, которые редко вызывают воспалительные заболевания. При осложнениях в виде tuboовариальных абсцессов в удаленных во время операции массах находили, кроме актиномицет, неспорообразующие анаэробы.

Современные гигиенические средства — вагинальные тампоны и прокладки привлекли к себе внимание в первую очередь потому, что они не стерилизуются перед выпуском в продажу. Тампоны тесно прилегают к стенкам влагалища, на них могут находить условия для своего развития разнообразные обитатели влагалища, изменяя состав микрофлоры. Использование вагинальных тампонов во время менструаций, за счет увеличения питательных веществ для бактерий, впитываемых из крови, казалось бы, должно решительно менять микробный состав и количество бактерий во влагалище. Обширные исследования показали, однако, что

существенных изменений во влагалищной микробиоте не происходит. При этом тампоны из разных материалов (хлопок, вискоза, смесовый материал) и прокладки из этих же материалов не увеличивают содержания грамотрицательных факультативных бактерий, как этого можно было ожидать.

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЛАГАЛИЩА

Воспалительные заболевания влагалища часто сопровождаются более или менее выраженными воспалительными симптомами заболевания вульвы. В таких случаях принято говорить о вульвовагинитах.

Таблица 2

### Типы вульвовагинитов у взрослых

Отличительные признаки	Тип вульвовагинита		
	бактериальный (гарднереллы, анаэробы, микоплазмы)	кандидозный (виды рода кандиды)	трихомонадный (влагалищная трихомонада)
Основные симптомы	Едкие выделения (аминный вагинит)	Сильный зуд вульвы, умеренные рыхлые выделения без запаха	Обильные жидкие или водянистые выделения, часто с плохим запахом
Вульвит	Обычно нет	Часто	Иногда
Состояние слизистой	Легкое воспаление	Эритема и белые рыхлые налеты	Эритема иногда с петехиями (цервикс)
рН влагалища	4,5	4,5	5,0
Аминный запах (с 10% КОН)	Сильный	Отсутствует	Часто бывает
Микроскопия	Скучно гранулоциты, скудно лактобациллы, обильно грамположительные кокки-бактерии	Умеренное число гранулоцитов и клеток эпителия, в 80% случаев почкующиеся дрожжи и псевдомонии	Умеренное количество гранулоцитов, подвижные трихомонады

Среди воспалительных заболеваний влагалища следует остановиться на трех основных типах, в диагностике которых обращает на себя внимание стремление практикующих врачей применять сложные современные методы выявления возбудителя заболевания, в то время как вполне достаточны в подавляющем большинстве случаев простые общедоступные приемы. В табл. 2 приведены отличительные признаки различных типов вульвовагинитов.

## БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Из трех типов воспалительных заболеваний влагалища самым частым является бактериальный вагиноз, он встречается у 30 – 40 % женщин. Как видно из табл. 2, воспалительные проявления минимальны, жалобы больных на обильные выделения с неприятным запахом. Микрофлора влагалища при этом заболевании характеризуется резким уменьшением лактобацилл и наличием огромного количества смешанной микрофлоры: грамположительных коккобактерий, вибрионов (род *Mobiluncus*), грамотрицательных нежных тонких палочек (род *Bacteriodes*). Дискуссия о значении при этой патологии *Gardnerella vaginalis* как единственного агента – возбудителя заболевания завершилась признанием этиологической роли ассоциации микро-

организмов, состоящей из *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.* и др. Сейчас принято считать, что бактериальный вагиноз – это дисбактериоз влагалища, однако патогенез этого состояния остается неясным. Применение антибиотиков, активных в отношении анаэробов, дает лечебный эффект, но рецидивы заболевания часты. Достаточных подтверждений сексуального пути передачи заболевания не получено.

Лабораторная диагностика. Основу диагностики составляют следующие признаки:

- слабо выраженное воспаление стенки влагалища;
- отсутствие или незначительное количество лейкоцитов в мазке;
- жидкие обильные выделения с запахом рыбы;
- выделение аммиака при добавлении к капле выделений раствора KOH;
- отсутствие или незначительное количество лактобацилл в мазке;
- обильная смешанная микрофлора, покрывающая клетки эпителия влагалища с образованием так называемых ключевых клеток (*clue cells*).

Для лабораторного подтверждения диагноза нет необходимости проводить посевы влагалищных выделений. Достаточно произвести микроскопию нативного или окрашенного препарата из влагалищных выделений. Совокупность перечисленных выше признаков и характерная картина в микроскопическом препарате не оставляют сомнений в диагнозе.

## КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ

Кандидозное поражение слизистой влагалища является вторым по распространенности заболеванием женщин репродуктивного возраста. Существует также кандидозное поражение органов мочевой системы. У мужчин кандиды вызывают воспалительный процесс головки полового члена, крайней плоти и мочевых органов.

Дрожжеподобные грибы широко распространены в природе. Заболевания у людей возникают при гормональном дисбалансе, дефектах общего и местного иммунитета, нарушениях нормального микробиоценоза полостей вследствие передозировки антибиотиков широкого спектра действия, при этом в качестве возбудителя заболевания выступают грибы, находящиеся в организме, — *эндогенная инфекция*. Передача кандид при половом контакте не имеет достаточного подтверждения.

Клинически *кандидозный вагинит* проявляется ясно различимыми признаками, хотя существуют атипичные формы заболевания, особенно при рецидивирующем течении.

Дрожжеподобные грибы *Candida* относятся к семейству *Cryptococcaceae* несовершенных грибов *Deuteromycetes*, поскольку не имеют половых форм размножения и половых спор. Морфологически они являются одноклеточными организмами, клетки имеют круглую или овальную форму, а также образуют нитевидные формы при линейном расположении почкующихся элементов – гифы и псевдогифы. Как и все эукариоты, грибы рода *Candida* имеют оформленное ядро, иногда несколько ядер. Клетка окружена клеточной стенкой, содержащей хитин и целлюлозу. Величина дрожжевой клетки 3 – 4 мкм. Кроме псевдогифов кандиды могут образовывать истинные гифы, которые имеют параллельные стенки и септы, в то время как псевдогифы на концах суживаются.

