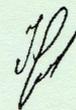


Ю851

На правах рукописи



ЮРЬЕВ СЕРГЕЙ ЮРЬЕВИЧ

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ
ХРОНИЧЕСКОГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА**

14.00.01 - акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Томск – 2006

Работа выполнена в ГОУВПО Сибирском государственном
медицинском университете Росздрава и
ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии ТНЦ СО РАМН

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Евтушенко Ирина Дмитриевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук Михеенко Галина Александровна

доктор медицинских наук, профессор Кулешов Виталий Михайлович

доктор медицинских наук Артымук Наталья Владимировна

Ведущая организация:

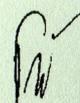
ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет

Защита состоится «12» 10 2006 года 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 года.

Ученый секретарь диссертационного совета



Герасимов А.В.

Введение

Актуальность исследования. Значимость проблемы хламидийной инфекции (ХИ), интерес к иммунопатогенезу, возможностям терапии данного заболевания возросли в последнее десятилетие по нескольким причинам. Доказана широкая распространенность хламидиозов. Инфицированность в различных популяциях по данным центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) варьирует в пределах 3-11% [Schachter J., Stary A., 2000]. Большинство российских публикаций указывает на более высокий уровень распространенности ХИ: до 20 - 25% в общей популяции и у каждой второй женщины с хроническим воспалением урогенитальных органов [Машкиллейсон А.Л., 1995].

Chlamydia trachomatis определена как облигатный патоген [Morton R.S., 2000]. Выявлена значительная роль хламидиоза в формировании женского и мужского бесплодия, внематочной беременности [Keltz M.D., 2006]. Нет оснований полагать, что проблема лечения хламидиозов в ближайшее время будет решена. Создание новых высокоактивных антимикробных препаратов не обеспечивает значительного прогресса в повышении эффективности лечения урогенитального хламидиоза. Этот факт связан с возможностью персистенции возбудителя в форме, малочувствительной к антибиотикам. Кроме того, обнаружена высокая частота мутаций гена OMP A, кодирующего главный белок наружной мембраны [Millman K., 2004]. Возможность горизонтальной передачи измененного гена составляет основу ошибок в диагностике иммунохимическими методами, объясняет сложность в создании вакцины против хламидиоза и указывает один из возможных путей появления антибиотикорезистентных штаммов *Chlamydia*.

Накоплены сведения о влиянии ХИ на исход беременности [Кулаков В.И., 2003; Савичева А.М., 2001; Радзинский В.Е., 1996]. Обсуждается риск невынашивания беременности и преждевременного отхождения околоплодных вод при беременности на фоне ХИ [Kilpatrick S.J., 2006; Прилепская В.П., 1998]. Возможность трансплацентарной передачи ХИ подтверждена обнаружением хламидий в органах и тканях плода [Козлова В.И., 1995]. Среди клинических проявлений внутриутробного хламидиоза наиболее частыми являются конъюнктивит, пневмония, описаны менингоэнцефалиты, перигепатиты. Лечение ХИ во время беременности антибиотиком позволяет улучшить перинатальные результаты [Rahangdale L., 2006; Габидулина Т.В., 2000]. Предлагаются диаметрально противоположные подходы к терапии новорожденных от матерей с ХИ от лечения клинических проявлений до профилактического назначения антибиотика [Евсюкова И.И., 2000, 2002].

Определение иммунологических взаимоотношений микро- и макроорганизма – одно из основных направлений современных исследований в области хламидиозов. Во многих работах подчеркивается роль системных нарушений в иммунопатологии хламидиоза [Герасимова Н.М., 2001]. Доказано значение гормональной регуляции рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток [Батыршина С.В., 1998]. Механизмы патогенеза ХИ в маточно – плацентарной области освещены в литературе большей частью в связи с проблемой невынашивания. Иммуногистохимическое исследование децидуальной ткани при неразвивающейся беременности в сочетании с

хламидийной инфекцией выявило резкое снижение числа больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) с одновременным повышением числа децидуальных макрофагов [Мещерякова А.В., 2002]. В то же время состояние локального иммунитета при ХИ и нормально прогрессирующей беременности не описано.

Цитокиновая регуляция иммунного ответа в системе мать-плод в настоящее время подразумевает изменение баланса Th1-Th2 систем в разные сроки гестации. Доказана триггерная роль IL2 в регуляции цитотоксичности БГЛ против трофобласта [Beer A.E., 1998]. Описан механизм IL-2 независимой стимуляции Т-клеточной пролиферации, который запускают инфицированные БГЛ [Swa S., 2001]. В связи с этим исследование роли популяции БГЛ в реализации внутриутробной хламидийной инфекции имеет важное научное и практическое значение.

Дифференцированный подход к диагностической и лечебной тактике при различных формах хламидийной инфекции на сегодня не разработан. Несмотря на активное изучение молекулярного уровня механизмов взаимодействия мать-плод и хламидия-хозяин, в патогенезе ХИ при беременности остается много неясного. Отсутствие прямой корреляции между данными различных тестов на хламидиоз, степенью тяжести и нозологическими формами перинатальной патологии заставляет предполагать мультифакториальный характер формирования последней. На основании этого актуальным представляется изучение механизмов формирования патологии не в случае невынашивания и преждевременных родов, когда компенсаторный резерв исчерпан, а при прогрессирующей беременности, когда можно зарегистрировать начальные стадии патологического процесса и выявить компенсаторные механизмы.

Патологическое течение беременности при наличии урогенитального хламидиоза у матери наблюдается далеко не в каждом случае. Более вероятно рождение здорового ребенка. Есть ли принципиальные различия между женщинами, чьи новорожденные здоровы и теми, чьи дети имеют осложнения? Что станет главной причиной развития осложнений – форма хламидиоза у матери или состояние плаценты? Возможна ли в таком случае при внутриутробной хламидийной инфекции пренатальная диагностика степени заинтересованности фетоплацентарного комплекса?

Ответы на эти вопросы подразумевают раскрытие механизмов формирования гестационных осложнений у женщин с различными формами течения хламидийной инфекции. Оценка течения беременности в группах, разделенных в зависимости от формы инфекции, позволяет определить удельный вес каждой формы в патогенезе внутриутробной хламидийной инфекции. Наиболее ценную информацию о состоянии плаценты в антенатальном периоде дает ультразвуковое исследование и доплерография маточно-плацентарной области. Ключом к пониманию патофизиологии внутриутробной хламидийной инфекции, а, значит, и к профилактике осложнений может стать изучение динамических изменений плаценты в течение беременности в зависимости от формы хламидиоза в сочетании с характеристикой иммунного окружения трофобласта. В соответствии с данным положением определена цель исследования.

Цель исследования. Определить роль различных форм хламидийной инфекции у матери в иммунопатогенезе перинатальных осложнений.

Задачи исследования.

1. Изучить распространенность хронического урогенитального хламидиоза у женщин г. Томска и Томской области в различных возрастных группах и при беременности.

2. Выявить особенности гуморального противоинфекционного иммунитета у беременных женщин с различными формами хронического урогенитального хламидиоза на основе изучения спектра и степени трансплацентарного переноса антител к *Chlamydia trachomatis*.

3. Разработать новый способ серологической диагностики урогенитального хламидиоза на основе сочетанного применения хламидийных белков с целью дифференциальной диагностики различных форм течения хламидийной инфекции при беременности. Оценить чувствительность и специфичность диагностики с применением нового способа.

4. Изучить клинические, ультразвуковые и гемодинамические особенности гестационного процесса при активной и персистентной формах хронического урогенитального хламидиоза в первом, втором и третьем триместрах беременности.

5. Изучить морфологические и иммунологические особенности маточно-плацентарной области в первом триместре, динамику морфологических изменений плаценты во втором и третьем триместрах беременности при активной и персистентной формах урогенитального хламидиоза у матери. Получить морфологическое подтверждение адекватности ультразвуковых маркеров внутриутробной инфекции.

6. Оценить риск осложнений раннего неонатального периода в зависимости от формы урогенитального хламидиоза и особенностей цитокинового статуса матери и новорожденного.

7. Определить эффективность различных фармакотерапевтических режимов лечения хронического урогенитального хламидиоза до и во время беременности. Целесообразность антимикробной терапии в первом триместре беременности оценить на основе изучения фармакодинамических особенностей азитромицина и динамики локального иммунитета в маточно-плацентарной области.

8. Оценить перинатальную значимость хламидийной инфекции и разработать на основе различий в иммунопатогенезе дифференцированные подходы к прогнозированию и профилактике осложнений беременности и раннего неонатального периода с учетом формы хламидийной инфекции у матери.

Научная новизна. В работе впервые изучена распространенность урогенитального хламидиоза среди женщин г. Томска и Томской области вне и во время беременности. Установлен максимальный уровень инфицированности женщин, который приходится на возраст от 15 до 18 лет.

Впервые определена возможность применения сочетания белков MOMP и pgp3 в иммуноферментном анализе для повышения чувствительности диагностики хламидийной инфекции у беременных.

Впервые выявлено дифференцированное влияние активной и персистентной форм хламидийной инфекции на течение гестационного процесса в зависимости от срока беременности. Показано, что максимум эхоскопических и морфологических различий наблюдается в первом и втором триместрах беременности.

Впервые показаны различия иммунопатологических механизмов реализации внутриутробной инфекции, характерные для беременности на фоне активной и персистентной форм хронического урогенитального хламидиоза. Доказано, что активной форме соответствует патогенез острого воспаления, тогда как для персистентной формы более характерен аутоиммунный процесс.

Впервые дано иммуноморфологическое обоснование подходам к терапии хламидиоза в первом триместре беременности в зависимости от формы инфекции у матери. Определена концентрация азитромицина в хорионе. Выявлены различия в состоянии локального иммунитета deciduas basalis на фоне антимикробной терапии при активной и персистентной формах хронического урогенитального хламидиоза и доказана необходимость дифференцированного лечения.

Впервые изучены изменения цитокинового статуса матери и новорожденного при хроническом урогенитальном хламидиозе. Определены изменения баланса Th1-Th2 ответа и особенности продукции провоспалительных цитокинов в зависимости от наличия хламидийной инфекции у матери и осложнений у новорожденного.

Практическая значимость. Полученные данные позволяют обосновать сроки и порядок проведения мероприятий по скринингу на хламидийную инфекцию среди женщин фертильного возраста и среди беременных женщин.

Создана диагностическая система для иммуноферментного анализа на основе сочетания хламидийных белков МOMP и pgp3 и система для определения антител к белку теплового шока hsp60. Внедрена в практику дифференциальная диагностика активной и персистентной форм хронического урогенитального хламидиоза у беременных женщин.

Результаты исследования, касающиеся особенностей течения беременности при различных формах хронического урогенитального хламидиоза, позволяют использовать наиболее информативные ультразвуковые критерии в комплексе с серологическими и молекулярно-биологическими методами инфекционной диагностики для прогнозирования и профилактики осложнений раннего неонатального периода.

Результаты исследования эффективности различных фармакотерапевтических режимов в зависимости от формы урогенитального хламидиоза и срока беременности позволяют обосновать необходимость антибактериальной терапии активной формы хламидийной инфекции при обнаружении эхомаркеров внутриутробной инфекции в любом сроке беременности и дифференцированного подхода к терапии персистентной формы хламидийной инфекции.

Изученные режимы лечения хламидиоза вне беременности позволяют оптимизировать предгравидарную подготовку женщин при наличии хламидийной инфекции.

Положения, выносимые на защиту.

