

На правах рукописи

ГОНЧАРОВА
Надежда Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ
БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКИМ
УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ**

14.00.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2006

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирском государственном медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии ТНЦ СО РАМН

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Евтушенко Ирина Дмитриевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Коломиец Лариса Александровна

кандидат медицинских наук

Габидулина Татьяна Васильевна

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

Защита состоится « ___ » _____ 2006 г. в « ___ » часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научной медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан « ___ » _____ 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

А.В. Герасимов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Внутриутробная инфекция (ВУИ) на современном этапе является одной из наиболее важных проблем акушерства и перинатологии. В структуре перинатальной смертности удельный вес внутриутробной инфекции достигает 65%, этим определяется актуальность всестороннего изучения данной проблемы [Кулаков В.И., 2003; Глазкова Л.К., 2002; Пасман Н.М., 2003; Боровикова Е.И. и соавт., 2005; Анкирская А.С., 1999; Morton R.S., 2000; Carrol S.G. et al., 1996].

Исследованиями подтверждена значимость генитального хламидиоза в роли возбудителя ВУИ. Частота обнаружения хламидиоза у беременных колеблется от 2 до 40% [Савичева А.М., Башмакова М.А., 1998; Евсюкова Н.Н. и соавт., 2001; Пасхина И.Н., и соавт., 2004].

Хламидийная инфекция в первом триместре может привести к формированию первичной плацентарной недостаточности, с исходом в самопроизвольное прерывание и неразвивающуюся беременность. Инфицирование во втором и третьем триместрах сопровождается вторичной плацентарной недостаточностью, возникающей на фоне плацентита, задержкой внутриутробного развития плода (ЗВРП), хронической гипоксией плода, многоводием, инфекционными поражениями плода и, в конечном итоге, преждевременными родами [Краснопольский В.Г., 1995; Кулаков В.И., 2003; Волков Н.А., Голубцов П.С., 2000; Айламазян Э.К., 1996; Козлова В.И., 2000].

Проблема диагностики ВУИ является чрезвычайно важной. С одной стороны, часто наблюдается позднее распознавание и несвоевременное лечение данной патологии, с другой – наличие гипердиагностики и проведение необоснованной антибактериальной терапии, что также небезразлично для плода. Трудности диагностики вызывает неспецифичность клинических проявлений, поэтому необходимым представляется сопоставление комплекса клинических признаков, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

Большое значение для выявления ВУИ в антенатальном периоде имеет метод ультразвуковой диагностики (УЗД). При этом необходимо рассматривать совокупность ряда эхографических признаков как свидетельство ВУИ. Прежде всего, большинством авторов отмечаются следующие: характерная эхографическая картина плацентита, расширение межворсинчатых пространств (МВП), преждевременное созревание плаценты, нарушение эхоструктуры плаценты (расширение сосудов, наличие гиперэхогенных включений, контрастирование базальной пластинки), многоводие, маловодие, а также эхографически выявляемые изменения у плода в виде спленомегалии, пиелозктазии, патологического расширения петель кишечника, гиперэхогенные включения в печени [Побединский Н.М., 2004; Ушницкая Е.К., 2004; Бойкова Ю.В., 2002; Владимиров Ю.М., 2003; Медведев М.В., 2002; Кузнецов М.И., 2000; Стыгар А.М., 1997, Газазян М.Г. и соавт., 1999; Юдина Е.В. и соавт., 2003; Сидорова И.С. и соавт., 1989; Милованов А.П., 1991, 1999; Демидов В.Н. и соавт. 1990; Drose J.A., 1991; Preto-

rius D. et al., 1997; Grannum P.A. et al, 1979; Barron S., Pass R. 1995; Di Salvo D.N., 2003; Spirt V.A. et al., 1979, 1990; Shen O. et al., 2003; Marino T., 2004]. Для хламидийной инфекции наиболее характерными ультразвуковыми признаками авторами признаются следующие: контрастирование базальной пластинки плаценты, расширение МВП, плацентит [Цхай В.Б., 2001].

Изменения со стороны функционального состояния плода, регистрируемые методами кардиотокографии (КТГ) и доплерографии, позволяют заподозрить наличие ВУИ при выявлении нарушений кардиорегуляторных систем плода, маточно-плацентарного (МПК) и фетоплацентарного кровотока (ФПК) [Краснопольский В.И. и соавт., 2005; Бунин А.Т., 1994; Алтынник Н.А., 2002; Верблани Н.А., 1997; Владимиров Ю.М., 2003; Волков Н.А., 1997; Демидов В.Н., 1994; Медведев М.В., 1999; Макаров И.О., 1997; Панина О.Б., 2003; Хитров М.В., 2002; Цхай, В.Б., 2000; Dudenhausen J.W., 2004; Hamel-Desnos C. et al., 1993]. Отмечено сочетание случаев критического снижения фетоплацентарного кровотока с ВУИ в виде врожденной пневмонии, везикулеза и васкулита [Верблани Н.А. и соавт., 1997; Сигизбаева И.Н., 2001].

Таким образом, актуальным является изучение ультразвуковых критериев, подтвержденных лабораторными, морфологическими методами исследования с целью оптимизации ведения беременности при различных формах внутриутробной хламидийной инфекции. Подобные эхоморфологические параллели неоднократно применялись при изучении различной акушерской патологии для обоснования эхоскопического диагноза [Калашникова Е.П., 1991; Анастасьева В.Г., 1997; Цинзерлинг В.А., 2002; Милованов А.П., 1999; Brawn D.L. et al., 2002; Di Salvo D.N., 2003; Jauniaux, E. et al., 1989]. Исходя из этих предпосылок, определена цель исследования.

Цель исследования - выявить наиболее информативные эхомаркеры патологии фетоплацентарного комплекса при активной и персистентной формах хронического урогенитального хламидиоза у беременных женщин.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности течения гестационного процесса у женщин с хроническим урогенитальным хламидиозом.
2. Изучить ультразвуковые характеристики фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с активной и персистентной формами хронического урогенитального хламидиоза.
3. Изучить морфологические изменения в фетоплацентарном комплексе у беременных женщин с активной и персистентной формами хронического урогенитального хламидиоза.
4. Провести анализ связей между ультразвуковыми маркерами инфекционной патологии фетоплацентарного комплекса и морфологическими изменениями в децидуальной оболочке и хорионе у беременных женщин с активной и персистентной формами хронического урогенитального хламидиоза.

Научная новизна

В работе впервые проведена комплексная ультразвуковая и морфологическая оценка характеристик фетоплацентарного комплекса у женщин при активной и персистентной формах хронического урогенитального хламидиоза в различные сроки гестации. Впервые определен информативный комплекс эхо-маркеров патологии системы мать-плацента-плод при урогенитальном хламидиозе, в который вошли признаки децидуита, хорионита, суббазальное расширение межворсинчатого пространства, эхогенная взвесь в околоплодных водах, гиперэхогенные включения в печени плода.