При исследовании вагинальных выделений наиболее часто встречается вид *C. albicans* (около 90 %), а также и другие виды этого рода — *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi*. Встречаются грибы рода *Torulopsis* – *T. glabrata*. В настоящее время *T. glabrata* признаны нормальной составной частью влагалищной микрофлоры.

Кандиды хорошо растут на простых питательных средах, в том числе на кровяном агаре, сусло-агаре, картофельном и рисовом агаре, среде Сабуро с глюкозой или мальтозой. Колонии кандид влажные, кремового цвета, выпуклые, блестящие или матовые. Виды кандид различают по ассимиляции углеводов как единственного источника питания и по ферментации углеводов.

Лабораторная диагностика. Микроскопический метод является предпочтительным, поскольку у 20 % здоровых женщин во влагалище в небольших количествах присутствуют кандиды, которые вырастут при посеве, что даст основание для неправильного диагноза кандидоза влагалища.

Культуральный метод полезен при хроническом рецидивирующем течении заболевания, при атипичных формах, когда исключены другие возможные возбудители.

В лабораторию врач присылает препарат-мазок из отделяемого влагалища и пробирку с ватным тупфером, которым был взят материал из заднего свода влагалища или уретры, а также среднюю порцию свободно выпущенной мочи в стерильной пробирке. Для микроскопии используют неокрашенные препараты, а также обработанные раствором КОН, окрашенные метиленовой синью, по Граму, по Романовскому – Гимзе.

В основе диагноза лежит обнаружение элементов гриба: единичных почкующихся клеток, псевдомицелия, других морфологических структур (бластоконидии, псевдогифы). Решение о значимости обнаруженных дрожжеподобных грибов принимает клиницист.

Культуральный метод. Полученный от больной материал после микроскопии засевают на 2 – 3 среды (сусло-агар, кровяной агар, плотная среда Сабуро, среда Vagicult фирмы «Orion Diagnostica» (Финляндия). Инкубация происходит при 37 °С, так как патогенные для человека грибы вырастают при этой температуре, в то время как для сапрофитов этот режим неблагоприятен.

Оценивают полуколичественно рост на плотных средах и отбирают чистые культуры для последующей идентификации. На рисовый агар делают разреженный посев (разведения или посев штрихом для получения изолированных колоний). Поверх посева накладывают покровное стекло, оставляют культуру на 18 – 48 ч при комнатной температуре, после чего микроскопируют в фазово-контрастном микроскопе или при опущенном конденсоре. Оценивают форму псевдогифов, расположение псевдоконидий вдоль псевдогифов.

Для быстрого определения *C. albicans* делают посев в капилляре на среду с лошадиной или телячьей эмбриональной сывороткой. Этот вид кандид (самый частый) через 2 ч инкубации дает росток псевдогифа.

При необходимости дальнейшей точной идентификации используют наборы углеводов для проверки их утилизации и ферментации. Очень удобны наборы фирмы «Abbott», которые благодаря компьютерной программе производят определение вида дрожжеподобного гриба. В настоящее время аналогичные наборы как для компьютерного, так и визуального учета ферментации углеводов имеются на отечественном рынке.

## УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНОЗ

Это заболевание по распространенности занимает третье место в поражении влагалища.

Трихомонады являются одноклеточными простейшими. Форма их клетки вариабельна, чаще грушевидная, но могут наблюдаться овальные и удлинённые веретенообразные формы. Трихомонады являются жгутиковыми эукариотами и относятся к классу жгутиконосцев — *Flagellata*. В организме человека паразитируют 3 вида трихомонад: *Trichomonas intestinalis* – кишечная трихомонада, *Trichomonas elongata* – ротовая трихомонада и *Trichomonas vaginalis* – влагалищная трихомонада. Только *T. vaginalis* поражает урогенитальный тракт и является патогенной для человека, вызывая различные воспалительные заболевания: уретрит, эндоцервицит, вагинит, бартолинит и др.

Длина тела влагалищной трихомонады находится в пределах от 5 до 30 мкм, ширина – 5 – 8 мкм. Тело состоит из цитоплазмы, ядра, парабазального тела, блефаропласта, ризопласта, аксостилия, ундулирующей мембраны, краевой и парабазальной фибриллы и жгутиков. Цитоплазма состоит из тонкозернистой массы. Ядро продолговатой овальной формы расположено



в передней трети тела. Впереди ядра находится блефаропласт, от которого берут начало 4 свободных жгутика, выполняющие роль органоидов движения. Они принимают участие в захватывании пищи. В окрашенных препаратах жгутики трудно различимы, повреждаются в связи с хрупкостью при фиксации и окраске препарата.

Трихомонады – факультативные анаэробы, оптимум роста – при температуре 37 С, культивируются в питательных средах в присутствии и при отсутствии других микроорганизмов.

Встречаются штаммы влагалищных трихомонад, которые не вызывают клинических симптомов, однако при половой передаче у партнера они вызывают развитие воспалительного процесса. Переход бессимптомной формы трихомоноза в манифестную возможен при нарушении равновесия микроб – макроорганизм вследствие изменения реактивности организма при инфекционном заболевании, переохлаждении, изменении гормонального статуса и других влияниях, снижающих местную резистентность или иммунитет.

Диагноз трихомоноза устанавливается только при обнаружении трихомонад в клиническом материале. Им служит отделяемое уретры, цервикального канала, влагалища. Желательно проводить повторные многократные исследования. У женщин материал для исследования следует брать перед менструацией или через 1 – 2 дня после нее, так как в это время количество влагалищных трихомонад увеличено и клинические проявления усилены. Перед обследованием рекомендуется воздержание от половых сношений, спринцеваний, приема медикаментов.

Лабораторная диагностика. Используется микроскопия нативных препаратов, микроскопия окрашенных препаратов и культуральный метод.

Нативный препарат готовят из смыва из влагалища или из суспензии полученного тупфером отделяемого шейки матки, протоков желез в теплом физиологическом растворе. Готовят препарат в виде раздавленной или висячей капли. При микроскопии трихомонады среди клеточных элементов и микроорганизмов обнаруживают по специфической подвижности.

В окрашенных препаратах, в особенности при окраске по Романовскому – Гимзе, хорошо видны все или большинство структурных составляющих тела трихомонад. Положительный ответ дают лишь при обнаружении типичных по морфологии трихомонад. Микроскопия окрашенных препаратов является простым, дешевым и доступным методом диагностики, но менее чувствительным и специфичным по сравнению с культуральным методом.