1. *Chlamydia trachomatis* выявляется методом ПЦР в цервикальных соскобах у 10% беременных женщин г. Томска и в Томской области. Антитела класса G к МOMP *Chlamydia trachomatis* выявлены в сыворотке 27% беременных. Применение нового способа иммуноферментного анализа с сочетанным использованием двух хламидийных белков (МOMP и pgp3) повышает чувствительность диагностики хламидиоза на 15%.

2. Механизмы формирования осложнений беременности на фоне хронического урогенитального хламидиоза зависят от формы инфекционного процесса. В маточно-плацентарной области при активной форме хламидийной инфекции преобладают процессы острого некомпенсированного воспаления, в то время как при персистенции возбудителя в основе развития патологии лежат аутоиммунные процессы с одновременным развитием компенсаторных реакций.

3. В механизмах формирования неонатальных осложнений урогенитального хламидиоза ведущую роль играет дестабилизация баланса цитокинов у новорожденного в сторону преобладания Th-2 ответа и снижением концентрации IL-2. Клинически это приводит к задержке внутриутробного развития, церебральной ишемии и нарушению процессов адаптации новорожденного.

4. Антимикробная терапия урогенитального хламидиоза в первом триместре беременности эффективна только при активной форме хламидиоза и должна проводиться при наличии эхомаркеров внутриутробной инфекции. Во втором и третьем триместрах беременности антимикробная терапия показана при любой форме хламидийной инфекции и оптимальным фармакотерапевтическим режимом является применение азитромицина в курсовой дозе 3 грамма.

Внедрение в практику. Комплекс мероприятий по обследованию и ведению беременных женщин с хроническим урогенитальным хламидиозом внедрен в практику акушерской клиники Сибирского государственного медицинского университета и родильных домов г. Томска и г. Новосибирска. Алгоритмы обследования и лечения женщин в предгравидарном и гестационном периодах являются методической основой созданного в г. Томске Центра перинатальных инфекций. Изданы методические рекомендации для врачей «Хламидиозы» (Кольцово, 1997), «Роль смешанных урогенитальных инфекций в патологии репродуктивной системы у женщин. Современные принципы и методы лечения» (Томск, 2000).

Метод иммуноферментного анализа для определения антител к *Chlamydia trachomatis* на основе комбинации белков МOMP и pgp3 внедрен в диагностическую работу лаборатории вирусологии ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Томской области и лаборатории иммунохимических методов исследования Красноярской государственной медицинской академии.

Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами лечебного факультета СибГМУ, интернами и клиническими ординаторами на кафедре акушерства и гинекологии Сибирского государственного медицинского университета.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на III российском национальном конгрессе “Человек и лекарство” (г.Москва, 1996), на международном симпозиуме «Хламидийные инфекции человека» (Измир, Турция, 1997), на научно - практической конференции дерматовенерологов (г. Екатеринбург, 1997), на 4-й сибирской научно-практической конференции "Хламидийная и вирусные инфекции - перспективы лечения в 21 веке" (г. Новосибирск, 1999), на всероссийской научно-практической конференции «Внутриутробные и урогенитальные инфекции у населения в условиях Сибири и Севера» (г. Красноярск, 2000), на III съезде Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (г. Москва, 2000), на III, VI и VII Российских форумах “Мать и дитя” (г.Москва, 2001, 2004, 2005), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эффективная иммунокорректирующая и интенсивная терапия в клинической практике» (Ижевск, 2004), на Российском конгрессе «Генитальные инфекции и патология шейки матки» (г. Москва, 2004), на Российской научно-практической конференции «Генодиагностика инфекционных болезней» (г. Новосибирск, 2005), на I всероссийском научном форуме «Инновационные технологии медицины XXI века» (г.Москва, 2005), на областных и региональных научно – практических конференциях, заседаниях областного научно-практического общества акушеров-гинекологов (г.Томск, 2000-2005).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 44 печатные работы.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 276 страницах машинописного текста, содержит 69 таблиц, иллюстрирована 30 рисунками и состоит из введения, обзора литературы (первая глава), материала и методов исследования (вторая глава), результатов исследования (третья глава), обсуждения (четвертая глава), выводов, практических рекомендаций, списка литературы и трех приложений. Библиографический указатель содержит 450 источников литературы, из которых 140 на русском и 310 на иностранных языках.

Материал и методы исследования

В работе представлены результаты клинического наблюдения и лабораторного обследования 4391 женщины и 1072 новорожденных. В зависимости от поставленных задач все включенные в работу пациенты делились на несколько групп наблюдения (табл.1).

Таблица 1

Исследуемые группы

Объект исследования	Задачи исследования	Характеристика и численность выборки
Женщины вне беременности (n = 2386)	Изучение распространенности урогенитального хламидиоза	Женщины, обратившиеся в женскую консультацию: для профилактического осмотра гинекологом (n=1260); по поводу заболевания органов малого таза (n=912)
	Оценка эффективности различных режимов терапии хламидиоза	Пациентки с впервые установленным диагнозом хронического урогенитального хламидиоза (n = 214)
Беременные женщины (n = 2005)	Изучение распространенности урогенитального хламидиоза	Женщины, обратившиеся в женскую консультацию по поводу беременности (n=1335)
	Изучение особенностей гуморального антихламидийного иммунитета	Беременные с впервые установленным диагнозом хронического урогенитального хламидиоза (n=148)
	Изучение влияния различных форм хламидийной инфекции на гестационный процесс	Беременные с впервые установленным диагнозом хронического урогенитального хламидиоза, дифференцированным на активную форму (n = 114) и персистентную форму (n = 62). Неинфицированные <i>Chlamydia trachomatis</i> беременные (контрольная группа) (n = 133)
	Оценка эффективности различных режимов терапии хламидиоза при беременности	Беременные с впервые установленным диагнозом хронического урогенитального хламидиоза (n = 213)
Новорожденные (n=1072)	Изучение особенностей раннего неонатального периода доношенных новорожденных от матерей с различными формами хронического урогенитального хламидиоза	Новорожденные от рожениц с впервые установленным диагнозом хронического урогенитального хламидиоза, дифференцированным на активную форму (n = 44) и персистентную форму (n = 20). Новорожденные от неинфицированных <i>Chlamydia trachomatis</i> рожениц (группа сравнения) (n = 52)
	Изучение особенностей продукции, трансплацентарного переноса антител и цитокиновой регуляции адаптации в раннем неонатальном периоде	Новорожденные от рожениц с впервые установленным диагнозом хронического урогенитального хламидиоза (n = 402) и отсутствием хламидийной инфекции у матери (n = 554)

Распространенность урогенитального хламидиоза у женщин в Томске и Томской области оценена на основании данных обследования лиц женского пола вне беремен-

ности в возрасте от периода новорожденности до 55 лет с применением методов прямой иммунофлюоресценции, полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. Распространенность хламидийной инфекции у беременных изучена по результатам обследования женщин в возрасте от 16 до 39 лет с применением аналогичных методов диагностики.

Эффективность комплексного лечения хронического урогенитального хламидиоза с применением иммуностропных препаратов исследована в клинической группе, состоящей из пациенток в возрасте от 19 до 47 лет, обратившихся для лечения ХУГХ. В группу вошли женщины с подтвержденной хламидийной инфекцией и давностью заболевания не менее 2 месяцев.

Сравнительный анализ эффективности различных фармакотерапевтических режимов лечения урогенитального хламидиоза во второй половине беременности проведен в группе, состоящей из женщин в возрасте от 17 до 35 лет, с впервые выявленным хроническим урогенитальным хламидиозом. Беременные получали антибактериальный препарат в гестационном сроке от 24 до 34 недель. Выборка разделена на 4 группы на основании различий фармакотерапевтических режимов. В группу I вошли 24 беременные, получившие азитромицин в дозе 1 грамм однократно. В группу II вошли 54 беременных, получивших азитромицин в курсовой дозе 3 грамма по схеме 1 грамм 1 раз в неделю на 1-7-14 день лечения. Группу III составили 36 беременных, получавших эритромицин в курсовой дозе 20 грамм. Группа сравнения (IV) представлена на 99 беременными с ХУГХ, по разным причинам отказавшимися от лечения.

В исследование особенностей гестационного процесса при различных формах ХУГХ включены беременные в возрасте 16 - 39 лет. На основании дифференциальной серологической диагностики женщины разделены на 3 группы, сопоставимые по социальному статусу и возрасту (табл.2).

Таблица 2

Характеристика выборки для оценки влияния различных форм хронического урогенитального хламидиоза на гестационный процесс

Исходы беременности	Форма хронического урогенитального хламидиоза		
	Активная (n = 114)	Персистентная (n = 62)	Неинфицированный контроль (n = 133)
Прерывание беременности в сроке 42-56 дней	54	18	35
Прерывание беременности в сроке 18-20 недель	16	24	46
Срочные роды	44	20	52

Критерии исключения из исследования: наличие неразвивающейся беременности, анэмбриония, преждевременные роды, венерические, аутоиммунные и декомпенсированные экстрагенитальные заболевания у матери. Также исключены из исследования женщины, проходившие лечение хламидийной инфекции до беременности.

Дизайн исследования отображен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования влияния различных форм хронического урогенитального хламидиоза на гестационный процесс

Объектом для морфологических и иммуногистохимических исследований в первом триместре были 107 образцов decidua basalis. Из них 54 - от женщин с активной формой ХУГХ и 18 - от женщин с персистентной формой ХУГХ. Группу сравнения составили 35 образцов децидуальной ткани от неинфицированных женщин. Во втором триместре были исследованы 82 плаценты. Из них 16 от женщин с активной формой ХУГХ и 24 от женщин с персистентной формой ХУГХ. Группу сравнения составили 42 плаценты от неинфицированных женщин. В третьем триместре было исследовано 99 плацент. Из них 38 от женщин с активной формой ХУГХ и 18 от женщин с персистентной формой ХУГХ. Группу сравнения составили 43 плаценты от неинфицированных женщин.

Клинические методы. Базовыми лечебными учреждениями для набора клинического материала были МЛППМУ Родильный дом №4 (г. Томск) и ЛПУ Центр перинатальных инфекций (г. Томск). Беременные женщины были обследованы в соответствии с приказом МЗ РФ №50 от 10.02.2003 года. Кроме того, для оценки состояния здоровья женщин разработана специальная карта обследования. Новорожденные обследовались неонатологом по общепринятой схеме, включая оценку по Апгар, антропометрические показатели.

Диагноз хронического урогенитального хламидиоза устанавливался на основании положительного результата иммуноферментного исследования сыворотки крови на антихламидийные иммуноглобулины класса G, и/или обнаружении ДНК Chlamydia trachomatis методом полимеразной цепной реакции при исследовании соскобов эпителия уретры и цервикального канала.

Критерием диагностики персистентной формы хламидийной инфекции являлось обнаружение антител класса G в сыворотке крови к рекомбинантному белку теплового шока hsp60 Chlamydia trachomatis. Критерием диагностики активной формы хлами-

дийной инфекции являлось совместное обнаружение в сыворотке крови антител класса G к рекомбинантным белкам MOMP и pgp3 *Chlamydia trachomatis*.

Иммунологические методы. Дифференцировка антихламидийных антител сыворотки крови проводилась с помощью иммуноферментной реакции на нитроцеллюлозных мембранах (вестернблоттинг). Электрофорез проводили в блоках полиакриламидного геля размером 70x80x1 мм, используя прибор для электрофореза Mini-PROTEAN II Electrophoretic Cell фирмы BIO-RAD (США). Использовали рекомбинантные белки фирмы SIGMA. Исследование проводили на базе лаборатории бактериальных инфекций (зав. лабораторией – С.А. Кротов) ЗАО «Вектор-Бест» пос. Кольцово Новосибирской обл.