Впервые выявлены морфологические особенности плаценты и децидуальной оболочки при различных формах хронического урогенитального хламидиоза, среди которых острое воспаление при активной форме хламидиоза, ишемия и компенсаторные реакции при персистентной форме инфекции.

Впервые проведен анализ связей между ультразвуковыми маркерами инфекционной патологии фетоплацентарного комплекса и морфологическими изменениями в децидуальной оболочке и плаценте при хламидиозе. Выявлена зависимость между патологическими изменениями в базальной части плаценты и околоплодных водах (суббазальное расширение межворсинчатого пространства, многоводие, взвесь в околоплодных водах) и морфологическими признаками воспаления в децидуальной оболочке, ишемическим и некротическим поражением ворсин хориона.

Практическая значимость

В результате выполненного исследования показана целесообразность диагностики активной и персистентной форм хронического урогенитального хламидиоза при беременности. Выявленные информативные эхомаркеры позволяют провести пренатальную диагностику инфекционного поражения фетоплацентарного комплекса при хламидиозе, что важно для профилактики осложнений беременности.

Наибольшую ценность при диагностике внутриутробной хламидийной инфекции имеет выявление таких эхомаркеров, как уменьшение толщины плаценты, многоводие, эхогенная взвесь в околоплодных водах, суббазальное расширение межворсинчатого пространства, нарушение маточно-плацентарного кровотока.

Результаты исследования внедрены в практику работы МЛПМУ Родильного дома №4 г. Томска, ГУ НИИ Акушерства, гинекологии и перинатологии ТНЦ СО РАМН, Центра перинатальных инфекций г. Томска, МУЗ Родильного дома №5 г. Красноярска; в учебный процесс кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии Красноярской ГМА.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При активной и персистентной формах хронического урогенитального хламидиоза наблюдается возникновение патологических изменений в фетоплацентарном комплексе, выражающихся в развитии воспалительного процесса в

децидуальной оболочке и плаценте, признаки которого обнаруживаются при помощи ультразвукового исследования.

2. Ультразвуковые маркеры внутриутробной инфекции, характерные для активной и персистентной форм хронического урогенитального хламидиоза, могут эффективно использоваться, в комплексе с клиническими и лабораторными методами, для оптимизации ведения беременных женщин в целях профилактики и лечения осложнений гестационного процесса.

Апробация работы

Материалы диссертации были доложены на конференции «Современные направления исследований в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Томск, 2001), на VI Российском форуме «Мать и дитя» (Москва 2004), Областном научно-практическом обществе акушеров-гинекологов (г. Томск, 2003, 2004, 2005).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 работ.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов и списка литературы, включающего 253 источника, из которых 169 на русском языке и 84 на иностранном. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами, 15 рисунками и фотоснимками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами было обследовано 288 беременных женщин, из них: 107 - в первом (8-10 недель), 82 – во втором (20-22 недели) и 99 - третьем (38-40 недель) триместрах.

Все женщины были разделены на три группы. В первую группу вошли 108 беременных женщин в I, II, и III триместрах с активной формой хронического урогенитального хламидиоза (ХУГХ). Во вторую группу вошли 60 женщин в I, II, и III триместрах с персистентной формой ХУГХ. Третья группа – контрольная, в нее вошли 120 беременных женщин в I, II и III триместрах без хронической урогенитальной инфекции.

В клинические группы не включались беременные женщины, при обследовании которых были обнаружены инфекции, передаваемые половым путём, такие, как микоплазмоз, уреаплазмоз, генитальный герпес, а также венерические заболевания (СПИД, сифилис, гонорея, трихомониаз), состояния, способные изменить антителопродукцию (аллергические реакции), аутоиммунные заболевания и тяжелая степень гестоза. Из исследования были исключены беременные, ранее проходившие лечение урогенитального хламидиоза. Не включа-

лись лица с субкомпенсированными и декомпенсированными заболеваниями внутренних органов.

Критерием диагностики активной формы ХУГХ было обнаружение в сыворотке крови антител класса G к видоспецифическим детерминантам белка МОМР (Major Outer Membrane Protein) и pgp3 (мембран-ассоциированный белок, кодируемый общей плазмидой *Chlamydia trachomatis*, высокая экспрессия которого характерна лишь для фазы активной вегетации).

Критерием диагностики персистентной формы ХУГХ было обнаружение антител класса G в сыворотке крови к рекомбинантному белку теплового шока - hsp60.

Определение специфических антител в сыворотке крови проводилось методом твердофазного (гетерогенного) иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование проводили на базе лаборатории бактериальных инфекций (заведующий лабораторией – С.А. Кротов) ЗАО «Вектор-Бест» пос. Кольцово Новосибирской области. Была использована диагностическая иммуноферментная тест-система «ХламиБест- *C.trachomatis* IgG-стрип» (ФСП 42-0117-1823-01), а также вновь разработанные в лаборатории бактериальных инфекций диагностические наборы «ХламиБест-МОМР+pgp3-IgG-стрип», «ХламиБест-Chsp60-IgG-стрип». При использовании методики ИФА соблюдались инструкции, прилагаемым к тест-системам. Исследование выполнялось на автоматизированном оборудовании фирмы «Labsystem» (Финляндия).

Определение ДНК возбудителя *Chlamydia trachomatis* осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории молекулярной биологии ЦНИЛ Сибирского государственного медицинского университета (руководитель – д.м.н. И.И.Иванчук). Для амплификации участка ДНК 330 п.н. криптической плазмиды *Chlamydia trachomatis* использовали комплект «АмплиСенс-200 *Chlamydia trachomatis* - 330/740» НИИ Эпидемиологии Министерства здравоохранения РФ.

Ультразвуковые исследования (УЗИ) маточно-плацентарного и фетоплацентарного комплексов проводились при помощи ультразвукового аппарата, работающего в реальном масштабе времени – «Алока – SSD 1400» с использованием конвексного датчика 3,5 МГц и трансвагинального датчика 5 МГц.

Ультразвуковое исследование в I триместре беременности (107 пациенток) включало следующие параметры: а) измерение среднего внутреннего диаметра плодного яйца. б) измерение копчико-теменного размера эмбриона (КТР). Для определения срока беременности по полученным результатам измерения пользовались нормативами, разработанными авторским коллективом под руководством М.В. Медведева (2004).

Ультразвуковое исследование фетоплацентарного комплекса во II (82 пациентки) и III (99 пациенток) триместрах беременности включало следующие характеристики: проведение фетометрии плода, плацентографию, оценку коли-

чества околоплодных вод, выявление ультразвуковых маркеров внутриутробного инфицирования, пренатальную диагностику задержки внутриутробного развития плода. Ультразвуковая фетометрия производилась при помощи справочных таблиц и номограмм, разработанных авторским коллективом под руководством М.В.Медведева (2002-2004). Ультразвуковая плацентография характеризовалась определением локализации плаценты, измерением её толщины, установлением степени зрелости и оценкой структурных изменений в плаценте.