Влагалищные трихомонады хорошо растут на искусственных питательных средах, содержащих антибиотики для подавления бактериальных влагалищных форм. Оптимум их роста при pH 5,8 – 6,3 и температуре 37 С в солевых растворах с добавлением сыворотки крови (лошадиной, эмбриональной телячьей и др.). Хороший результат нами получен при использовании коммерческой среды Vagicult. В жидких средах трихомонады дают придонный рост в виде беловатого плотного осадка. Пастеровской пипеткой берут часть этого осадка и готовят препарат для микроскопии. Обычно это делают на 3 – 5-й день после посева, при отрицательном результате продолжают инкубацию посевов до 9 – 17 дней. В препарате из придонного роста трихомонады обнаруживаются скоплениями, которые активно двигаются, а в окрашенных препаратах по Романовскому – Гимзе хорошо видны жгутики и другие клеточные структуры простейшего.

Помимо описанных трех наиболее частых микробных поражений влагалища и шейки матки внимание врачей все больше привлекают инфекционные агенты, которые не дают каких-либо клинических проявлений заболевания в момент обследования или проявления этих заболеваний сходны со многими другими состояниями, не имеют патогномоничных симптомов. Речь идет о вирусных, хламидийных и микоплазменных инфекциях, последствием которых могут стать бесплодие, внематочная беременность, невынашивание беременности и осложненное течение беременности и родов. Диагностика перечисленных инфекций сложна также тем, что присутствие

возбудителя в организме иногда продолжается в течение всей жизни, как это имеет место при герпетической инфекции.

## ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Клинические проявления герпеса известны с давних пор, однако термин генитальный герпес введен в медицинскую практику недавно и связан с изучением разных штаммов вируса и разделением их между двумя типами – вирус простого герпеса первого типа (ВПГ-1) и вирус простого герпеса второго типа (ВПГ-2). Эпидемиология двух типов вируса различна, хотя во многом провести четкие эпидемиологические границы не представляется возможным.

Заражение людей ВПГ-1 начинается в детстве при прямом контакте с зараженными людьми. У взрослых инфицированность достигает 70 – 80 %.

Распространение ВПГ-2 связано с сексуальной активностью, оно повышается начиная с подросткового возраста и доходит до 15 % у взрослого населения, а в отдельных группах населения достигает 50 %.

Для герпетической инфекции, вызванной любым типом ВПГ, характерен переход первичной инфекции в латентную форму с периодическими рецидивами. В межрецидивный период вирус сохраняется в нервных клетках спинных сенсорных ганглиев. Реактивация вируса сопровождается экскрецией вируса из первичных очагов на коже и слизистых оболочках, причем клинические проявления заболевания не всегда могут присутствовать.

Распространение вируса происходит при прямом контакте с инфицированным выделителем вируса, в том числе и бессимптомным. Для ВПГ-2 характерна передача вируса при половом контакте. Перенесенная в детстве инфекция, обусловленная ВПГ-1, не предотвращает заражения ВПГ-2, но тяжесть течения заболевания заметно снижается, чаще заболевание переходит в латентную и бессимптомную форму.

Генитальный герпес клинически проявляется высыпанием пузырьковой сыпи в области гениталий и на коже смежных областей. При выраженной форме заболевания повышается температура тела, увеличиваются и становятся болезненными региональные лимфатические узлы, наблюдается дизурия. В 85 % случаев заболевание вызывает ВПГ-2, в 15 % – ВПГ-1, при этом рецидивирующие формы генитального герпеса в 99 % случаев обусловлены ВПГ-2.

Последствия генитального герпеса особенно драматичны при возникновении первичной инфекции во время беременности, так как высока вероятность (до 50 %) передачи вируса плоду и возникновения герпетического заболевания у ребенка. При рецидивирующей форме заболевания передача вируса плоду оценивается как редкая – 5 %. Но при бессимптомной первичной инфекции у матери вероятность заражения плода при прохождении через родовые пути высока – до 70 %. По счастью, первичная герпетическая инфекция у беременных редка.

Заболевания новорожденных в большинстве случаев легкие: пузырьковая сыпь на коже, герпетический фарингит, конъюнктивит. Однако тяжелейшие формы врожденного герпеса – герпетический энцефалит, диссеминированная инфекция с поражением печени, легких, оболочек головного мозга и высокой летальностью (до 70 %) побуждает серьезно относиться к любому герпетическому поражению у беременных женщин. Уровень неонатального герпеса низок и составляет 1: 3000 – 1: 20 000 живых новорожденных.

**Биологические свойства ВПГ.** ВПГ-1 и ВПГ-2 относятся к – герпетическим вирусам. Вирион ВПГ имеет капсид в форме иксаэдра 110 – 120 нм в диаметре. Капсид состоит из 162 капсомеров, окружающих сердцевину вириона, содержащую ДНК в виде двойной цепи. Электронная микроскопия не показала различий в форме вириона по сравнению с другими герпетическими вирусами (цитомегалии, Эпштейн – Барра, варицеллазостер). В строении ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 наблюдается одинаковая последовательность оснований, достигающая 40 %, что определяет сходство основных характеристик, включая антигенные. Различия в строении

антигенов двух типов вируса главным образом заключаются в строении гликопротеина g, что трудно использовать для дифференцирования в условиях диагностических лабораторий, но возможно – в научно-исследовательских целях (вестерн-блот, иммуноферментный дот).

**Лабораторная диагностика.** Материалом для диагностики служит жидкость из пузырьков, если они есть, а также с тех мест кожи и слизистых, где ранее были поражения. Рекомендуется энергично протирать тампоном место поражения так, чтобы в исследуемый материал попали клетки эпителия. Обычно в лабораторию доставляют мазки, взятые из цервикального канала, из уретры. У новорожденных детей с диссеминированной формой заболевания исследуют спинномозговую жидкость, лейкоциты периферической крови, в случаях, угрожающих жизни ребенка (энцефалит), – биоптаты мозга, одновременно с началом терапии.