Определение специфических антител, исследование уровня цитокинов и плацентарных гормонов в сыворотке крови проводилось методом твердофазного (гетерогенного) иммуноферментного анализа (Г.Фримель, 1987). Методики ИФА соответствовали инструкциям, прилагаемым к тест-системам. Исследование проводилось на автоматизированном оборудовании фирмы «Labsystem» (Финляндия). Результаты ИФА регистрировали с помощью спектрофотометра “Multiscan” на базе лаборатории бактериальных инфекций ЗАО «Вектор-Бест» и в лаборатории вирусологии ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Томской области (зав. лабораторией – Л.М. Кондратьева). Материалом для исследования служила сыворотка венозной крови пациентов или крови из пуповинного остатка. Исследование сыворотки на наличие антител против бактериальных и вирусных эпитопов, детекцию α -фетопротеина и хорионического гонадотропина проводили с использованием диагностических иммуноферментных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (пос. Кольцово Новосибирской обл.). Для определения уровня цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, TNF α в материнской и пуповинной крови использованы диагностические системы производства фирмы «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Уровень неконъюгированного эстриола определялся с помощью диагностической системы производства фирмы «Diagnostic System Laboratories» группы компаний БИОХИММАК (г. Москва).

Определение ДНК возбудителя *Chlamydia trachomatis* осуществляли методом полимеразной цепной реакции (M.C.Petit et al., 1991) в лаборатории молекулярной биологии ЦНИЛ Сибирского государственного медицинского университета (руководитель лаборатории д.м.н. И.И.Иванчук). Материалом для исследования являлись соскобы из цервикального канала и уретры. Выделение ДНК возбудителя проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Для амплификации участка ДНК 330 пар нуклеотидов криптической плазмиды *Chlamydia trachomatis* использовали комплект «АмплиСенс-200 *Chlamydia trachomatis* - 330/740» НИИ Эпидемиологии Министерства здравоохранения РФ по описанному методу. Регистрация результатов проводилась методом электрофореза в агарозном геле.

Ультразвуковые исследования маточно-плацентарного и фето-плацентарного комплексов проводились при помощи ультразвукового аппарата «Aloka SSD 1400», работающего в реальном масштабе времени, снабженного импульсным доплером с использованием конвексного датчика 3,5 МГц и трансвагинального датчика 5 МГц. Ультразвуковое исследование проведено в I, II и III триместрах беременности. Допплерография выполнялась 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). Нейросонография выполнялась конвексным датчиком 5,5 МГц. Исследование проводилось в коронарной, сагиттальной и парасагиттальной областях. Для оценки данных ультразвуковой фетометрии, плацентографии и доплерографии использовались справочные таблицы и номограммы, разработанные авторским коллективом под руководством М.В.Медведева (2002-2004).

Морфологические и иммуногистохимические исследования выполнялись на базе гистологической и иммуногистохимической лабораторий патологоанатомического отделения клиник СибГМУ, г. Томск (зав. отделением к.м.н. Новицкий Б.В., научный руководитель д.м.н., профессор Перельмутер В.М.). Для морфологического исследования в первом триместре беременности забирался материал, полученный при операции выскабливания полости матки во время искусственного аборта в сроке 8-10 недель беременности. Фиксацию и обезвоживание материала проводили по общепринятой методике с последующим заключением в парафиновый блок. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, реактивом Шиффа. При помощи светового микроскопа при увеличении $\times 160$ подсчитывали среднее количество макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов в 10 независимых полях зрения в инфильтрате децидуальной оболочки. Далее при увеличении $\times 300$ изучали выраженность и локализацию клеточной инфильтрации децидуальной ткани, количество спиралевидных артерий, степень зрелости децидуальных клеток, реакцию Ариас-Стелла, распространенность очагов некроза, кровоизлияний и наличие отека стромы. Оценка признаков производилась полуколичественным методом. В сроке беременности 20-22 недели и 38-40 недель материалом для гистологического исследования являлась плацента. Изучение плаценты начинали сразу после ее отделения, в отдельных случаях после хранения в холодильнике при температуре 4°C не более одних суток. Все плаценты были изучены следующими методами органометрии, макрометрии и микроскопии плаценты [Автандилов Г.Г., 1990, Милованов А.П., Брусилковский А.И., 1986]. При микроскопии оценивали следующие признаки: диссоциированное развитие ворсин, ишемические инфаркты, некроз ворсин, ворсины замурованные в фибрин, ангиоматоз, кальцинаты, синцитиальные почки, непрерывность синцития. Оценка их производилась полуколичественным методом.

Изучение популяции больших гранулярных лимфоцитов *decidua basalis* проводилось с помощью иммуногистохимической идентификации на мембране молекулы CD 56 (NCAM). Определение данного маркера проводилось на парафиновых срезах авидин – биотиновым методом с использованием моноклональных антител клона CD 56-504-S/01 (Novocastra Laboratories Ltd., UK) по двухэтапному стандартному протоколу.

Изучение степени экспрессии молекулы CD-25 (рецептора к IL-2) на мембране лимфоцита проводилось параллельно на идентичных срезах с использованием моноклональных антител клона CD25-305 (Novocastra Laboratories Ltd., UK).

Концентрация азитромицина в хориальной ткани определялась с использованием микробиологического метода диффузии в агар с использованием тест-культуры

Micrococcus luteus (*Sarcina lutea*), штамм № 9341, полученного из ГНИИСКЛС им. Тарасевича, г. Москва.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета Statistica 6,0. В работе проводился анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением среднего значения и среднего квадратического отклонения, медианы и интерквартильного интервала. Для сравнения качественных признаков использованы непараметрические критерии χ^2 : точный критерий Фишера с поправкой Йетца для двух групп, критерий Пирсона для нескольких групп. Для сравнения количественных признаков использованы: критерий Манна-Уитни для сравнения двух групп и критерий Краскела-Уоллиса для нескольких групп с расчетом доверительных интервалов. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$. Анализ взаимной зависимости признаков проведен с использованием коэффициента корреляции R (Спирмена) и определения уровня его достоверности p . Для определения прогностической ценности отдельных факторов и их комбинаций использованы комбинаторно-логические методы обработки данных. Применены методы создания обучающей выборки и распознавания образа [Афанасьев С.А., 1986; Гланц С., 1999; Боровиков В.П. 2001].

Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность урогенитального хламидиоза у женщин в Томске и Томской области изучена с использованием трех диагностических методов. Выявляемость хламидийной инфекции у женщин различна для прямой иммунофлюоресценции, молекулярно-биологического и серологических методов. По нашим данным положительные результаты регистрируются при их применении в 25,4%, 15,3% и 21,8% случаев соответственно. Это средние значения для выборки пациенток перинатальной клиники, куда обращаются как женщины для планирования и наблюдения при беременности, так и пациентки с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза, новорожденные девочки от матерей с хламидийной инфекцией и подростки с вульвовагинитами. Оптимальным для скрининга большинство исследователей считает возрастной промежуток с 17-18 до 25 лет [Lawton B, 2004]. В результате скрининга на *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР мы установили, что у женщин наиболее фертильного возраста в Томске и Томской области при исследовании методом ПЦР инфицирование *Chlamydia trachomatis* выявляется в 14% случаев. Для определения механизмов распространения *Chlamydia trachomatis* среди женщин Томска и Томской области мы изучили результаты эпидемиологических наблюдений в возрастном аспекте (рис.2). При анализе результатов выявлена четкая возрастная корреляция инфицированности и гинекологической заболеваемости девочек в Томской области. До 10 лет 80% заболеваний составляют вульвиты, 15 % синехии малых половых губ и 5% - преждевременное половое развитие.

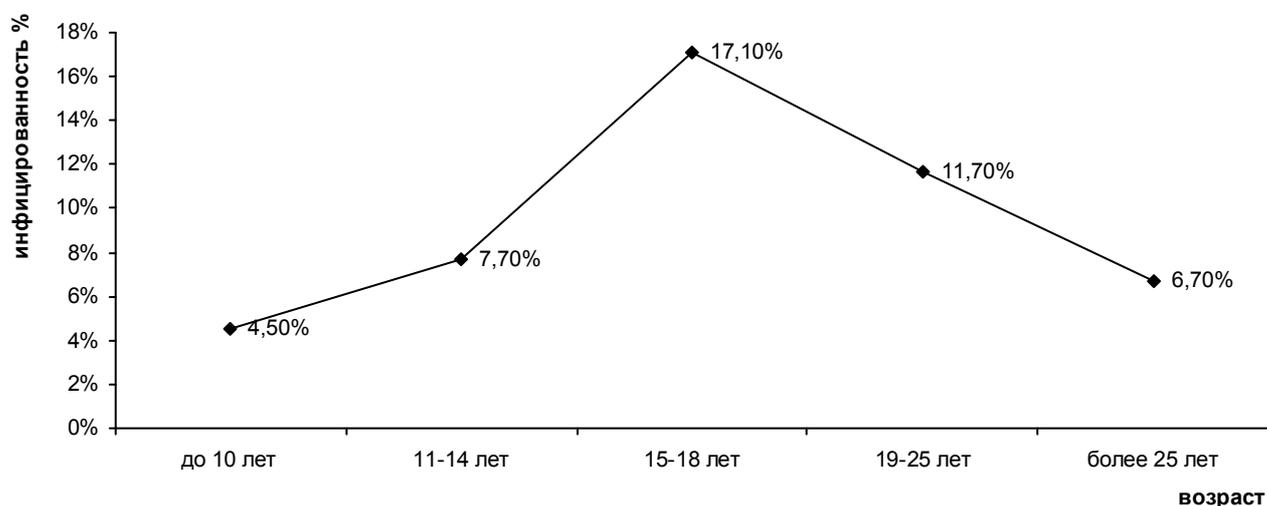


Рисунок 2. Зависимость инфицированности *Chlamydia trachomatis* от возраста n= 3612

Вероятно, немаловажную роль в формировании воспалительных процессов играет анте- и интранатальное заражение. Последующее лечение детей приводит к тому, что в возрасте 11-14 лет лишь 34% от общей заболеваемости составляет патология воспалительного генеза. 60% занимают нарушения овариально-менструального цикла и 6% дисменорея. В возрасте 15-17 лет картина вновь меняется: 75% вновь занимают кольпиты и лишь 20%- нарушения цикла и 5%- задержка полового развития. Учитывая раннее начало половой жизни, основной причиной роста числа воспалительных заболеваний в 15-17 лет, видимо, является заражение ИППП. Оптimalен и достаточен ли метод ПЦР для скрининговых исследований в выбранной нами возрастной группе 17-19 лет? Что происходит в следующих возрастных выборках? Для ответа на этот вопрос мы сравнили частоту положительных результатов ИФА на специфические антитела и ПЦР в различных возрастных группах женщин, проживающих в Томске и Томской области (рис.3).