Оценка эхоструктуры плаценты выполнялась с определением её степени зрелости по P.Grannum (1979); установлением признаков преждевременного созревания плаценты; определением её эхогенности; изучением состояния межворсинчатого пространства с учетом локализации; выявлением истинных и ложных инфарктов; установлением степени и локализации кальцификации плаценты; определением признаков инфицирования плаценты; выявлением добавочной доли плаценты.

Ультразвуковое определение количества околоплодных вод производилось на основании измерения наибольшего вертикального размера свободного водного кармана. Интерпретацию полученных данных производили по классификации, предложенной P.Semberlain с соавторами в 1984 году.

Допплерографические исследования выполнялись при помощи аппарата «Аloka – SSD 1400», оснащенного импульсным доплером, с использованием фильтра – 50 Гц. Исследования кривых скоростей кровотока (КСК) осуществляли в маточных артериях и артериях пуповины. При проведении доплерографического исследования определяли качественные показатели кровотока: систоло-диастолическое отношение (СД), индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ) [Медведев М.В., 1999].

Кардиотокографические исследования (КТГ) проводились в отделении патологии беременных роддома №4 г.Томска при помощи приборов «FETALGARD 2000», «Sonicaid Team». Приборы оснащены ультразвуковыми датчиками 1,5МГц и 2МГц с импульсной доплеровской системой и наружными тензометрическими датчиками с защитно-кольцевым токодинамометром Смита. Все исследования производились в третьем триместре беременности. Анализ результатов КТГ производился с применением шкалы W.Fischer (1978).

Морфологическое исследование децидуальной оболочки и плаценты производилось на кафедре патологической анатомии СибГМУ (заведующий кафедрой - профессор В.М. Перельмутер) с помощью световой микроскопии на микроскопе МБИ – 6, с использованием увеличения о.к. $\times 15$, об. $\times 10$ и о.к. $\times 15$, об. $\times 20$, собственное увеличение микроскопа $\times 2,5$, на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Для исследования децидуальной оболочки в первом триместре беременности брали материал, полученный при выскабливании полости матки во время искусственного аборта в сроке 8-10 недель беременности: у 32 женщин с активной формой ХУГХ, 14 – с персистентной формой ХУГХ и 35 – без ХУГХ.

Определяли клеточный состав инфильтрата deciduas basalis, подсчитывая количество макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов в 10 последовательных полях зрения. Кроме того, на гистологических препаратах deciduas basalis изучали следующие признаки: количество спиральных артерий, клеточную инфильтрацию, наличие очагов некроза, реакцию Ариас-Стелла, отек стромы и кровоизлияния.

Плаценты от женщин в сроке 20-22 недели гестации (16 плацент при активной и 24 – при персистентной формах ХУГХ, 42 плаценты без ХУГХ) получали после прерывания беременности по социальным показаниям, в сроке 38-40 недель (38 плацент при активной и 18 - при персистентной формах ХУГХ, 43 плаценты без ХУГХ) – после срочных родов. В 10 последовательных полях зрения оценивали следующие признаки: диссоциированное развитие ворсин, ишемические инфаркты, некроз ворсин, ворсины, замурованные в фибрин, кальцинаты, синцитиальные почки.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи лицензионного пакета программ StatSoft Statistica 6,0. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для описательной статистики были использованы параметрические и непараметрические методы: для сравнения нескольких групп использовался критерий χ^2 Пирсона, для сравнения двух групп – точный критерий Фишера. Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$. Для определения существования зависимости между параметрами использовался коэффициент ранговой корреляции R Спирмена, который считали значимым при $p < 0,05$ [Боровиков В.П., Боровиков И.П., 1997].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования было выявлено, что инфицированные женщины имели более низкий индекс здоровья. У женщин с активной формой ХУГХ чаще встречались заболевания органов дыхания (19,4%) (хронические бронхиты, пневмония, риносинуситы).

Выявлено, что у женщин с активной формой ХУГХ достоверно чаще в анамнезе были воспалительные заболевания органов малого таза (64%; $p=0,03$). У женщин с активной и персистентной формами ХУГХ в анамнезе достоверно чаще ($p_1=0,02$; $p_2=0,01$), чем у неинфицированных женщин, встречались неразвивающиеся беременности (4,4% и 4,8% случаях соответственно) и было характерно наличие самопроизвольных выкидышей. Женщины с персистентной формой ХУГХ характеризовались наличием осложнений предыдущих беременностей.

Следовательно, беременные женщины с ХУГХ имели более отягощенный, особенно в инфекционном плане, соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Низкий исходный уровень здоровья, перестройка

иммунной системы, характерная для процесса гестации, создавали условия для активации хламидий, персистирующих в организме беременной с формированием различных осложнений.

Изучение особенностей течения беременности на фоне активной и персистентной форм ХУГХ не выявило достоверных различий в исследуемых группах.

Зарегистрированное в первом триместре у беременных с активной и персистентной формами ХУГХ повышение количества осложнений: угрозы прерывания и кольпита в равных количествах (38,9%), обострения пиелонефрита (1,9% и 5,5% соответственно), подтверждает патогенное влияние инфекции на эмбрион и его окружение.

Во втором триместре беременности группы с персистентной формой ХУГХ и контрольная характеризовались сходной встречаемостью угрозы прерывания беременности (41,7% и 47,6% соответственно) и кольпита (33,3% и 33,3% соответственно). У женщин с активной формой ХУГХ в период быстрого развития фетоплацентарного комплекса было выявлено обострение пиелонефрита (6%), угроза прерывания (25%) и кольпит (12,5%).

При анализе течения беременности в третьем триместре беременности у женщин с активной формой ХУГХ, были выявлены такие осложнения, как гестоз легкой степени (71,1%), ХФПН (75,7%) и анемия (92,1%), а для женщин с персистентной формой были характерны обострение пиелонефрита (16,7%), угрозы преждевременных родов (44,4%). Следовательно, и активная и персистентная формы ХУГХ оказывают негативное влияние на развитие гестационного процесса.

Ультразвуковые особенности фетоплацентарного комплекса при активной и персистентной форме ХУГХ в наших исследованиях были оценены в каждом триместре, поскольку инфицирование плаценты и плода может происходить в различные сроки беременности [Коваленко Н.В., 2004; Tongsong T., 2004].

В первом триместре при ХУГХ эхоскопически были обнаружены признаки воспалительного процесса в децидуальной оболочке и хорионе. По сравнению с неинфицированными беременными при активной форме в 6,5 раз чаще наблюдались признаки децидуита, а при персистентной форме - в 7,7 раза чаще признаки хорионита, и в 9,7 раза – децидуита (рисунок 1). Как известно, эти изменения могут привести к нарушению трофики хориальной оболочки, нарушению сердечной деятельности в виде брадикардии, появлению ранней задержки развития или гибели эмбриона [Стыгар А.М., 1996; Савельева Г.М., 1999; Brawn D.L. et al., 2002].