Наилучшие результаты дает культуральный метод исследования – заражение клеточной культуры. Могут использоваться как первично трипсинизированные фибробласты человека, так и диплоидные перевиваемые линии легочных фибробластов человека. Менее успешно использование клеточных линий Нер-2, Vero. Процедура заражения предусматривает 1-часовой контакт исследуемого материала с клеточным пластом для адсорбции вируса, затем удаление оставшегося материала и внесение поддерживающей среды. Заражают несколько пробирок с культурой клеток, в одной или нескольких из них клетки выращены на покровных стеклах.

Цитопатическое действие вируса зависит от количества вируса во внесенном материале. Оно проявляется быстро, в первые 24 ч после заражения клеток. Просмотр клеточного пласта (малое увеличение микроскопа) обнаруживает очаги увеличенных баллонизирующих клеток, образование гигантских многоядерных слившихся в синцитий клеток. Из пробирок достают покровные стекла, фиксируют холодным ацетоном и обрабатывают моноклональными антигерпетическими антителами. Микроскопия в люминесцентном микроскопе позволяет выявить антигены ВПГ в виде внутриядерных светящихся включений. Применение метода дает результат в первые 48 ч. Можно также использовать иммуноферментный анализ для поиска герпетического антигена в лизате клеток зараженной культуры, снятой трипсином со стекла. Чувствительность и специфичность метода – от 70 до 95 %. Его применение не всегда успешно при бессимптомной инфекции.

Для выявления вируса в зараженной клеточной культуре применяют также метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Молекулярно-биологические методы могут использоваться и при исследовании первичных материалов, взятых у больных. Гибридизация ДНК позволяет обнаруживать ДНК ВПГ с помощью радиоактивной метки. За последние годы довольно широкое распространение получили методы, использующие амплификацию специфических участков ДНК вируса простого герпеса. Многие зарубежные и отечественные фирмы выпускают наборы реактивов и аппаратуры для проведения ПЦР как диагностического метода. В их числе наборы АО «Биосервис», «ЛИТЕХ», НПО «Вектор», фирмы «Abbott», «Sanof-Pasteur».

## УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ

Среди большого числа инфекций, передаваемых половым путем, уrogenитальный хламидиоз является одним из самых распространенных. Его роль в развитии воспалительных заболеваний мочеполовых органов у мужчин и женщин, в возникновении бесплодия у женщин, патологии беременности и родов, в возникновении назофарингитов, бронхитов, пневмоний, конъюнктивитов у новорожденных весьма значительна.

Хламидии являются бактериями с характерной для прокариот структурой. Это мелкие грамотрицательные микроорганизмы, которые составляют группу облигатных внутриклеточных паразитов, неспособных размножаться вне клетки организма-хозяина. Наибольший тропизм хламидии проявляют к клеткам цилиндрического эпителия. Цикл развития хламидий

уникален и включает две формы существования микроорганизма: *элементарные тельца* (ЭТ) – мелкие неподвижные сферические организмы размером 0,15 – 0,20 мкм – и *ретикулярные тельца* (РТ) – более крупные, около 1 мкм. ЭТ представляют собой инфекционную форму возбудителя, адаптированную к внеклеточному существованию. РТ являются вегетативной неинфекционной формой внутриклеточного развития хламидий.

В настоящее время различают 15 сероваров *C. trachomatis*. Так называемые «глазные» штаммы (А, В, Ва, С) вызывают классическую эндемическую трахому, передаются от человека человеку при прямом контакте. Серовары D...К поражают различные отделы урогенитального тракта и передаются половым путем. Новорожденные дети инфицируются при прохождении через инфицированные родовые пути. Серовары L1, L2, L3 являются возбудителями венерической лимфогранулемы.

Лабораторная диагностика. Диагноз урогенитального хламидиоза основывается на данных анамнеза, клинической картине и подтверждается результатами микробиологических исследований. Качество взятия биоматериала, дальнейшая его обработка и хранение имеют важное значение для получения достоверных результатов. Необходимо соблюдать следующие правила:

- перед взятием материала из уретры рекомендуется задержка мочеиспускания в течение полутора – двух часов;
- гнойные выделения следует удалить ватным тампоном, после чего взять соскоб эпителия;
- соскоб рекомендуется брать специальным разовым зондом, в исключительных случаях ложкой Фолькмана;
- в уретру мужчин зонд вводят на глубину 3 – 4 см, в уретру женщин – на 1 – 1,5 см, у детей материал берут с наружного отверстия уретры;
- из цервикального канала удаляют слизистую пробку, зонд вводят в канал шейки матки на глубину 0,5 – 1,5 см, при извлечении зонда исключить касание стенок влагалища;
- у новорожденных детей берут пробы с конъюнктивы века, задней стенки глотки, из вульвы, у мальчиков – мочу;
- кровь на наличие антител берут при выраженных общих проявлениях инфекции (обострение сальпингита, простатита, болезни Рейтера и т. п.).

Для диагностики урогенитального хламидиоза в настоящее время используют следующие методы:

- культуральный;
- иммунофлюоресцентный;
- иммуноферментный;
- молекулярно-биологический;
- серологический.

**Культуральный метод.** Этот метод считают «золотым стандартом», с которым сравнивают специфичность и чувствительность других методов. Для выделения хламидий используют клеточные линии, в которых хламидии могут размножаться – mC<sub>2</sub>Co<sub>2</sub>, z-929, ВНК-21, HeZa<sup>229</sup>. Клетки выращивают в среде 199 с добавлением 10 % сыворотки крови крупного рогатого скота. Суспензия клеток, содержащая 210<sup>5</sup> клеток в 1 мл среды, разливается в плоскодонные пробирки, пенициллиновые флаконы или в лунки плоскодонного планшета, в которые опускаются покровные стекла размером 77 мм. Монослой формируют при вертикальном положении пробирок в течение 24 ч при температуре 37 °С. Через сутки среда сливается, а монослой клеток обрабатывается высокомолекулярными декстранами за 30 мин до заражения или циклогексимидом в дозе 1 – 2 мкг/мл. В пробирки с обработанным монослоем клеток вносят исследуемый материал и проводят центрифугирование для осаждения инокулята на монослой. Центрифугируют в центрифуге с горизонтальным ротором при 2500 – 3000 об./мин в течение

1 ч. После центрифугирования пробирки инкубируют 2 ч при температуре 37 °C, затем инокулят удаляют, в пробирки вносят поддерживающую среду с антибиотиками и сниженным количеством сыворотки (5 %). Зараженные культуры помещаются в термостат на 48 – 72 ч, далее среда отсасывается, монослой промывается буфером, стекла вынимаются, подсушиваются и окрашиваются, одно по Маю – Грюнвальду – Гимзе, второе – моноклональными антителами. Положительный результат регистрируют по обнаружению в клетках ярко светящихся микроколоний хламидий на красно-коричневом фоне цитоплазмы. Контрастный яркозеленый свет включений хорошо различим при люминесцентном микроскопировании.