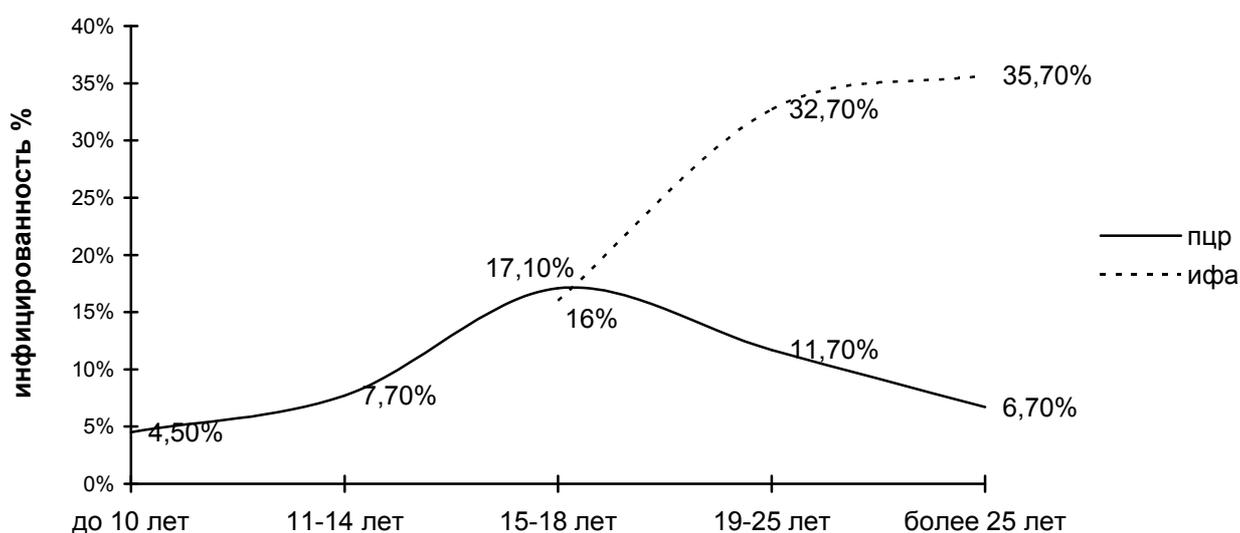


Рисунок 3. Сравнение результатов ИФА на антитела и ПЦР ДНК *Chlamydia trachomatis* (n=884)

Можно отметить значительное накопление доли серопозитивных лиц с возрастом при прогрессивном уменьшении вероятности выделения ДНК возбудителя. Отчасти это ложноположительные результаты, которые могут быть связаны с накоплением

иммунологической памяти о бывшем заболевании в отсутствие элиминированного возбудителя или с гомологией мембранных антигенов *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*. С другой стороны необходимо учитывать, что в выборку отрицательную в ПЦР и положительную в ИФА на антитела могут попасть случаи хламидийного сальпингита, случаи хламидийной внутриутробной инфекции при нисходящем пути распространения *Chlamydia*. Также в эту группу войдут случаи персистентной инфекции, поскольку содержание возбудителя на поверхности слизистых мочеполового тракта при этой форме может быть минимальным.

Таким образом, наиболее адекватную картину распространенности можно получить, применяя параллельно два метода – ПЦР на ДНК возбудителя и ИФА на специфические антитела.

Для оптимизации серологической диагностики хламидийной инфекции у беременных в сыворотке крови определялись антитела к основному белку наружной мембраны *Chlamydia trachomatis* (МOMP), и к другим белкам, таким, как белок теплового шока hsp60 и плазмидный белок pgp3. Пользуясь рекомбинантными белками, мы оценили распространенность антител из данного спектра у беременных. Антитела к МOMP обнаружены с наибольшей частотой – 43,2%. Примерно в равном количестве случаев обнаружены антитела к белкам hsp60 и pgp3 (22,5% и 21,6% соответственно). Изучен также спектр антител у одного пациента. Изолированная продукция антител на МOMP зарегистрирована в трети всех наблюдений, тогда как изолированная продукция антител на другие белки – явление достаточно редкое. В 25% случаев установлена продукция всего спектра антител. Несколько реже определена наработка антител к двум белкам – к МOMP и hsp60 или к МOMP и pgp3. Следует отметить, что сочетание антител к белку теплового шока hsp60 и к белку pgp3 без антител к МOMP не встретилось ни в одном наблюдении.

Применение иммуноферментного анализа на анти-pgp3 антитела в перинатальной диагностике рассматривать данный тест как высоко специфичный анализ на хламидиоз. Испытания тест-системы, построенной на сочетании белков МOMP+ pgp3 на панели ГИСК им. Тарасевича (г. Москва) доказали 98% специфичность нового способа диагностики. При этом обнаружено увеличение чувствительности на 15% по сравнению с тест-системой на МOMP *Chlamydia trachomatis*. Проведенное исследование доказывает целесообразность использования ИФА анализа на анти-pgp3 IgG в диагностике хламидийной инфекции у беременных в качестве маркера активности, так как pgp3 является предранним белком, презентация которого говорит за активный процесс репликации хламидийных тел. Вероятно, гуморальный ответ при хламидийной инфекции динамичен и находится в постоянной готовности к изменению внешних условий. Презентирование антигенов происходит в основном через молекулы белков HLA II [Morrison R.P., 1995]. Т клетки CD4+ получают стимул ИЛ-12 и γ – интерферона на трансформацию по Th1 пути, что увеличивает накопление γ – интерферона и при достижении определенной концентрации инициирует продукцию белка теплового шока [Withkin S.S., 2002].

Суммируя исследования распространенности хламидийной инфекции среди беременных можно утверждать, что хламидийная инфекция имеет большую перинатальную значимость в популяции Томска и Томской области. Прямые методы, в особенности ПЦР, в комплексе с определением антител к различным белкам *Chlamydia trachomatis* позволяют достичь максимальной чувствительности диагностики. Такие аспекты хламидийной серологии, как определение антитела классов G к рекомбинантным белкам MOMP, pgp3, hsp60 *Chlamydia trachomatis* в сыворотке крови, составляют основу дифференциального диагноза.

Особенности течения беременности и родов при различных формах хронического урогенитального хламидиоза

Исследование соматического анамнеза выявило достоверное увеличение у пациенток с активной формой ХУГХ (I группа) таких заболеваний органов дыхания, как пневмония и хронический бронхит ($p=0,03$). Особенностью гинекологического анамнеза в I и II группах была более частая регистрация хронического сальпингоофорита и хронического кольпита ($p=0,04; 0,008$). Достоверно чаще у женщин I и II группы регистрировалась неразвивающаяся беременность ($p=0,02; 0,01$). У женщин с персистентной формой урогенитального хламидиоза (II группа) в анамнезе часто встречалось указание на осложненное течение предыдущих беременностей.

Основными осложнениями гестационного процесса на фоне различных форм хронического урогенитального хламидиоза были угроза прерывания, кольпит и обострение хронического пиелонефрита.

В первом триместре и активная форма ХУГХ и персистенция возбудителя оказывали негативное воздействие. До 40% беременных основных групп имели такие осложнения, как угроза прерывания и кольпит, тогда как в контрольной группе этот показатель не превышал 25% ($p<0,05$). Обострение пиелонефрита в первом триместре, когда гестационное влияние на почки еще мало, также можно связать с инфицированием.

Во втором триместре беременности угроза прерывания была наиболее частым осложнением у пациенток с ХУГХ, составляя 57% и 66% соответственно в I и II группах. В III группе угроза прерывания встречалась в 38% ($p=0,02; 0,001$). У пациенток с персистентной формой ХУГХ во втором триместре беременности значительно чаще регистрировались также кольпит и обострение хронического пиелонефрита ($p=0,006; 0,02$). В третьем триместре наиболее частыми осложнениями в обеих основных группах явились угроза прерывания беременности и кольпит. Достоверное превышение частоты обострения пиелонефрита при персистенции говорит о большей патогенной значимости хронического аутоиммунного воспалительного процесса в почках, чем обострения пиелонефрита во время активизации хламидийной инфекции.

Сопоставление результатов ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса и морфологической картины маточно-плацентарной области было проведено для выяснения механизмов реализации внутриутробной хламидийной инфекции и выделения наиболее достоверных эхомаркеров этого процесса.

В первом триместре беременности на фоне активной (I группа) и персистентной (II группа) форм урогенитального хламидиоза таких маркеров было найдено два: эхо-скопические признаки хорионита и децидуита (рис.4).

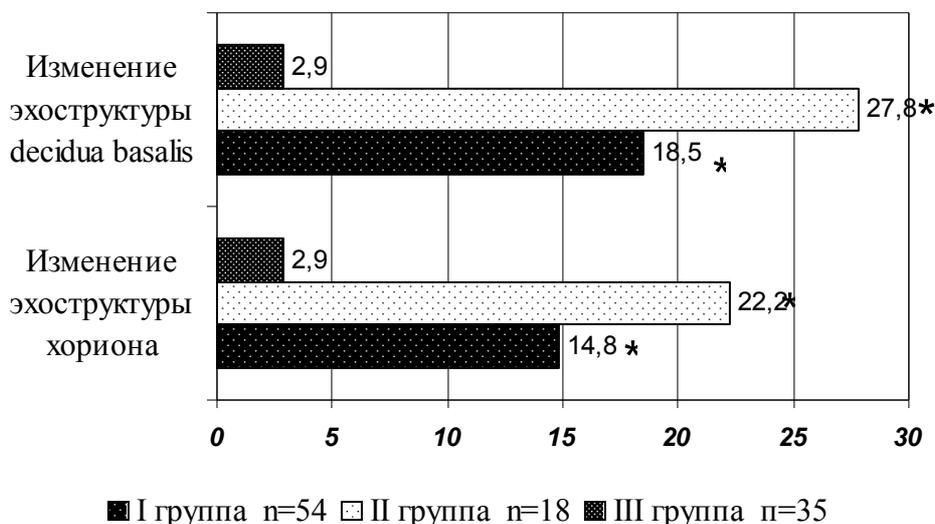


Рисунок 4. Ультразвуковые особенности маточно-плацентарной области в I триместре беременности при различных формах хронического урогенитального хламидиоза Примечание: Статистическая значимость различий при $p < 0,05$ *. χ^2 Пирсона.

Активная инфекция чаще всего ограничивалась пределами decidua. Особенности воспалительного процесса, характерные для персистентной формы, определяют ее негативное постоянное воздействие через иммунопатологические механизмы на микроциркуляцию маточно-плацентарной области. Это приводит к увеличению частоты обнаружения эхопризнаков децидуита и хорионита при персистентной форме хламидиоза у матери. Признаками децидуита считали утолщение децидуальной оболочки и появлением в ней единичных или множественных кистозных включений диаметром 0,1-0,3 см. Признаками хорионита являлась мелкодисперсная взвесь в структуре хориальной полости (Стыгар А. М. 1996). Преимущество альтеративного характера изменений первого триместра продиктованы уровнем иммунных реакций данной стадии развития эмбриона.

Морфологические изменения децидуальной ткани, обнаруженные нами в первом триместре, в основном заключались в распространенности, составе клеточных инфильтратов и в степени децидуального стромального отека (рис.5). Выраженные изменения тканевого гомеостаза найдены при активной форме хронического УГХ. Максимальная степень стромального децидуального отека (типичной для данной ткани неспецифической острофазной реакции) наблюдалась почти вдвое чаще по сравнению с контрольной группой (21,9% и 11,4% соответственно, $p=0,2$). Изучение интенсивности и состава клеточной инфильтрации децидуальной ткани выявило следующие особенности. Распространенная клеточная инфильтрация встречалась и при активной, и при персистентной форме хламидиоза достоверно чаще, чем в контрольной группе (46,9%; 35,7%; 31,4% соответственно, $p=0,007$).



Рисунок 5. Морфологические признаки патологии decidua basalis в первом триместре беременности при различных формах хронического урогенитального хламидиоза. Примечание: Статистическая значимость различий при $p < 0,05$ *. χ^2 Пирсона.

Качественный состав клеточной инфильтрации decidua basalis претерпевает следующие изменения (табл.3).