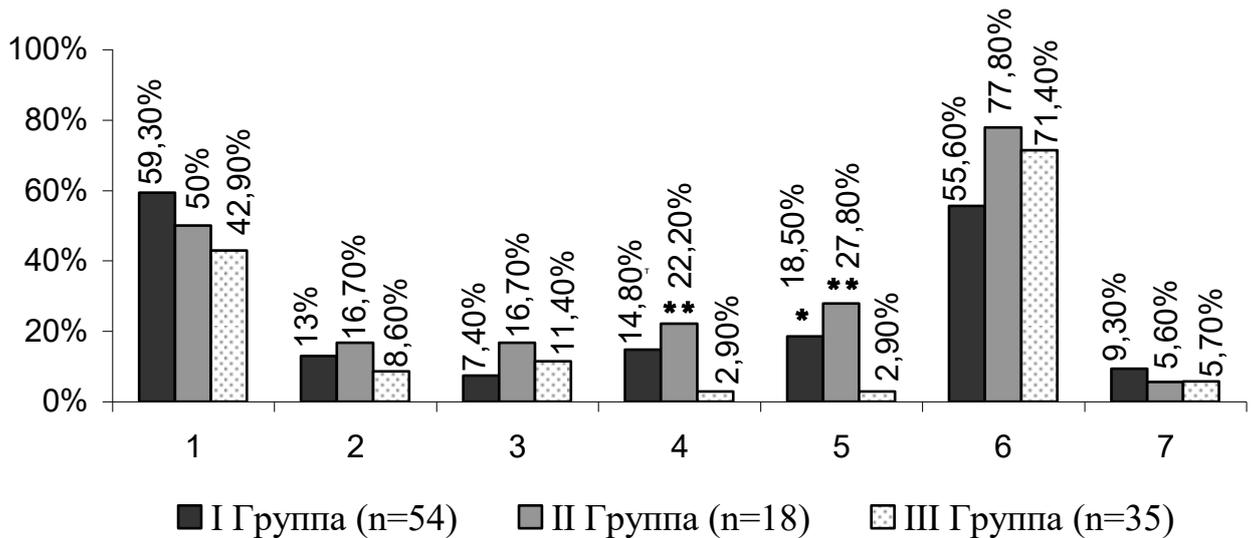


Рисунок 1. Ультразвуковые особенности хориона и децидуальной оболочки в I триместре беременности при различных формах хронического урогенитального хламидиоза

1- локализация хориона по передней стенке; 2- увеличение толщины хориона; 3- уменьшение толщины хориона; 4- эхопризнаки хорионита; 5- эхопризнаки децидуита; 6- локальные утолщения миометрия; 7- ретрохориальная гематома.

Примечание к рисунку 1: χ^2 Пирсона - критерий достоверности между основной и контрольной группами. * p_1 - значимость различий между I и III группами. ** p_2 - значимость различий между II и III группами. Значимые различия при $p \leq 0,05$

Эхоскопия во втором триместре обнаружила значительные изменения в фетоплацентарном комплексе, позволяющие выявить активную и персистентную формы ХУГХ. В отличие от неинфицированного контроля при персистентной форме ХУГХ достоверно чаще было отмечено уменьшение толщины плацент (16,7%; $p=0,006$), а для активной формы ХУГХ было более характерно их утолщение (37,5%). Это объясняется тем, что при активном инфекционном процессе начинается отек плаценты. При этом происходит компенсаторная гипертрофия ворсин хориона. Эхоскопически это проявляется увеличением толщины плаценты. Отмечены тенденции к более частому появлению при персистентной форме ХУГХ расширения сосудов базального слоя (33,3%), которое выявляется при нарушении венозного оттока, являющегося результатом отека decidua basalis, возникающего вследствие процессов воспаления [Сидорова И.С., 1996].

Суббазальное расширение МВП встречалось только при персистентной форме ХУГХ (8,3%; $p=0,05$). Повышение степени зрелости плацент было обнаружено при активной форме ХУГХ (25%; $p=0,0008$) достоверно чаще, чем в группе контроля (рисунок 2).

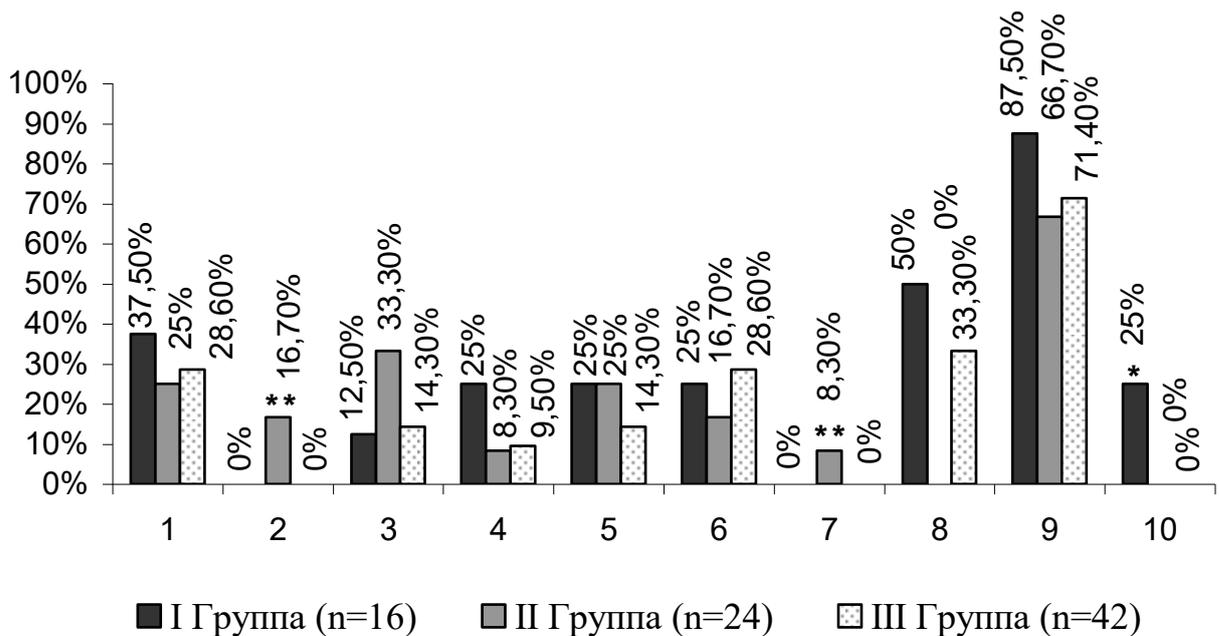


Рисунок 2. Ультразвуковые особенности плацент при различных формах хронического урогенитального хламидиоза у беременных женщин во II триместре

1-увеличение толщины плаценты; 2- уменьшение толщины плаценты; 3- расширение сосудов базального слоя плаценты; 4- кальцинаты в плаценте; 5- отек плаценты; 6- неоднородность структуры плаценты; 7- суббазальное расширение МВП; 8- внутридолевое расширения МВП; 9- контрастирование базальной пластинки; 10- повышение степени зрелости плаценты.