**Иммунофлюоресцентный метод.** Метод высокочувствителен и специфичен (85 – 90 % и 97 – 99 % соответственно). Основан на взаимодействии антигенов хламидий (ЛПС, МОМР, ОМР-2, ОМР-3, HSP, CRP и др.) со специфическими антителами. Широкий выпуск моноклональных антител налажен в Перми («Биоград») и в Москве («НИИРМЕДИК»). Диагностические наборы зарубежных фирм «Syva», «Micro Track», «Chlamyset» «Orion diagnostic» дороже отечественных, но дают меньше неспецифической флюоресценции.

Материал от больных наносится на предметные стекла или специальные деколированные стекла в пределах ограниченной площадки диаметром 7 – 10 мм вращением тампона или щетки по стеклу. Высушенный препарат фиксируют холодным ацетоном, абсолютным спиртом в течение 5 – 10 мин. Фиксированные препараты можно исследовать сразу или хранить при комнатной температуре в течение суток, при температуре 4 °C – 5 – 7 дней, при 2 °C – в течение 2 недель.

- При проведении прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) на предметное стекло наносят разведение меченых антител в количестве 25 – 30 мкл. Препарат инкубируют в горизонтальном положении во влажной камере в течение 15 мин. Подсыхание реагента недопустимо. Затем идет отмывка дистиллированной водой или фосфатным буфером (предпочтительно) в течение 20 мин на магнитной мешалке со сменой буфера через 10 мин. На высушенные мазки наносят каплю (25 мкл) забуференного глицерина, накрывают покровным стеклом и микроскопируют в люминесцентном микроскопе (объектив 90, окуляры 10, собственное увеличение бинокулярной насадки 1,5). Включения хламидий определяют в цитоплазме эпителиальных клеток по специфической флюоресценции корпускулярных и растворимых антигенов хламидий в виде ярко-зеленого свечения на фоне красной цитоплазмы, так как фон контрастируется синькой Эванса.

- Непрямая иммунофлюоресценция (НИФ) проходит в два этапа. На первом этапе фиксированный мазок обрабатывают антихламидийными антителами (моноклональными гибридомными). На втором этапе используют антимишинные меченые антитела к гибридомным видовым антигенам. Все остальные действия такие же, как при ПИФ.

Интенсивность, яркость и оттенок специфического свечения зависит от pH монтирующей жидкости или буфера, используемого при микроскопии. Интенсивность свечения увеличивается в щелочной среде, но при этом увеличивается число объектов с неспецифическим свечением, что ведет к ложноположительным результатам. Сопутствующая микрофлора гинеталий, зернистость лейкоцитов, включения гликогена в клетках эпителия, слизь могут давать аутолюминесценцию, что также ведет к ошибкам в диагностике.

Для получения достоверного результата рекомендуется просматривать многие поля зрения в препарате. Результат считается положительным в тех случаях, если препарат содержит клетки эпителия (цилиндрического), не содержит десквамированного эпителия и эритроцитов и определяется более 10 элементарных телец в поле зрения. Отрицательный результат выдается в том случае, когда в препарате отсутствуют элементарные тельца, имеется 10 – 20 интактных клеток цилиндрического эпителия в поле зрения, отсутствуют лейкоциты и эритроциты.

**Иммуноферментный анализ (ИФА).** Применяют варианты твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов фирм «Syva», «Daco diag.n.»,

«Abbott». Чувствительность ИФА 70 – 90 %. Главное преимущество заключается в объективном учете реакции антиген – антитело с помощью спектрофотометра. Используются антитела к хламидийным антигенам, конъюгированные с ферментами (пероксидазой хрена, щелочной фосфатазой и др.). При положительной реакции антиген – антитело, т. е. при наличии в биопробе хламидий, высвобождается фермент, который реагирует на субстрат, специально вводимый в реагирующую смесь, при этом образуется цветное соединение. По интенсивности цвета, регистрируемой с помощью спектрофотометра, судят о наличии и количестве хламидий в материале. Современные аппараты типа Quantum, Multiscan снабжены принтером и дают распечатку полученных результатов. Для постановки реакции требуется в среднем 5 ч. Следует учитывать, что ПИФ, НИФ и ИФА могут давать положительный результат при наличии в пробе нежизнеспособных хламидий, а также (редко) других бактерий, имеющих перекрестно реагирующие антигены.

На основе ИФА построены экспресс-методы, которые выдают ответ через 5 – 15 мин. Требуется осторожность при их использовании, так как возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

**Молекулярно-биологические методы.** Они основаны на способности ДНК к гибридизации. В эту группу входят ДНК-гибридизация, полимеразная цепная реакция (ПЦР), лигазная цепная реакция (ЛЦР).

Все они позволяют выявить генетический материал возбудителя (уникальные высокоспецифические участки ДНК/ РНК) в исследуемом материале. В 1983 г. была открыта ПЦР и в настоящее время успешно внедряется в разные области биологии, медицины, в частности, в лабораторную диагностику инфекций.

В основе метода ПЦР лежит комплементарное достраивание ДНК-матрицы, осуществляемое с помощью фермента ДНК-полимеразы. Эта реакция носит название репликации ДНК. Естественная репликация ДНК включает в себя несколько стадий:

1. Денатурация ДНК – расплетение двойной спирали, расхождение нитей ДНК.
2. Образование коротких двухцепочечных участков ДНК (затравок, необходимых для инициации синтеза ДНК).
3. Синтез новой цепи ДНК (комплементарное достраивание нити).

Открытие термостабильной ДНК-полимеразы (Таг-полимеразы) из термофильных бактерий *Thermis aquaticus*, оптимум работы которой находится в зоне 70 – 72 С, позволило сделать процесс репликации ДНК циклическим. При многократном повторении циклов синтеза происходит экспоненциальное увеличение числа копий специфического фрагмента ДНК, что позволяет из небольшого количества анализируемого материала, который может содержать единичные клетки микроорганизма, получать достаточное количество копий ДНК для идентификации их методом электрофореза в геле или ИФА.