Таблица 3

Цитоморфологическая характеристика клеточной инфильтрации в decidua basalis в первом триместре беременности в зависимости от формы хламидийной инфекции

	Среднее количество клеток в поле зрения ($M \pm m$)			
	лимфоциты	макрофаги	нейтрофилы	эозинофилы
I группа (n= 32)	11,9 ± 1,10	0,9 ± 0,70	1,4 ± 0,40	1,2 ± 0,70
II группа (n=14)	10,6 ± 1,90	0,8 ± 0,70	1,4 ± 0,40	0,5 ± 0,10
III группа (n=35)	11,1 ± 0,90	0,1 ± 0,05	1,2 ± 0,20	0,7 ± 0,10
p	0,80	0,05	0,72	0,62

Примечание: Статистическая значимость различий при $p < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса, M – среднее значение показателя, m- ошибка среднего

Можно отметить, что количество макрофагов в децидуальной ткани было достоверно выше в группах с хламидийной инфекцией. Напротив, среднее количество лимфоцитов decidua basalis практически идентично для инфицированных групп и неинфицированного контроля. Сравнивая результаты нашей работы с опубликованными данными исследования популяции децидуальных лимфоцитов у женщин с неразвивающейся беременностью и хламидийным поражением эндометрия [Мещерякова А.В, 2003], можно отметить кардинальные различия данных выборок. При неразвивающейся беременности обнаружено снижение в 3 раза числа БГЛ. При этом отмечено абсолютное повышение числа

макрофагов почти в 2 раза. Механизм, при котором высокий уровень макрофагов при неразвивающейся беременности непосредственно связан с инфицированием эндометрия, а активация макрофагов в ответ на хламидийный антиген, выработка ими цитокинов, обладающих трофолитическим воздействием, приводят к гибели эмбриона, видимо имеет альтернативные варианты. Среди лимфоцитов децидуальной ткани особое место занимают большие гранулярные лимфоциты (БГЛ), поскольку являются ключевыми во взаимоотношениях материнской иммунной системы и трофобласта. Сохранение обширного (до 80% в данном периоде гестации) представительства этих клеток является гарантом стабильности локального иммунитета маточно-плацентарной области и оптимальной инвазии трофобласта. Идентификация децидуальных лимфоцитов с помощью иммуногистохимического окрашивания позволила выделить популяцию БГЛ при обнаружении на мембране выраженной экспрессии молекулы CD 56.

Анализ популяции БГЛ показал отсутствие зависимости численности этих клеток и их доли среди всех лимфоцитов децидуальной ткани от формы хламидиоза (табл.4).

Таблица 4

Характеристика популяции больших гранулярных лимфоцитов в decidua basalis в зависимости от формы хламидийной инфекции в первом триместре беременности

Группы	CD 56 ++ (Среднее количество клеток в поле зрения, $M \pm m$)	% БГЛ (среди всех лимфоцитов)
I группа (n= 32)	67,28 ± 6,90	90,99 ± 1,10
II группа (n=14)	68,57 ± 15,60	92,65 ± 1,00
III группа (n=35)	68,57 ± 5,30	91,29 ± 0,90
p	0,71	0,80

Примечание: Статистическая значимость различий при $p < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса, M – среднее значение показателя, m- ошибка среднего

Степень экспрессии молекулы CD25 (рецептора к IL-2) на мембране позволила оценить пролиферативную активность лимфоцитов, что явилось важным прогностическим критерием, учитывая значительную протективную роль БГЛ и возможность их пролиферации in situ. Максимальный уровень экспрессии CD25 зарегистрирован при активной форме хламидийной инфекции (табл.5). Можно также отметить, что образование лимфокин –индуцированных киллеров CD25++ происходило при любой форме инфекции, тогда как умеренная экспрессия CD25+, характерная для индукции пролиферации лимфоцитов, в группе с персистирующей инфекцией имела тенденцию к снижению.

Характеристика экспрессии IL-2 рецептора на мембране децидуальных лимфоцитов в зависимости от формы хламидийной инфекции в первом триместре беременности

Группа	CD 25 + (среди всех лимфоцитов)	CD 25++ (среди всех лимфоцитов)
I группа (n= 32)	37%	9%
II группа (n=14)	21%	7%
III группа (n=35)	31%	3%
p	0,4	0,65

Примечание: Статистическая значимость различий при $p < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса,

Так, по результатам выполненной работы можно определить два варианта течения первого триместра беременности на фоне хламидийной инфекции у матери. Один вариант, характерный для формы УГХ, сохраняющей нормальный цикл развития возбудителя, это возможность активации инфекции и развития острого воспаления в *decidua basalis*. Второй вариант, более характерный для персистентной формы, это мало-симптомная колонизация маточно-плацентарной области неразвивающимися формами хламидий с постепенным развитием иммунопатологических реакций. Все найденные при этой форме эхоскопические маркеры патологии следует отнести к разряду адаптивных, поскольку в исследование вошли случаи прогрессирующей беременности и морфологически подтверждена целостность локального иммунитета.

Во втором триместре ультразвуковая картина была наиболее дифференцирована в зависимости от формы урогенитального хламидиоза (рис.6). Стало достоверным намеченное в первом триместре уменьшение толщины плаценты при персистентной форме ХУГХ. При активной форме, напротив, наблюдалась отчетливая тенденция к утолщению плаценты по сравнению с группой контроля. Наиболее ценную информацию мы получили, рассмотрев детально такие признаки, как расширение сосудов базального слоя и расширение межворсинчатого пространства. Расширение сосудов базального слоя, которое является признаком нарушения венозного оттока (Сидорова И.С., 1996) встречалось в каждом третьем случае при персистентной форме ХУГХ. Расширение межворсинчатого пространства, очевидно, было компенсаторной реакцией маточно-плацентарной области на различные внешние воздействия. Анализ приведенных данных позволяет нам предполагать путь инфицирования. Изменение количества околоплодных вод, появление взвеси при персистенции возбудителя могут означать преимущество восходящего или нисходящего транс-мембранного пути инфицирования околоплодной среды при персистентной форме.

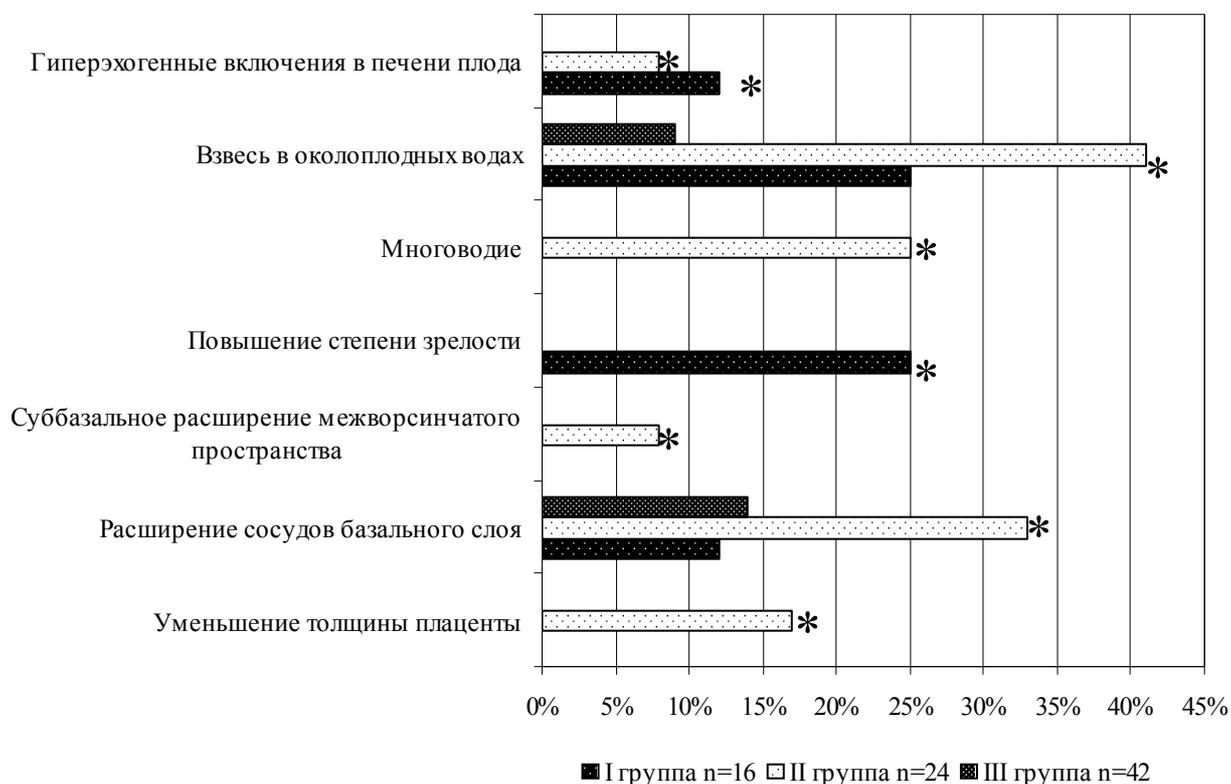


Рисунок 6. Ультразвуковые особенности при различных формах хронического урогенитального хламидиоза во II триместре беременности

Примечание: Статистическая значимость различий при $p < 0,05$ *, χ^2 Пирсона.

Гиперэхогенные включения в печени плода, чаще наблюдаемые при активной инфекции, могут служить подтверждением гематогенной вертикальной передачи хламидийной инфекции при обострении.

Таким образом, во втором триместре при активной форме ХУГХ дифференциальными ультразвуковыми находками стали: утолщение плаценты, повышение её степени зрелости, появление гиперэхогенных включений в печени плода. При персистентной форме эхоскопически достоверно чаще было обнаружено: уменьшение толщины плаценты, суббазальное расширение МВП, многоводие, появление эхогенной взвеси в околоплодных водах.

Морфологические изменения во втором триместре при активной форме хламидийной инфекции (табл.6) соответствовали острому воспалению.

Таблица 6

Морфологические признаки патологии плаценты во II триместре беременности при активной форме хламидийной инфекции у матери

Признак Зоны	Активная форма ХУГХ n=16			Неинфицированный контроль n=42		
	Центр	Парацентр	Край	Центр	Парацентр	Край
Некроз ворсин	50,0%*	0%	37,5%	9,52%	4,76%	20,0%

Примечание: Статистическая значимость различий при $p < 0,05$ *, χ^2 Пирсона.

Так, половина ворсин в центральной зоне была некротизирована. Количество ворсин, замурованных в фибрин, в парацентральной зоне превышало контроль в 1,4 раза. Синцитиальные почки, напротив, регистрировались с минимальной частотой во всех трех зонах. При изучении морфологии плацент в 20-22 недели гестации на фоне персистентной форме ХУГХ у матери (табл.7) обнаружено повышенное количество синцитиальных почек в парацентральной и краевой зоне. Их число достоверно превышало контроль в 1,3 и 1,7 раза соответственно. Во втором триместре обилие синцитиальных почек характеризует повышенную пролиферативную активность хориального эпителия.

Таблица 7

Морфологические признаки патологии плаценты во II триместре беременности при персистентной форме хламидийной инфекции у матери

Признак Зоны	Персистентная форма ХУГХ n=24			Неинфицированный контроль n=42		
	Центр	Парацентр	Край	Центр	Парацентр	Край
Ишемические инфаркты	8,3%*	8,3%*	8,3%*	0	0	0
Некроз ворсин	8,3%	25,0%*	67%*	9,5%	4,7%	20,0%
Кальцинаты	41,7%*	25,0%	33,3%	19,05%	19,05%	19,05%
Синцитиальные почки	0*	25,0%	58,3%*	19,05%	19,05%	33,3%

Примечание: Статистическая значимость различий при $p < 0,05$ *, Критерий χ^2 Пирсона.