Примечание к рисунку 2: χ^2 - критерий достоверности Пирсона между основной и контрольной группами. * p_1 - значимость различий между I и III группами. ** p_2 - значимость различий между II и III группами. Значимые различия при $p \leq 0,05$

Были выделены следующие значимые маркеры внутриутробной инфекции: при персистентной форме ХУГХ в 25% случаев ($p=0,0007$) отмечалось многоводие, которое является одним их характерных клинических проявлений синдрома инфекции околоплодных вод, а также в 41,7% случаев ($p=0,002$) было отмечено появление эхогенной взвеси в околоплодных водах. В 25% случаев эхогенная взвесь в околоплодных водах была обнаружена и при активной форме.

Достоверно чаще, чем в группе контроля, при активной (12,5%; $p=0,02$) и персистентной (8,3%; $p=0,05$) формах ХУГХ было отмечено появление гиперэхогенных включений в паренхиме печени у плодов (рисунок 3).

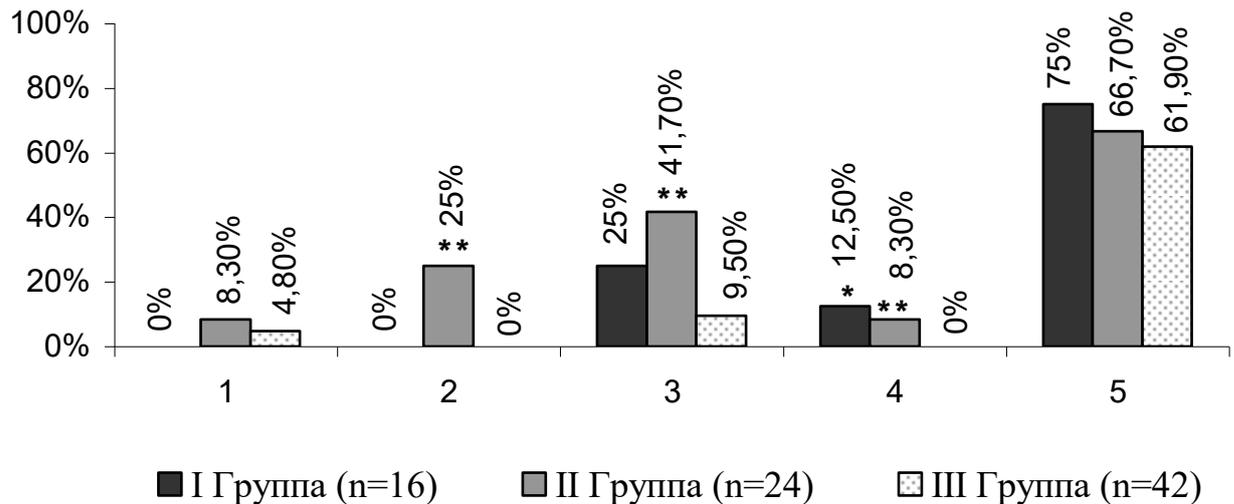


Рисунок 3. Ультразвуковые маркеры ВУИ при различных формах хронического урогенитального хламидиоза во втором триместре беременности

1- амниотическая перегородка; 2- многоводие; 3- взвесь в околоплодных водах; 4- гиперэхогенные включения в печени плода; 5- локальные утолщения миометрия.

Примечание к рисунку 3: p - критерий достоверности χ^2 Пирсона между основной и контрольной группами. * p_1 - значимость различий между I и III группами. ** p_2 - значимость различий между II и III группами. Значимые различия при $p \leq 0,05$

Таким образом, во втором триместре гестации информативными эхомаркерами патологии фетоплацентарного комплекса при активной форме ХУГХ были: повышение степени зрелости плаценты, появление гиперэхогенных включений в печени плода, при персистентной форме ХУГХ – уменьшение толщины плаценты, суббазальное расширение МВП, многоводие, взвесь в околоплодных водах и гиперэхогенные включения в печени плода.

В третьем триместре беременности мы не обнаружили достоверных различий в ультразвуковой картине фетоплацентарного комплекса при различных формах ХУГХ. Тем не менее, можно отметить, что при наличии хламидийной инфекции толщина плацент была уменьшена. При наличии активной формы ХУГХ наблюдается тенденция к расширению сосудов базального слоя и неоднородности эхоструктуры плаценты (рисунок 4).

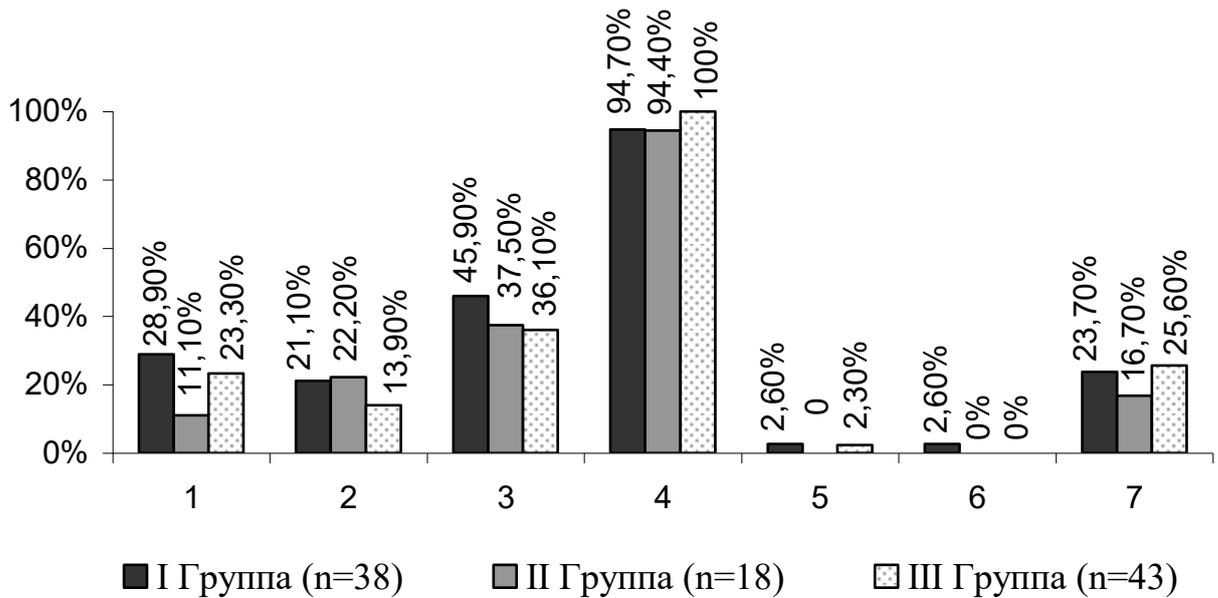


Рисунок 4. Ультразвуковые особенности плацент при различных формах хронического урогенитального хламидиоза у беременных женщин в III триместре

1- увеличение толщины плаценты; 2- уменьшение толщины плаценты; 3- расширение сосудов базального слоя плаценты; 4- кальцинаты в плаценте; 5- отёк плаценты; 6- неоднородность эхоструктуры плаценты; 7- инфаркты в плаценте.