Комплементарное достраивание цепи начинается не в любой точке ДНК, а только в определенных стартовых блоках – коротких двунитевых участках. При присоединении таких блоков к специфическим участкам ДНК можно направить синтез новой цепи только в этом участке, а не по всей длине ДНК-цепи. Для создания стартовых блоков в заданных участках ДНК используют две олигонуклеотидные затравки (20 нуклеотидных пар), называемые *праймерами*. Праймеры комплементарны последовательностям ДНК на левой и правой границах специфического фрагмента и ориентированы таким образом, что достраивание новой цепи ДНК протекает только между ними. Таким образом, метод ПЦР представляет собой многократное увеличение числа копий (амплификация) специфического участка ДНК, катализируемое ДНК-полимеразой.

Образовавшиеся в первом цикле амплификации новые цепи ДНК служат матрицами для второго цикла, в котором происходит образование искомого специфического фрагмента ДНК (ампликона). В последующих циклах ампликоны служат матрицей для синтеза новых

цепей. Происходит накопление ампликонов в растворе по формуле  $2^n$ , где  $n$  – число циклов амплификации. Даже если в исходном материале первоначально находилась одна двухцепочечная молекула ДНК, то за 30 – 40 циклов амплификации накапливается  $10^8$  молекул ампликона. Этого количества достаточно для достоверного визуального определения этого фрагмента методом электрофореза в геле или методом ИФА. Высокая специфичность и чувствительность метода позволяет обнаружить единичных возбудителей в исследуемом материале, но требует специального оборудования, специально подготовленного персонала, знающего особенности возбудителя и способного строго контролировать технологические особенности метода. Зарубежные фирмы-производители диагностических наборов для ПЦР и ЛЦР – «Roch-Diagn.», «Abbott», «Murex» и др. Отечественные фирмы – «ЛИТЕХ», «НИАРМЕДИК» и др.

**Серологический метод.** Основан на выявлении антител к антигенам хламидий, которые циркулируют в крови или присутствуют в отделяемом слизистых оболочек в результате иммунного ответа организма на внедрение возбудителя. Большинство инфекционных процессов, вызванных *C. trachomatis*, локализуется в пределах слизистых оболочек, поэтому антигенная стимуляция невелика, за исключением случаев генерализации восходящей инфекции у женщин, мужчин и новорожденных детей, инфицированных в родах. Поэтому кровь для серологического исследования целесообразно брать в период ярких клинических проявлений, преимущественно системного характера. Используют метод микроиммунофлюоресценции (МИФ) и иммуноферментный анализ. Для МИФ используют реактивы фирмы «Labsystems» (Финляндия) или отечественные наборы фирмы «НИАРМЕДИК».

В качестве антигена для МИФ используется смесь элементарных и ретикулярных частиц, выращенных в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов. В этой реакции определяются IgG, IgA, IgM к антигену хламидий. Постановка реакции осуществляется микрометодом. На предметное стекло наносят антиген и фиксируют холодным ацетоном 5 – 10 мин. Затем каплями наносится исследуемая сыворотка в разведении 1/4 – 1/1024, препарат инкубируется при температуре 37 °C 15 мин, тщательно отмывается на магнитной мешалке фосфатно-солевым буфером 20 мин. После этого наносится антивидовая флюоресцирующая сыворотка против глобулинов человека (анти-IgG, анти-IgA, анти-IgM), инкубируется 15 мин во влажной камере при температуре 37 °C. После тщательного промывания в фосфатно-солевом буфере препарат просушивается, на него наносится капля забуференного глицерина. Препарат накрывается покровным стеклом и микроскопируется в люминесцентном микроскопе. На желто-оранжевом фоне выявляются ярко-зеленые флюоресцирующие комплексы антиген – антитело в виде «звездного неба».

Иммуноферментный анализ для определения специфических IgG, IgA, IgM антител проводится в строгом соответствии с инструкцией к каждому конкретному набору.

Серологические реакции весьма ограниченно применяют для диагностики генитальных инфекций. Диагностический титр в МИФ 1/64 (IgG). При использовании ИФА об активной генитальной инфекции говорит наличие IgA > 1/16, IgG > 1/128, а также наличие IgM. При цервиците об острой или активной инфекции говорит наличие IgM > 1/20, IgG > 1/64, при сальпингите IgG > 1/128, у мужчин с негонококковыми уретритами – IgG > 1/32, при венерической лимфогранулеме IgG > 1/256. Важно определить сероконверсию в парных сыворотках, взятых с интервалом 2 нед. Лишь четырехкратное нарастание титра антител может говорить о текущей инфекции.

Антихламидийные антитела (IgG) длительно сохраняются в крови после перенесенного заболевания (5 – 10 лет), поэтому они не могут быть использованы в качестве контроля излеченности. Контроль излеченности следует проводить не ранее чем через 2 нед., предпочтительно через 2 мес., так как возможны ложноположительные результаты за счет сохранения антигенов погибших хламидий. Контроль целесообразно проводить культуральным методом или двумя взаимно дополняющими методами.

Неправильно поставленный диагноз урогенитального хламидиоза и неадекватное лечение ведет к нарушению микробиоценоза гениталий и появлению дополнительных осложнений.

## УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ МИКОПЛАЗМОЗЫ

Микоплазмы относятся к семейству *Mycoplasmataceae*, входящему в порядок *Mycoplasmatales* класса *Mollicutes*. Микоплазмы широко распространены в природе, они обнаружены у млекопитающих, птиц, рыб, моллюсков, насекомых, растений.

Человек является естественным хозяином по крайней мере 14 видов микоплазм. Однако их патогенность для человека доказана лишь для 4 видов: *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*. Последние 3 вида принято называть генитальными микоплазмами.

- *M. genitalium* первоначально была выделена из урогенитального тракта. Однако, подобно *M. pneumoniae*, обладает выраженным пневмотропным действием и весьма близка с этим видом по биологическим, генетическим и антигенным свойствам. Вопрос о патогенной роли *M. genitalium* в поражениях урогенитального тракта окончательно не прояснен.