Достоверно чаще встречались ишемические инфаркты, некрозы ворсин и кальцинаты плаценты. Так, только при персистентной форме инфекции обнаружены распространенные некрозы в парацентральной зоне плаценты, и ишемические инфаркты во всех трех зонах. Центральная зона характеризовалась обилием кальцинатов.

В третьем триместре беременности Эхоскопия фетоплацентарного комплекса не выявила достоверных различий в группах, разделенных по признакам наличия и формы хламидийной инфекции. Тенденции, сформированные на ранних сроках, не имели продолжения перед родами.

Можно интерпретировать особенности ультразвуковой картины третьего триместра следующим образом. Основной регулятор плацентарного гомеостаза на поздних сроках беременности – плод. Нейрогуморальная регуляция сосудистого тонуса, трансмембранного переноса при большом гестационном сроке решает трофические и защитные проблемы. 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, что нивелирует инфекционное воздействие.

Изучение морфологических особенностей плаценты в III триместре беременности позволило судить о длительности и выраженности негативного воздействия инфекционного фактора в течение беременности и о величине компенсаторного резерва. Морфологические находки в третьем триместре были куда более скудны по сравнению со вторым. При активном хламидиозе у матери в плаценте было выявлено преобладание ворсин, замурованных в фибриноид (66% против 42% в контрольной группе, $p=0,03$). Так же, как и во втором триместре, нарушения локализовались, в основном, в центре плаценты. Обнаружение единичных инфарктов, очагов некроза и других признаков, в отличие от ранних сроков, в доношенной плаценте может быть вариантом нормы.

Персистентная форма хламидиоза в третьем триместре имела единственное достоверное морфологическое отличие от контроля - повышенное количество синцитиальных почек (89%) во всех зонах плаценты (в контрольной группе гиперпродукция почек обнаружена в 65% случаев, $p=0,05$). При доношенной беременности это является объективным морфологическим признаком структурно-функциональной недостаточности плаценты и отражает отсутствие необходимой компенсаторной гиперплазии терминальных ворсин.

Анализируя результаты морфологического исследования маточно-плацентарной области в динамике беременности в зависимости от формы урогенитального хламидиоза можно обозначить характерные особенности, основанные на патогенезе заболевания. Иммунологический механизм таких изменений схематически представлен на рисунке 7.

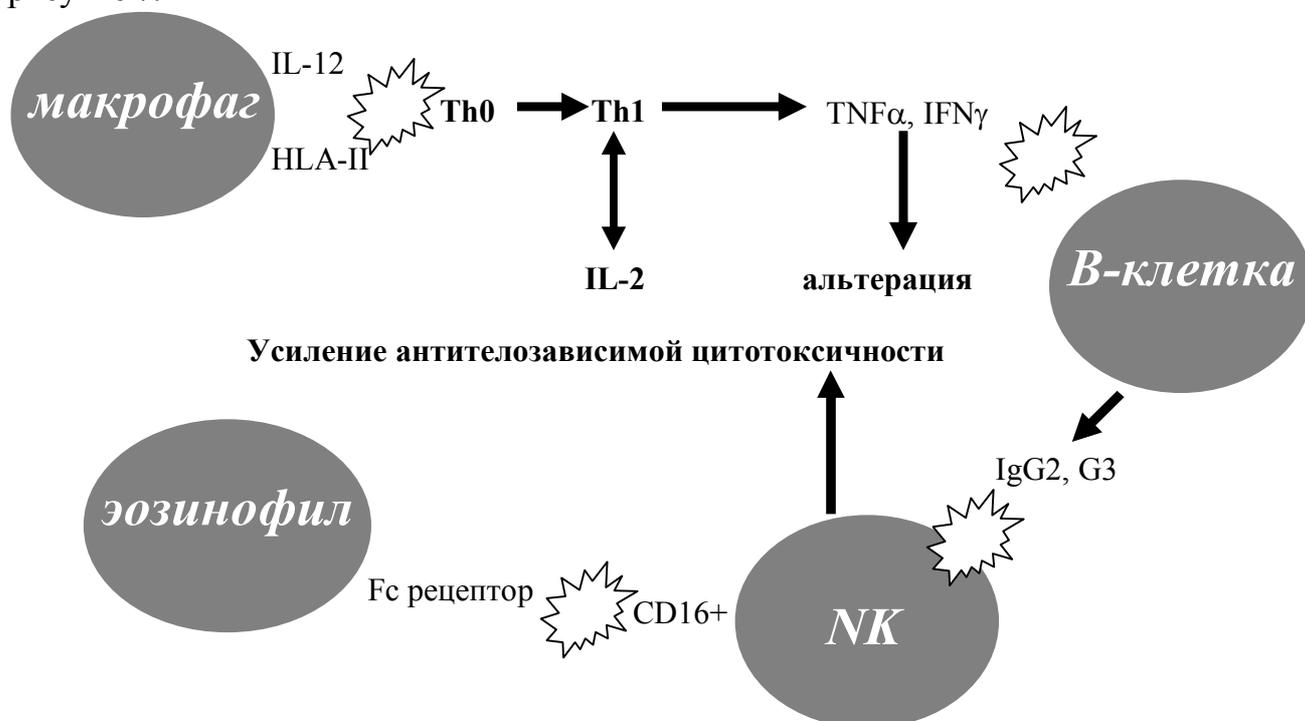


Рисунок 7. Иммунопатогенез активной формы урогенитального хламидиоза

Активация урогенитального хламидиоза в первом триместре приводит к острому воспалению, которое проявляется стромальным отеком и лейкоцитарной инфильтрацией. В случае развития воспаления беременность скорее всего прервется. Последствия острого воспаления при дальнейшем прогрессировании беременности будут за-

висеть от локализации, объема тканевых повреждений и срока беременности. Начавшись в более позднем сроке и захватывая хорион, воспалительный процесс приводит к некрозу и последующему фиброзу ворсин. Альтерация не сопровождается компенсаторными реакциями плаценты и таким образом быстро развивается плацентарная недостаточность. Персистентная форма ХУГХ имеет другую направленность иммунопатологических изменений (рис.8).

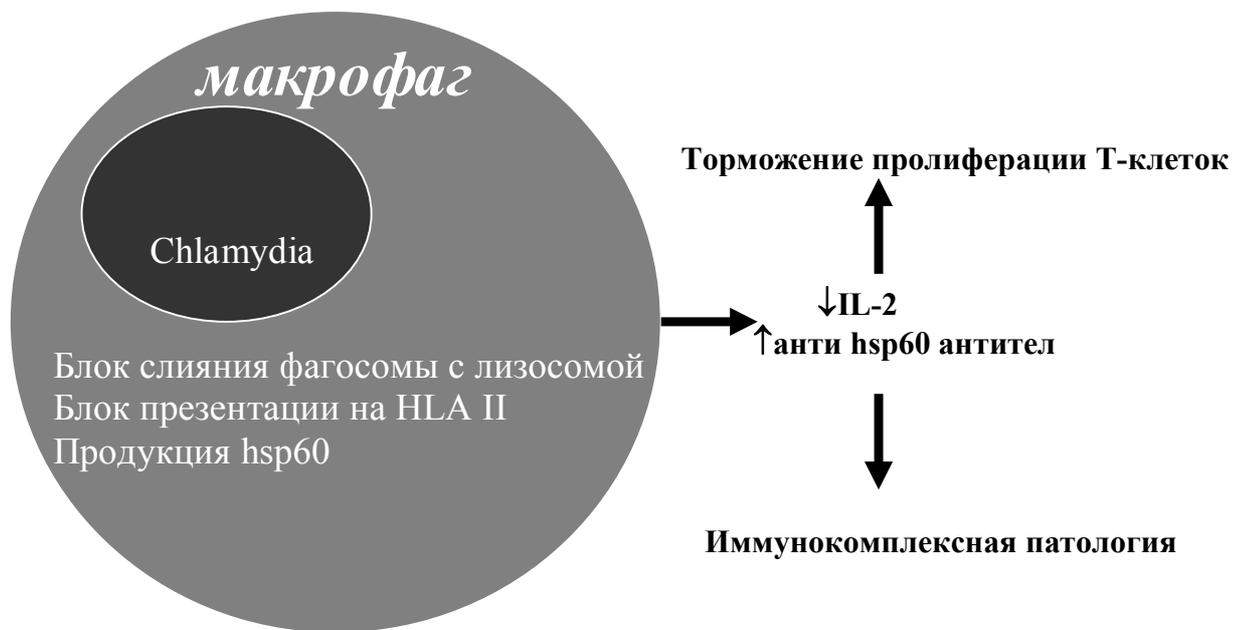


Рисунок 8. Иммунопатогенез персистентной формы урогенитального хламидиоза

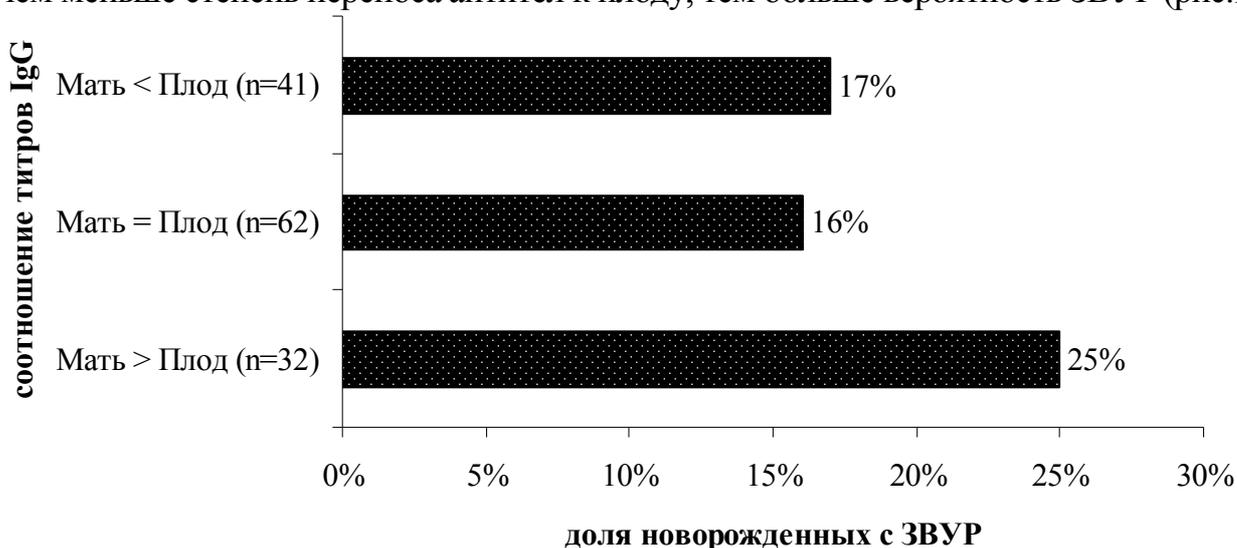
В первом триместре эта форма не вызывает яркой воспалительной реакции материнского организма. Во втором триместре мы уже наблюдаем развернутую картину сосудистых нарушений с напряжением компенсаторного резерва. Можно предполагать, что истощение компенсаторных сил выражается не в обострении воспаления в материнском организме, а в развитии аутоиммунных реакций, гестоза, в формировании выраженной плацентарной недостаточности и уже на фоне гипоксии развитие внутриутробной инфекции, необязательно хламидийной этиологии, преждевременных родов и прочих тяжелых осложнений.