Примечание к рисунку 4: χ^2 - критерий достоверности Пирсона между основной и контрольной группами. * p_1 - значимость различий между I и III группами. ** p_2 - значимость различий между II и III группами. Значимые различия при $p \leq 0,05$

Следовательно, при ультразвуковом исследовании фетоплацентарного комплекса в III триместре беременности заметно снижается прогностическая ценность эхомаркеров для диагностики инфекционно-воспалительной патологии. Можно думать о значительном влиянии сосудистых, иммунных факторов на поздних этапах развития плаценты, которые нивелируют инфекционное воздействие [Милованов А.П.,1999; Цинзерлинг А.В.,2002].

В первом триместре беременности при исследовании гемодинамики в фетоплацентарном комплексе было обнаружено нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени во всех обследуемых группах, при этом достоверных различий не выявлено.

Во втором триместре беременности нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени наблюдалось при активной форме ХУГХ в 75% ($p=0,01$), что в 2 раза превышает частоту нарушений МПК в группе неинфицированного контроля. При персистентной форме ХУГХ нарушение МПК IA степени было выявлено в 50% случаев.

В третьем триместре беременности достоверных различий при исследовании гемодинамики фетоплацентарного комплекса в исследуемых группах вы-

явлено не было. Нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени наблюдалось практически в равных количествах случаев во всех исследуемых группах. Нарушения фетоплацентарного кровотока IB степени было выявлено в 2,6% при активной форме ХУГХ, в 2,3% у неинфицированных беременных, а при персистентной форме ХУГХ не наблюдалось.

В третьем триместре беременности при оценке состояния кардиорегуляторной системы плода по результатам кардиомониторного обследования достоверных различий в сравниваемых группах выявлено не было. Компенсированный дистресс плода (6-7 баллов по шкале Фишера) был выявлен в 63,6% при активной форме ХУГХ, в 45% - при персистентной форме ХУГХ и 48,1% в группе контроля.

Таким образом, информация, предоставляемая методом КТГ, является лишь частью общих патофизиологических изменений в фетоплацентарной системе. Поэтому ее необходимо рассматривать только в контексте с клиническими данными и данными доплерографии [Алтынник Н.А., 2002; Медведев М.В., 2002; Dudenhausen J.W., 2004].

Морфологическое изучение децидуальной оболочки и плаценты было использовано нами для подтверждения патологического влияния хламидийной инфекции на систему мать-плацента-плод.

В первом триместре беременности для активной формы ХУГХ было характерно наличие выраженного отека стромы decidua basalis (21,9% и 11,4% группа контроля), имела место распространенная клеточная инфильтрация (46,9%). Инфильтраты decidua basalis преимущественно были представлены лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами. При активной форме ХУГХ достоверно чаще (34,4%; $p=0,02$), чем в группе контроля (11,4%), в decidua basalis наблюдались множественные очаги некроза, которые являлись, видимо, следствием острого децидуита. При персистентной форме ХУГХ, по сравнению с группой контроля, достоверных различий при изучении морфологических изменений decidua basalis выявлено не было.

Во втором триместре беременности при активной форме ХУГХ, чаще, чем в группе контроля (50% и 9,5% соответственно; $p=0,0007$) были обнаружены единичные некрозы ворсин, которые встречались преимущественно в центральных зонах плацент.

При персистентной форме ХУГХ множественные мелкие некрозы ворсин достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречались в краевых и парацентральных зонах плацент (8,3% и 8,3% соответственно; $p_{2,3}=0,05$), распространенные некрозы ($p=0,05$) – в парацентральных. В центральных зонах плацент были обнаружены кальцинаты ($p=0,04$), в краевых – увеличение числа синцитиальных почек (58,3%, $p=0,04$). Появление повышенного количества синцитиальных почек в плацентах является компенсаторной реакцией на клеточном уровне и считается маркером местной гипоксии [Милованов А.П., 1999]. Единичные ишемические инфаркты (8,3%; $p=0,05$), которые обычно возникают на

почве нарушения питания ворсин вследствие местных расстройств материнского кровообращения, были выявлены во всех зонах плацент.

В третьем триместре беременности при активной форме ХУГХ в 1,6 раз чаще, чем в группе контроля, в центральных зонах плацент обнаружено увеличение количества ворсин, замурованных в фибрин.

При персистентной форме ХУГХ было отмечено обилие синцитиальных почек во всех зонах плацент, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию, возникающую в условиях ишемии [Милованов А.П., 1999].

С целью проверки адекватности ультразвукового диагноза внутриутробной хламидийной инфекции с применением корреляционного анализа проведено изучение связей между ультразвуковыми маркерами и морфологическими изменениями в децидуальной оболочке и плаценте женщин с различными формами хронического урогенитального хламидиоза. Такое сравнение позволило выделить наиболее информативные эхопризнаки при диагностике ХУГХ.

В первом триместре беременности лейкоцитарная инфильтрация decidua basalis, более характерная для активной формы ХУГХ, была взаимосвязана с множеством ультразвуковых маркеров - локальным утолщением миометрия ($R=0,22$; $p=0,022$), увеличением толщины ворсинчатого хориона ($R=0,21$; $p=0,028$), картиной хорионита ($R=0,26$; $p=0,007$) и нарушением маточно-плацентарного кровотока ($R=0,20$; $p=0,037$). С отеком стромы decidua basalis было связано нарушение маточно-плацентарного кровотока ($R=0,25$; $p=0,010$).

Следовательно, маркеры воспаления регистрируются ультразвуковым исследованием и могут быть использованы для постановки диагноза внутриутробной инфекции и дифференцировки уровня поражения.

Во втором триместре беременности, когда происходят существенные изменения в строении ворсинчатого дерева, обнаружено наибольшее количество взаимосвязей между эхографическими и морфологическими изменениями в плаценте.

Уменьшение толщины плаценты при персистентной форме ХУГХ имело корреляцию с таким морфологическим изменением, как ишемические инфаркты ($R=0,310$; $p=0,004$).

Расширение МВП при персистентной форме ХУГХ было связано со многими патологическими процессами, зарегистрированными при морфологическом исследовании. В случаях эхоскопического обнаружения субхориальной локализации расширения МВП морфологически было отмечено появление в плацентах при активной и персистентной формах ХУГХ кальцинатов и диссоциированного развития ворсин ($R=0,24$; $p=0,030$), которое является вариантом патологической незрелости плаценты, когда встречаются все виды ворсин из-за неравномерного созревания отдельных котиледонов. При внутридолевом расширении МВП, обнаруженном при активной форме ХУГХ было выявлено увеличение числа синцитиальных почек ($R=0,28$; $p=0,011$), что является компенсаторной реакцией на клеточном уровне и считается маркером местной гипоксии [Милованов А.П., 1999].