- *M. hominis* колонизирует урогенитальный тракт взрослых, детей и даже новорожденных, которые, вероятно, инфицируются при прохождении через родовые пути. У новорожденных этот вид колонизирует чаще всего глотку и вульву. У мальчиков колонизация выявляется реже, чем у девочек. В течение первого года жизни число детей, колонизированных этим видом микоплазм, постепенно уменьшается. После достижения половой зрелости и увеличения частоты половых контактов число лиц, колонизированных микоплазмами, резко возрастает. Наибольшая обсемененность половых органов *M. hominis* отмечена среди лиц репродуктивного возраста и коррелирует с частотой половых контактов. У мужчин *M. hominis* колонизирует уретру и крайнюю плоть, у женщин – влагалище, реже шейку матки и уретру, у лиц обоего пола *M. hominis* нередко встречается в прямой кишке.

- *Ureaplasma urealyticum* обладает наибольшим патогенным потенциалом для урогенитального тракта человека по сравнению с другими видами микоплазм. Уреаплазмы чаще, чем *M. hominis*, персистируют на слизистой уретры и цервикального канала. Более часто уреаплазмы выявляются у лиц с повышенной сексуальной активностью, а также при воспалительных заболеваниях.

Присутствие микоплазм является широко распространенным состоянием и отнюдь не всегда свидетельствует о наличии заболевания, передаваемого половым путем. Развитие патологического процесса зависит от массивности колонизации, гормонального статуса, состояния иммунитета и физиологического состояния человека. Поэтому термины «микоплазмоз» и «уреаплазмоз», применяемые в случае обнаружения соответствующих микроорганизмов, не кажутся нам оправданными, хотя четко зарегистрированы заболевания, сопровождающиеся ответной реакцией организма в виде образования специфических антител, что свидетельствует об инфекционном процессе. Клинически выраженная инфекция в виде воспалительного заболевания может иметь следствием самопроизвольное прерывание беременности, бесплодие, внутриутробное инфицирование плода.

**Биологические свойства микоплазм.** Микоплазмы являются самыми мелкими свободно живущими прокариотами. Средние размеры клеток составляют 0,72 – 0,34 мкм. По форме это овальные или нитевидные клетки. Отличительными особенностями микоплазм и уреаплазм являются:

- отсутствие клеточной стенки, что обуславливает такие свойства, как пластичность, полиморфизм, высокую осмотическую чувствительность, полную резистентность к химическим агентам, подавляющим синтез компонентов клеточной стенки;
- минимальное количество органелл;



- наименьший размер генома среди прокариот ( $5 \cdot 10^8$  –  $110^9$  дальтон);
- низкое соотношение ГЦ пар в ДНК;
- способность паразитировать на мембране клеток эукариот.

У человека микоплазмы паразитируют на разных клетках, в том числе на сперматозоидах, нарушая их подвижность и способность к пенетрации в ходе взаимодействия сперматозоидов и яйцеклетки.

Механизмы связывания микоплазм и клеток окончательно не изучены, предполагается, что они взаимодействуют с некоторыми рецепторами белковой природы и благодаря своей протеолитической и фосфолипазной активности могут проникать в инфицированную клетку (хотя микоплазмы считают не внутриклеточными паразитами, а скорее мембранными). Эндонуклеазная активность может влиять на нуклеиновый обмен инфицированных ими клеток.

Размножение микоплазм осуществляется равновеликим и неравновеликим делением материнской клетки, почкованием, фрагментацией нитей, а также путем образования в цитоплазме клетки или на ограничивающей мембране так называемых элементарных телец размером 0,10 – 0,25 мкм.

Кроме *M. hominis* и *U. urealyticum* в половом тракте могут быть обнаружены *M. fermentans*, *M. genitalium*, *Acholeplasma laidlawii*. Дифференциация видов микоплазм основана на определении ферментативных свойств и антигенного строения.

Широкое распространение бессимптомного носительства микоплазм часто затрудняет постановку истинного этиологического диагноза. Поэтому предварительно необходимо тщательно собрать анамнез, учесть клинические проявления и исключить иную этиологию поражения урогенитального тракта.

Лабораторная диагностика. В настоящее время используют культуральные и молекулярно-биологические методы. Ряд лабораторий применяет прямой иммунофлюоресцентный метод. По опыту нашей лаборатории, он дает много ложноположительных результатов. Нами используются культуральный метод и в ряде случаев молекулярно-биологический – ПЦР.

Исследуются пробы со слизистой уретры, сводов влагалища, цервикального канала матки, периуретральной области и крайней плоти. Кроме того, исследуют утреннюю первую и вторую порции мочи. При простатитах исследуют секрет простаты. Сперму исследуют при мужском бесплодии неясной этиологии. Возможно также исследовать кровь, ликвор, материалы, полученные при лапароскопии, амниоцентезе, а также ткани абортированных и мертворожденных плодов.

Наиболее приемлемым является культуральный метод диагностики. В отличие от хламидий микоплазмы способны размножаться на бесклеточных средах. Рост микоплазм зависит от состава питательной среды, так как они имеют ограниченные метаболические возможности. Поэтому питательные среды для выделения и выращивания микоплазм заслуживают специального рассмотрения. Они должны содержать холестерин и предшественники синтеза нуклеиновых кислот. Как источник холестерина используют лошадиную сыворотку, как источник предшественников нуклеиновых кислот – дрожжевой экстракт.

Рост микоплазм в жидких питательных средах резко отличается от роста других бактерий, так как не возникает помутнения среды. Для индикации роста в жидкие среды вводят биологические маркеры – вещества, избирательно ферментируемые видами микоплазм: глюкозу для выявления роста *M. pneumoniae*, *M. genitalium*, *M. fermentans*, L-аргинин для *M. hominis*, мочевины для *U. urealyticum*. В среды вносят индикатор pH – феноловый красный или бромтимоловый синий. Изменение реакции среды указывает на метаболическую активность и соответственно на размножение микоплазм.

В состав сред входит основа (PPLO-бульон, настой из сердечной мышцы крупного рогатого скота, плацентарный настой, а в некоторых прописях – просто деионизированная вода). Обычная пропись среды: основа – 1 л; ферментативный пептон – 20 г; хлористый натрий – 5 г;

феноловый красный 2 % – 1 мл; pH 7,3, автоклавирование при 121 °C 15 мин. В случае приготовления плотной среды к данному составу добавляют 20 г агар-агара или 10 % агарозы и автоклавируют.