Анализ течения родового акта и послеродового периода, проведенный с целью выявить маркеры инфекционных осложнений, в данной выборке имел некоторые особенности. В исследование включены случаи доношенной беременности, а когда речь идет об обострении инфекции в 3 триместре, то чаще всего роды наступают преждевременно. Этот факт объясняет отсутствие достоверных различий в исследуемых группах. Выявлена тенденция к более частому нарушению отделения последа вследствие частичного плотного прикрепления плаценты у женщин с активной хламидийной инфекцией ($p=0,16$). Послеродовый период у пациенток I и II групп соответственно в 25% и 27% случаев осложнился субинволюцией матки, что в два раза превышает показатель в группе сравнения ($p=0,09; 0,23$).

Ранний неонатальный период детей от матерей с различными формами урогенитального хламидиоза

При проведенном на первом этапе работы в 2003 году обследовании новорожденных от матерей с урогенитальным хламидиозом было показано, что 5% детей родились недоношенными. Гипоксическо-ишемическую энцефалопатию мы обнаружили в 23% случаев, задержку внутриутробного развития 1 степени в 12%, II-III степени в 10%, респираторный дистресс-синдром в 1%, пролонгированную конъюгационную желтуху в 34%. Церебральная ишемия была зарегистрирована у 52% детей, инфекции кожи и слизистых у 19%.

Далее были проанализированы закономерности переноса антител класса G к *Chlamydia trachomatis*. Выявлено три варианта соотношения титра противохламидийных антител в сыворотке материнской и пуповинной крови. В 63% наблюдений титры были равны. В 25% случаев количество антител в пуповинной крови было выше, а в 12% ниже материнского показателя. Известно, что селективный трансплацентарный перенос антител определяется структурой антител и рецепторов трофобласта [Sidiropoulos D., 1986]. Вероятно, так выглядит один из механизмов развития внутриутробной хламидийной инфекции. Снижение уровня трансплацентарного переноса антител вкупе с высокой вероятностью реактивации хламидиоза при беременности и возможностью как гематогенного, так и восходящего и нисходящего инфицирования максимально облегчает задачу возбудителю. При сравнении степени переноса антител с частотой задержки внутриутробного развития можно отметить четкую тенденцию: чем меньше степень переноса антител к плоду, тем больше вероятность ЗВУР (рис.9).



Примечание: ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода
Статистическая значимость различий при $p < 0,05$ *, Критерий χ^2 Пирсона.

Рисунок 9. Особенности внутриутробного развития плода в зависимости от уровня трансплацентарного переноса антител к *Chlamydia trachomatis*

Что является первичным в нарушении транспорта антител – плацентарная недостаточность или инфекционная иммунопатология - судить сложно. В создании и регуляции гуморального противоинфекционного иммунитета беременной принимают участие различные факторы. Инфекционный процесс во время беременности может в

корне изменить направленность иммунных реакций [Numazaki K., 2004; Vujisic S., 2004].

Для проверки гипотезы о различном влиянии определенных форм урогенитального хламидиоза на гестационный процесс проведено исследование течения раннего неонатального периода при различных формах урогенитального хламидиоза. Все дети рождены живыми. Доношенность была одним из критериев формирования групп. При рождении всем новорожденным проводилась оценка их состояния по шкале Апгар на первой и пятой минутах. Значимых различий оценки состояния и антропометрических показателей между клиническими группами не выявлено.

Новорожденные от матерей с активной формой урогенитального хламидиоза более чем в половине случаев (54,5%, $p=0,003$) имели патологическую убыль массы тела, что было свидетельством тяжелого течения периода адаптации. Количество новорожденных с задержкой внутриутробного развития при активной инфекции достоверно не отличалось от контроля. ЗВРП I степени встретилась в основной и контрольной группах с частотой 9,1% и 7,7%; II- III степени - 0 %, и 2,9 %, соответственно. Церебральная ишемия в периоде адаптации у детей от матерей с активной формой хламидиоза встречалась часто (48%), что достоверно не отличалось от подобного показателя контрольной группы (38%), но гипоксическо-ишемическая энцефалопатия формировалась только у 2% детей, что свидетельствует о преходящем, функциональном характере церебральной ишемии у новорожденного. Конъюгационная желтуха регистрировалась у 32 % детей от матерей с активной формой ХУГХ и носила более затяжной характер. Таким образом, несмотря на отсутствие различий в оценке новорожденных по шкале Апгар и в антропометрии в группах сравнения, у детей от матерей с активной формой ХУГХ имелись явные признаки нарушения адаптации в раннем неонатальном периоде.

Новорожденные от матерей с персистентной формой урогенитального хламидиоза имели тенденцию к задержке внутриутробного развития. Первая степень ЗВРП устанавливалась при уменьшении массы новорожденных в пределах между 25 и 11 перцентилями, вторая степень - между 10 и 5 перцентилями и третья степень - ниже 5 перцентиля. ЗВРП I степени имели 15% детей в группе с персистентной формой хламидиоза и лишь 7% в контрольной группе. Церебральная ишемия отмечена у половины детей с персистенцией хламидий, тогда как в контрольной группе у 38%. Конъюгационная желтуха и инфекционное поражение кожи и слизистых регистрировались с одинаковой частотой в группах сравнения. Так же, как при активной инфекции, новорожденные II-й группы были выписаны достоверно позднее детей контрольной группы.

Таким образом, для новорожденных от матерей с персистентной формой хламидийной инфекции характерна задержка внутриутробного развития. Ранний неонатальный период, кроме нарушения адаптации, характеризуется тенденцией к развитию церебральной ишемии.

Для изучения механизмов регуляции периода адаптации новорожденных проведено изучение уровня цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-2, IL-4 в материнской и пуповинной крови. Определен коэффициент трансплацентарного переноса интерлейкинов. Результаты сопоставлены с обнаружением хламидийной инфекции у матери и нали-

чием осложнений у новорожденного, таких как ЗВРП I-III степени, длительной конъюгационной желтухи, церебральной ишемии I-III степени, респираторного дистресс синдрома.

Так, несвязанный с мембраной вариант IL-1 β , в зависимости от группы, обнаружен нами в сыворотке крови у 15 – 50% родильниц и у 25-100% новорожденных. Максимальный уровень данного цитокина в сыворотке крови матери (725 МЕ/мл) зарегистрирован в группе родильниц с урогенитальным хламидиозом, у детей которых впоследствии диагностирована та или иная патология. Максимальный средний уровень (170 МЕ/мл) найден также при неблагоприятном течении раннего неонатального периода, однако в группе неинфицированных матерей. Идентичную картину можно увидеть анализируя средние величины IL-1 β в пуповинной крови. Кроме того, прослеживалась зависимость уровня IL-1 β от наличия осложнений у ребенка – максимальные цифры регистрировались у детей с церебральной ишемией (460МЕ/мл) и длительной конъюгационной желтухой (510 МЕ/мл) вне зависимости от наличия у матери хламидийной инфекции. Минимальный уровень IL-1 β и у матери и у плода, минимальный показатель трансплацентарного переноса были характерны для группы наличием хламидиоза у матери и отсутствием осложнений у ребенка. Данное наблюдение необходимо сопоставить с большой физиологической ролью IL-1 β . Универсальный иммуностимулятор, одна из основных регуляторных молекул в нейроиммунологическом взаимодействии, этот белок, вероятно, играет важную роль в процессе родов и в периоде новорожденности. Установлено, что у новорожденных с транзиторными нарушениями гемодинамики гипоксического генеза в раннем периоде адаптации моноциты пуповинной крови спонтанно продуцировали достоверно больше IL-1 β , чем у детей с физиологическим течением раннего периода адаптации, однако эти различия не влияли на уровень активации лимфоцитов. У новорожденных с транзиторными нарушениями ответность на IL-1 β была достоверно ниже, чем у детей с физиологическим течением раннего периода адаптации. Такое компенсаторное снижение экспрессии и аффинности рецепторов к IL-1 β на клеточной мембране лимфоцитов можно расценить как регуляторный механизм обратной связи, предотвращающий избыточный запуск иммунологических реакций при осложненном течении раннего периода адаптации [Дегтярева М.В., 1995]. Известно, что хроническая хламидийная инфекция приводит к патологическим изменениям в иммунорегуляции. В первую очередь это проявляется блоком выработки провоспалительных цитокинов мононуклеарными фагоцитами. Таким образом, может формироваться не избыток, а наоборот, патологическая недостаточность IL-1 β , проявляющаяся затем в формировании иммунных и иммуноопосредованных осложнений у матери и плода. Не факт, что эти изменения будут иметь проявления уже в раннем неонатальном периоде. Отсроченные иммуноопосредованные осложнения описаны для многих перинатально значимых инфекций.

IL-2 – единственный цитокин, найденный у 100% матерей и большей части новорожденных, что означает существование определенной физиологической константы этого белка, постоянно присутствующей в крови. Парный анализ определил более низкие концентрации IL-2 у новорожденных по сравнению с материнскими показате-

лями, что можно объяснить ограниченным трансплацентарным переходом интерлейкина. Наличие перинатальных осложнений в отсутствие хламидийной инфекции изменило баланс IL-2. Если медианы уровней данного цитокина при нормальном течении раннего неонатального периода составили 7 и 17 МЕ/мл в зависимости от наличия или отсутствия хламидийной инфекции, то при наличии осложнений рассчитанные медианы составили 24 и 69 МЕ/мл соответственно ($p=0,2$; $0,9$). Содержание IL-2 при длительной конъюгационной желтухе было зарегистрировано в среднем на уровне 42 МЕ/мл. При ЗВУР I ст. оно составило 27 МЕ/мл, при ЗВУР II - III ст- 43 МЕ/мл. Также нарастала концентрация IL2 и в зависимости от степени тяжести церебральной ишемии (31 и 36 МЕ/мл соответственно при I и II ст., $p=0,68$). Осложненное течение раннего неонатального периода несколько повысило выработку собственного IL2 лимфоцитами плода, однако основное его количество у ребенка, видимо, достигалось трансплацентарным переносом материнского белка. Наличие хламидийной инфекции практически не изменило уровень IL-2 у матери, но уменьшило его содержание в пуповинной крови. Полное отсутствие цитокина в пуповинной крови было характерно только при хламидийной инфекции у матери и выявлено в 10-15% случаев. Этот факт можно связать со связыванием части IL-2 в маточно-плацентарной области при наличии инфекционного воспаления. Зависимость уровня IL-2 от наличия хламидийной инфекции, найденная в представленном исследовании, можно отнести к факторам, дестабилизирующим иммунный гомеостаз и, вероятно, причинам формирования неонатальных осложнений. В результате определения ряда цитокинов в материнской и пуповинной крови можно утверждать, что при наличии хронической хламидийной инфекции у матери осложненное течение раннего неонатального периода имеет тесную взаимосвязь с балансом этих регуляторных молекул.

Перинатальные аспекты иммунотерапии хронического урогенитального хламидиоза до беременности

Изучив влияние хронического урогенитального хламидиоза на гестационный процесс, мы можем утверждать, что оптимальным решением проблемы является лечение хламидийной инфекции до наступления беременности. Два основных компонента лечения хламидиоза – это антибактериальная и иммуностимулирующая терапия. Вопрос с антибиотикотерапией на сегодняшний день решен в виде альтернативы: либо тетрациклиновый ряд антибиотиков (чаще применяется доксициклин), либо один из макролидов. Применение иммуностимулирующих препаратов резко повышает эффективность терапии хронического воспаления, в том числе и хламидийной этиологии. В перинатальном аспекте требования к препарату повышены. Эффект иммуностимуляторов пролевживается, как правило, в течение нескольких месяцев. Пациентки иногда планируют беременность непосредственно после курса лечения и необходимо, чтобы применяемые препараты не имели негативного влияния на ранние этапы гестационного процесса.