Расширение сосудов базального слоя плаценты ультразвуковым исследованием выявляется при нарушении венозного оттока [Сидорова И.С. и соав., 1996]. При наличии данного ультразвукового признака, который встречался при персистентной форме ХУГХ, нами было обнаружено появление в плаценте кальцинатов ($R=0,22$; $p=0,043$) и некрозов ворсин ($R=0,26$; $p=0,019$). При активной форме этот признак был взаимосвязан только с некрозом ворсин. Вероятно, эти плацентарные изменения вторичны, а расширение сосудов базального слоя, которое статистически значимо чаще встречалось при персистентной форме ХУГХ, являлось проявлением хламидийного воспалительного процесса, чаще всего локализованного в decidua basalis. Таким образом, эхоскопическое обнаружение расширения МВП дает повод предполагать напряжение компенсаторных возможностей плаценты, что может привести к формированию плацентарной недостаточности.

В нашем исследовании многоводие обнаружено у четверти пациенток с персистентной формой ХУГХ. Морфологически при этом в плацентах были обнаружены кальцинаты ($R=0,30$; $p=0,005$), увеличение количества ворсин, замурованных в фибрин ($R=0,23$; $p=0,038$), а также некрозы ворсин ($R=0,24$; $p=0,026$) и их диссоциированное развитие ($R=0,47$; $p=0,0001$), что является признаком старения плаценты, возникающим вследствие усиления процессов фибриноидного превращения трофобласта и выпадения фибрина из материнской крови в межворсинчатое пространство.

Эхогенная взвесь в околоплодных водах обнаружена при активной и при персистентной формах ХУГХ. При этом морфологически выявлялись ишемические инфаркты ($R=0,30$; $p=0,006$), некроз ворсин хориона ($R=0,41$; $p=0,0001$), увеличение количества ворсин, замурованных в фибрин ($R=0,40$; $p=0,0001$) и синцитиальных почек ($R=0,30$; $p=0,006$). Следовательно, изменение количества и качества околоплодных вод являются надежными маркерами внутриутробного инфицирования при ХУГХ.

Морфологическое исследование плаценты, наряду с обнаружением гиперэхогенных включений в паренхиме печени плода при активной и персистентной формах ХУГХ, выявило диссоциированное развитие ($R=0,26$; $p=0,017$) и некроз ворсин хориона ($R=0,28$; $p=0,011$), что подтверждало фетоплацентарную недостаточность. На связь гиперэхогенных включений в печени плода с ВУИ указывают многие исследователи [Pretorius D., 1992; Achiron R. Et al., 1996; Юдина Е.В. и соав., 1997, Снайдерс Р.Дж., Николаидес К.Н., 1997].

При нарушении маточно-плацентарного кровотока, более характерного для активной формы ХУГХ, морфологически было выявлено увеличение количества ворсин, замурованных в фибрин ($R=0,22$; $p=0,047$) и компенсаторное увеличение числа синцитиальных почек ($R=0,38$; $p=0,0001$).

В третьем триместре беременности корреляционная взаимосвязь ультразвукового и морфологического методов исследования оказалась слабой, тем самым подтвердились выводы о снижении прогностической ценности эхомаркеров, используемых для диагностики внутриутробной инфекции.

При уменьшении толщины плаценты при персистентной форме ХУГХ в плацентах были обнаружены кальцинаты ($R=0,26$; $p=0,01$). При выявлении отека плаценты при активной форме ХУГХ обнаружены ишемические инфаркты ($R=0,22$; $p=0,025$).

Расширение чашечно-лоханочной системы плода при активной форме ХУГХ было взаимосвязано с некрозами ворсин ($R=0,24$; $p=0,016$).

При выявлении инфарктов плаценты и при активной, и при персистентной формах ХУГХ морфологически были обнаружены некрозы ворсин ($R=0,25$; $p=0,022$).

При обнаружении краевого и оболочечного прикрепления пуповины у женщин инфицированных групп в плацентах были выявлены некрозы ворсин ($R=0,31$; $p=0,004$) и увеличение количества ворсин, замурованных в фибрин ($R=0,26$; $p=0,013$).

Следовательно, ультразвуковое исследование в третьем триместре беременности показывает лишь выраженные некротические изменения и не может адекватно отображать функциональное состояние плаценты.

Таким образом, результаты проведенных исследований указывают на то, что эхоскопия и доплерография фетоплацентарного комплекса являются неотъемлемой частью дифференциальной диагностики внутриутробной хламидийной инфекции. Сравнение ультразвуковой картины при различных формах ХУГХ с морфологическими изменениями в децидуальной оболочке и плаценте подтверждают адекватность ультразвукового заключения.

Подтверждение ХУГХ лабораторными методами, совокупность анамнестических и клинических данных, а также, выделение ультразвуковых критериев, таких как эхопризнаки хорионита и децидуита, уменьшение толщины плацент, суббазальное расширение МВП, повышение степени зрелости плацент, многоводие, появление эхогенной взвеси в околоплодных водах, обнаружение гиперэхогенных включений в паренхиме печени у плодов, нарушение маточно-плацентарного кровотока, позволяют оптимизировать ведение беременных женщин в целях профилактики и лечения осложнений гестационного процесса.

ВЫВОДЫ

1. Хронический урогенитальный хламидиоз у женщин увеличивает риск осложнений беременности. Наиболее частыми осложнениями гестационного процесса у женщин с хроническим урогенитальным хламидиозом в первом и втором триместрах являются обострение хронического пиелонефрита, угроза прерывания и кольпит, в третьем триместре – гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность и анемия.

2. При активной форме хронического урогенитального хламидиоза в первом и втором триместрах беременности соответственно в 2 и 7 раз чаще, чем у здоровых женщин выявляются нарушение маточно-плацентарного кровотока, эхоскопические признаки децидуита, часто обнаруживаются преждевре-

менное созревание плаценты (25%) и гиперэхогенные включения в печени плода (13%).

3. При персистентной форме хронического урогенитального хламидиоза в первом и втором триместрах гестации, при сравнении со здоровыми женщинами, статистически значимо чаще обнаруживаются эхоскопические признаки децидуита (28%), хорионита (22%), эхогенная взвесь в околоплодных водах (42%), уменьшение толщины плаценты (17%), суббазальное расширение межворсинчатого пространства (8%), многоводие (25%) и гиперэхогенные включения в печени плода (8%).

4. Основными морфологическим изменениям при активной форме хронического урогенитального хламидиоза в первом триместре гестации являются распространенная клеточная инфильтрация с преобладанием макрофагов и эозинофилов (47%), множественные очаги некроза в децидуальной оболочке (34%). Во втором и третьем триместрах гестации при данной форме хламидиоза наиболее часто встречаются некроз ворсин плаценты (50%) и увеличение количества ворсин, замурованных в фибрин (66%).