Перед употреблением во все среды вносят стерильно 10 % дрожжевого экстракта, 20 % лошадиной сыворотки, 10 тыс. Ед/мл пенициллина и ацетат таллия в конечной концентрации 1: 2000.

Фирма «Bio Merieux» (Франция) поставляет готовый набор питательных сред для выделения *M. hominis*, *U. urealyticum* (набор «Mycoplasma Lyo»). Эти наборы сред позволяют оценивать количество жизнеспособных клеток в исследуемых образцах при разведении исследуемой пробы с коэффициентом 10.

Большинство микоплазм – факультативные анаэробы, рост облегчается в атмосфере газовой смеси (5 % CO<sub>2</sub> 95 % O<sub>2</sub>). Посевы инкубируют при 37 °C в течение 4 – 14 сут. *U. urealyticum* чувствительна к изменению pH среды, поэтому пересев уреаплазм из жидкой среды с мочевой следует сделать сразу при изменении цвета индикатора в щелочную сторону. Обычно рост *U. urealyticum* появляется через 18 ч – 3 сут., *M. hominis* – через 3 – 20 сут. и *M. genitalium* – через 48 ч – 4 сут. Посевы на плотные среды ежедневно просматривают под малым увеличением микроскопа. *M. hominis*, *M. genitalium* образуют относительно более крупные колонии (0,1 – 0,3 мм), чем *U. urealyticum* (0,01 – 0,03 мм). Выделенные культуры идентифицируют, используя метаболические характеристики и определение антигенов в реакциях ингибции роста, ингибции метаболизма и реакцию иммунофлюоресценции в ее макроварианте – эпимунофлюоресценции колоний на плотной питательной среде.

Культуральный метод во всем мире считают основным. Он не лишен недостатков, прежде всего связанных с длительностью исследования и дороговизной питательных сред. Достоверность результата, указывающая на присутствие в материале жизнеспособных возбудителей, позволяет использовать метод при контроле излеченности.

Молекулярно-биологические методы. Применяют в основном два метода: гибридизация ДНК на основе ДНК-зондов и реакция полимеразной цепной амплификации. ДНК – ДНК-гибридизация успешно выявляют 10 – 100 тыс. клеток в пробе. Оптимально подобранные зонды не дают перекрестных реакций. ДНК-зонды метят радиоактивным фосфором либо лигандом, для распознавания которого используют специфические антитела, конъюгированные с ферментом (пероксидазой или щелочной фосфатазой).

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) основан на избирательной амплификации фрагмента ДНК исследуемого организма с последующей его идентификацией. ПЦР позволяет выявлять единичные клетки возбудителя. Работа осуществляется персоналом, прошедшим подготовку в области молекулярной биологии.

Коммерческие наборы для ПЦР-диагностики микоплазм выпускаются рядом отечественных фирм: «Биомастер», «Нобитех», НИИ физико-химической медицины «ЛИТЕХ», «НИАР-МЕДИК» (Москва).

Высокая чувствительность данных методов исследования при широком распространении носительства генитальных микоплазм не позволяет однозначно судить об их диагностической значимости и ценности. Обнаружение возбудителя в биологическом материале требует подтверждения его этиологической роли. Прежде всего это клинические данные, выделение микоплазм в культуре и в некоторых случаях определение динамики титра антител.

Иммунолюминесцентные методы выявления антигенов микоплазм (ПИФ), несмотря на низкую стоимость реактивов и возможность получения результата в короткое время, не могут быть рекомендованы для широкого применения из-за большого процента ложноположительных результатов.

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) относятся к числу самых распространенных гинекологических заболеваний, о которых говорят как о постоянно существующей эпидемии. Разные клинические формы заболеваний зависят не столько от вида микроба-возбудителя, сколько от состояния здоровья женщины, функции яичников, особенностей половой жизни.

Большинство ВЗОМТ обязано своим первичным возникновением внедрению экзогенных микробов, наиболее часто передаваемых при половом контакте. Таких микроорганизмов насчитывают до 20 видов. Чаще других вступают в действие гонококки, хламидии, микоплазмы, которые в силу своих биологических свойств способны проникать через неповрежденные слизистые оболочки. К патологическому процессу, вызванному перечисленными сексуально трансмиссивными видами, может присоединиться любой микроорганизм из числа влагалищных обитателей, кроме, пожалуй, лактобацилл. В этой вторичной инфекции имеет значение численность влагалищных обитателей, так как высокая численность создает условия для преодоления естественных защитных барьеров и продвижения индигенной флоры в полость цервикального канала и матки. Повреждение слизистых оболочек, например, при искусственном аборте или при неудачном введении внутриматочного контрацептива способствует возникновению заболевания. Источником восходящей инфекции могут быть заболевания уретры, скеновы железы, вульвы, влагалища, шейки матки.

Течение заболевания (острое, подострое, хроническое), вовлеченность многих тканей и органов, распространение процесса на окружающие ткани (параметрий, брюшина) в большой мере зависят от реактивности организма женщины, но также от патогенных свойств и вирулентности инфицирующего микроорганизма.

### Микроорганизмы – возбудители ВЗОМТ

А. Патогенные негрануломатозные:

*Neisseria gonorrhoeae*

*Chlamydia trachomatis*

*Streptococcus spp.*

*Staphylococcus spp.*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

*Escherichia coli*

*Clostridium perfringens*

*Enterococcus spp.* *Proteus mirabilis*

*Bacteroides spp.*

В. Грануломатозные:

*Mycobacterium tuberculosis*

*Actinomyces israelii*

Заболевание начинается с поражения эпителия и муцинообразующих желез шейки матки, откуда идет распространение в полость матки с возникновением эндометрита, за которым следует воспалительный процесс в маточных трубах.

Микроорганизмы, вызывающие послеродовой эндометрит, по большей части представлены индигенной микрофлорой, обычно анаэробами или смешанной аэробно-анаэробной мик-

рофлорой, хотя возможны послеродовые эндометриты хламидийной и микоплазменной этиологии.

## **Конец ознакомительного фрагмента.**

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.