5. При персистентной форме хронического урогенитального хламидиоза, в отличие от здоровых женщин, характерными морфологическими признаками во втором и третьем триместрах гестации являются некрозы и ишемические инфаркты ворсин хориона (8%), кальцинаты (42%), увеличение в 2 раза количества синцитиальных почек.

6. Ультразвуковые маркеры патологии фетоплацентарного комплекса, такие как многоводие, взвесь в околоплодных водах, расширение межворсинчатого пространства, нарушение маточно-плацентарного кровотока коррелируют с морфологическими изменениями, обнаруживаемыми в плаценте, и поэтому могут быть использованы в комплексе диагностики нарушений в системе мать-плацента-плод при различных формах хламидийной инфекции у беременных женщин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью оптимального ведения беременных женщин с урогенитальным хламидиозом рекомендуется проводить диагностику изменений в фетоплацентарном комплексе при активной и персистентной формах инфекции с использованием ультразвуковых критериев. Ультразвуковое исследование следует осуществлять дважды при сроках гестации 8-10 недель и 20-22 недели, оценивая при этом присутствие таких эхомаркеров как децидуит, хорионит в первом триместре гестации, уменьшение толщины плаценты, многоводие, эхогенная взвесь в околоплодных водах, суббазальное расширение МВП, нарушение маточно-плацентарного кровотока – во втором триместре гестации.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Предварительные результаты внедрения алгоритма ведения беременности на фоне урогенитального хламидиоза // Сб. науч. тр., посвящ. 15-летию родильного дома № 4. – Томск : Графика, 2000. - С. 23-24 (Соавт.: С.Ю. Юрьев, Т.В. Габидулина, В.П. Прокопович).

2. Прогностическое значение обнаружения субэпидимальных кист при нейросонографии новорожденных от матерей с урогенитальным хламидиозом // Матер. конф. «Современные направления исследований в акушерстве, гинекологии и перинатологии». – Томск, 2001. - С. 49-51 (Соавт.: С.Ю. Юрьев, С.А. Ростова).

3. Допплерография в акушерстве: итоги Российского мультицентрового исследования // Пренатальная диагностика. - 2003. - Т. 2, - №3. - С. 206-214. (Соавт.: Е.В. Юдина, Ю.Л.Гурин, Е.Ю. Васильева, В.Л. Хохолин, Е.А. Шевченко, Е.И. Малюгина, Н.П.Марченко, О.Л.Маркина, А.А. Морозова, Т.Т. Лобанова, Н.А. Шегрова, Е.П. Ольхова, А.В. Петренко, Н.В. Григоренко, О.Л. Галкина, Т.Л. Иванова, Н.В. Шмакова, Л.В. Дерябина, Т.В. Сапко, Е.В. Лобас, Е.А. Винокурова, В.А. Полякова, И.А. Кузнецова, М.С. Апарцин, Е.В. Флоренсова, В.В. Флоренсов, Н.Н. Никонова, М.А. Реуцкая, Н.Н. Бондаренко, А.Н. Филиппчук, В.Н. Конечных, Т.В. Комова, Л.Т. Николаев, И.И. Рябов, Н.А. Вашекина, С.И. Мищенко, Л.В. Захарова, Е.Г. Баженова).

4. Сочетание серологической и молекулярно-биологической диагностики хламидиоза у беременных // Матер. VI Российского форума «Мать и дитя». - М. : МЕДИ Экспо, 2004. - С. 271 (Соавт.: С.Ю. Юрьев, С.А. Кротов, С.С. Антонова, С.А. Ростова).

5. Спектр антител к мембранным белкам *Chlamydia trachomatis* при беременности // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии / под ред. В.Б. Цхай. – Красноярск : изд-во КрасГМА, 2004. - Вып. 11. - С. 255-259 (Соавт.: С.Ю. Юрьев, С.А. Кротов, В.А. Кротова, С.С. Антонова, С.А. Ростова).

6. Сравнительная эффективность применения различных схем этиотропной терапии урогенитального хламидиоза во второй половине беременности // Бюл. сибирск. мед. - 2004. - Т. 3, № 4. - С. 38-43 (Соавт.: С.Ю. Юрьев, С.С. Антонова, С.А. Ростова, Т.В. Габидулина, И.Д. Евтушенко, Л.И. Кох).

7. Серо-эпидемиологические исследования по белкам маркерам *Chlamydia trachomatis* среди беременных г. Томска и Томской области // Сибирск. мед. журн. - 2004. - Т. 19, № 5. – С. 40-43 (Соавт.: С.Ю. Юрьев, С.А. Кротов, В.А. Кротова, С.С. Антонова, С.А. Ростова, И.Д. Евтушенко, Л.М. Огородова, Л.И. Кох).

8. Перинатальные аспекты серологической диагностики урогенитального хламидиоза // Клин. лаб. диагност. - 2005. - № 3. - С.20-23 (Соавт.: С.Ю. Юрьев, С.А. Кротов, В.А. Кротова, С.С. Дегтева, С.А. Ростова, И.Д. Евтушенко, Л.И. Кох).

9 Патология плаценты при различных формах урогенитального хламидиоза у беременной. Эхоморфологические сопоставления // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2005. - Т. 4, № 3. - С. 43-47 (Соавт.: С.Ю. Юрьев, С.С. Антонова, И.Д. Евтушенко, Л.М. Огородова, Л.Р. Мустафина).

10. Морфологические изменения в плаценте при активной и персистентной формах урогенитального хламидиоза у женщин // Вестн. НГУ. Сер. Биология, клиническая медицина, 2005. – Т. 3, № 2. - С. 5-10 (Соавт.: С.Ю. Юрьев, С.С. Антонова, С.А. Кротов, Л.Р. Мустафина, Л.И. Кох, И.Д. Евтушенко).

11. Клинико-морфологические особенности первого триместра беременности на фоне хронического урогенитального хламидиоза // Матер. VII Российского форума «Мать и дитя». - М. : МЕДИ Экспо, 2005. - С. 305 (Соавт.: С.Ю. Юрьев, С.А. Кротов, С.С. Антонова, Л.Р. Мустафина).

Список использованных сокращений

ВУИ – внутриутробная инфекция

ЗВРП – задержка внутриутробного развития плода

ИФА - иммуноферментный анализ

ИР - индекс резистентности

КТР - копчико-теменной размер эмбриона

КСК - кривые скоростей кровотока

КТГ - кардиотокографическое исследование

МВП – межворсинчатое пространство

МОМР - основной белок наружной мембраны

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ПИ - пульсационный индекс

СД - систоло-диастолическое отношение

УЗИ - ультразвуковое исследование

УЗД – ультразвуковая диагностика

ФПК – фетоплацентарный кровоток

ХУГХ – хронический урогенитальный хламидиоз

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

deciduas basalis – базальная часть децидуальной оболочки

hsp60 - рекомбинантный белок теплового шока

pgp3 - мембран-ассоциированный белок, кодируемый общей плазмидой *Chlamydia trachomatis*