Нами изучена эффективность применения в ходе предгравидарной подготовки женщин с персистентной формой хламидийной инфекции двух отечественных иммуностимулирующих препаратов – полиоксидония (сополимера N-окси-1,4-этиленпиперазина

и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния бромид) и гепона (синтетического пептида, состоящего из 14 аминокислотных остатков с молекулярной массой 1818 дальтон).

В исследование взято 214 женщин с подтвержденной хламидийной инфекцией, давностью заболевания не менее 2 месяцев и наличием в сыворотке крови антител к hsp60 *Chlamydia trachomatis*.

Часть пациенток (146 человек) прошли курс лечения хронического урогенитального хламидиоза с применением препарата полиоксидоний в виде ректальных суппозиторий, содержащих 0,006г. препарата, 5 раз с интервалом 48 часов. Курс лечения включал в себя антибиотик азитромицин (сумамед, Pliva, р-ка Хрватска) в курсовой дозе 3 грамма по 1 грамму per os на 1, 7 и 14 дни лечения), гепатопротекторы, эубиотики для профилактики дисбактериоза. Вторая часть пациенток (68 человек) прошли подобный курс лечения, но в качестве иммуностропного препарата был применен гепон в виде уретральных инстилляций и влагалищных тампонов. Курсовая доза гепона составила 4 мг.

Проведенное исследование демонстрирует высокие показатели этиологической излеченности – 98% для гепона и 93% для полиоксидония и клинической эффективности (91 и 94% соответственно). Немаловажным моментом является безопасность и комплаентность терапии. Результаты исследования позволяют рекомендовать их к практическому применению в качестве иммуностропных препаратов в комплексной терапии при предгравидарной подготовке женщин с персистентной формой хронического урогенитального хламидиоза.

Для разработки альтернативных подходов к лечению персистентной формы хронического урогенитального хламидиоза проведен эксперимент по искусственной контролируемой реактивации персистентных форм с использованием низко интенсивного лазерного излучения.

Экспериментальная индукция персистенции достигалась в инфицированном *Chlamydia trachomatis* монослое культуры клеток L-929 внесением натриевой соли бензилпенициллина в концентрации 0,1 мг/мл. Облучали флаконы с культурой клеток светом гелий - неоновом лазера (λ 632,8 Нм) в дозе 1287 Дж/м². В эксперимент взято 445 образцов, разделенных на 5 групп.

Четыре основные группы были облучены в различное время от момента заражения. I группа была облучена за 3 часа до инфицирования. II группа была облучена в момент инфицирования. III группа была облучена через 9 часов после инфицирования. IV группа была облучена через 24 часа после инфицирования. Контрольная группа была заражена, но не облучалась. В результате проведенного эксперимента установлено, что облучение дозой 1300 Дж/м² культуры клеток до инфицирования полностью предотвращает проникновение хламидийных элементарных телец в клетку. Облучение культуры клеток в момент инфицирования снижает процент заражённых клеток не влияя в дальнейшем на ход инфекционного процесса. Облучение инфицированной культуры через 9 часов (начало перехода ЭТ в РТ) имеет стимулирующий эффект. Оно обеспечивает формирование через 24 часа нормального созревания хламидийных РТ с выходом через 72 часа новой генерации элементарных тел. Облучение инфицированной культуры на более поздней стадии развития (через 24 часа после заражения) приводит к временному возобновлению развития зрелых вегетативных форм. Через 24

часа без дальнейшей стимуляции возвращается картина персистентной инфекции. Результаты, полученные экспериментальным путем на культуре клеток, могут быть перенесены в клиническую практику, поскольку квантовая терапия давно зарекомендовала себя в лечении воспалительных заболеваний мочеполовых путей и может быть методом выбора в комплексе терапии урогенитального хламидиоза при персистенции возбудителя.

Эффективность различных схем терапии хронического урогенитального хламидиоза при беременности

Несмотря на предгравидарное обследование и лечение, часть женщин вступают в беременность, будучи инфицированными *Chlamydia trachomatis*. Для предотвращения осложнений гестационного процесса, анте- или интранатального заражения плода необходимо проводить лечение хламидийной инфекции во время беременности. Нами изучены осложнения родов, послеродового периода и состояние новорожденных в зависимости от выбора антибактериального препарата для лечения хламидиоза у беременной.

В ретроспективном исследовании эффективности различных вариантов антибактериальной терапии ХУГХ во второй половине были отмечены некоторые особенности, связанные с различиями в фармакотерапевтических режимах.

Роды произошли преждевременно у 7% пациенток с нелеченной хламидийной инфекцией, у 16% пациенток, принимавших эритромицин ($p=0,3$). После приема 1 или 3 грамм азитромицина преждевременных родов не зарегистрировано ($p=0,4$). Хориоамнионит наблюдался у 6% пациенток с нелеченной хламидийной инфекцией, у 16% пациенток, принимавших эритромицин ($p=0,1$). Прием 1 грамма азитромицина не изменил частоту хориоамнионита ($p=0,93$). После приема 3 грамм азитромицина хориоамнионит не зарегистрирован ($p=0,15$). Аналогичная эффективность 3 грамм азитромицина отмечена при изучении частоты субинволюции матки и эндометрита после родов.

Все новорожденные рождены живыми. Состояние новорожденных и течение раннего неонатального периода также различались в зависимости от фармакотерапевтического режима. У новорожденных, чьи матери получали этиотропную терапию, осложнения раннего неонатального периода встречались реже. В группе пролеченных сумамедом в дозе 3 грамма задержки внутриутробного развития и недоношенности не зарегистрировано.

Ретроспективная оценка эффективности антибиотикотерапии во второй половине беременности позволяет сделать вывод, что лучшим из рассмотренных фармакотерапевтическим режимом для беременных является применение азитромицина в курсовой дозе 3 грамма по схеме 1-7-14. Уменьшение дозы до 1 грамма снижает эффективность терапии (рис.10).



Рисунок 10. Особенности состояния новорожденных от матерей с хламидийной инфекцией в зависимости от проведенной терапии

Примечание: Статистическая значимость различий при $p < 0,05$ *, Критерий χ^2 Пирсона.

Неполная эффективность лечения в данной выборке отчасти объясняется тем, что препараты принимались после 24 недель, тогда как первичная плацентарная недостаточность формируется уже к 16 неделям гестации. Возможность антимикробной терапии в первом триместре беременности исследована с учетом фармакодинамики препарата и реакции локального иммунитета децидуальной ткани.

Концентрация азитромицина в хориальной ткани через 72 часа после приема 1 грамма препарата per os варьировала от 0,065 мкг/мл до 0,26 мкг/мл в среднем составив 0,129 мкг/мл (рис.11).

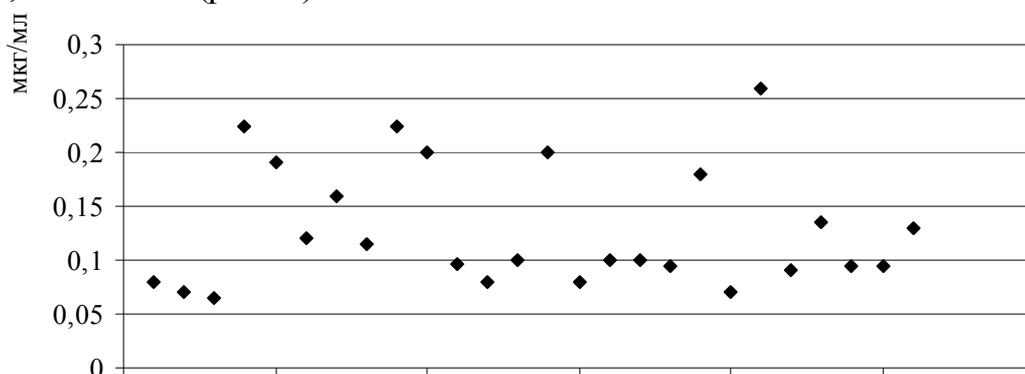


Рисунок 11. Вариационный ряд значений концентрации азитромицина в хорионе

Доля образцов с превышением МПК90 азитромицина, которое в отношении *Chlamydia trachomatis* равно 0,125 мкг/мл, составляет 38,5%. Полученные результаты подтверждают факт значительного тканевого накопления азитромицина. Ранее было показано, что через 7 суток после применения 1 грамма азитромицина в слизистой цервикального канала препарат содержится в концентрации 1,7 мкг/мл, что в 5,5 раза превышает сывороточную концентрацию [Страчунский Л.С., 1998]. Расчеты позволяют предположить, что концентрация

азитромицина в децидуальной ткани в зоне плацентарной площадки через 3 суток составляет 2,8 мкг/мг. Следовательно, коэффициент трансплацентарного переноса азитромицина при данном сроке гестации варьирует от 2,3% до 9,3% и в среднем составляет 4,6%. Это практически повторяет результат, найденный Heikkinen (2000) для зрелой плаценты. Малая доля проникшего в хориальную ткань препарата свидетельствует, с одной стороны, об относительной безопасности такого лечения. С другой стороны, результаты исследования показали, что эффективная концентрация азитромицина накапливается лишь в 38% случаев. Это не позволяет надеяться на стабильную эффективность азитромицина при хламидийном хорионите.

Степень влияния азитромицина на локальный иммунный статус маточно-плацентарной области в зависимости от формы урогенитального хламидиоза у матери оценена по динамике цитоморфологической картины после применения антибактериального препарата. В качестве маркера благоприятного иммунного окружения трофобласта использованы характеристики популяции больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) децидуальной ткани.

Изучение процесса созревания децидуальных клеток в зависимости от формы хламидиоза и терапии показало, что применение азитромицина при персистентной форме хламидийной инфекции уменьшает количество клеток, находящихся в промежуточных стадиях созревания, почти вдвое по сравнению с контрольной группой (25% и 54,3% соответственно, $p=0,69$). Максимальная степень стромального децидуального отека (типичной для данной ткани неспецифической острофазной реакции) наблюдалась при активной форме хламидийной инфекции и после терапии персистентной формы.

Морфологическое исследование выявило характерные особенности лейкоцитарной инфильтрации децидуальной ткани. Распространенная клеточная инфильтрация встречалась, в отличие от мелкоочаговой, и при активной, и при персистентной форме хламидиоза достоверно чаще, чем в контрольной группе (соответственно 46,9%, 35,7%, 31,4%; $p=0,007$). После применения азитромицина соотношение резко менялось: при активной форме распространенная инфильтрация наблюдалась только в 9% случаев, а при персистенции хламидий, наоборот, регистрировалась у каждой второй пациентки.

Качественный состав клеточной инфильтрации decidua basalis претерпевал значительные изменения в зависимости от формы инфекционного процесса и от проводимой терапии (табл.8)

Таблица 8

**Цитоморфологическая характеристика лейкоцитарной инфильтрации
в децидуальной ткани в зависимости от формы и терапии
хламидийной инфекции в первом триместре беременности**

Группа	Среднее количество лейкоцитов в одном поле зрения			
	лимфоциты	макрофаги	нейтрофилы	эозинофилы
Активная форма ХУГХ без терапии (n=32)	11,9 (10,83-13,14)	0,9 (0,24-1,83)	1,4 (1,01-1,83)	1,2 (0,49-1,90)
Персистентная форма ХУГХ без терапии (n=14)	10,6 (8,64-12,61)	0,8 (0,01-1,61)	1,4 (0,99-1,86)	0,5 (0,36-0,63)
Активная форма ХУГХ на фоне терапии азитромицином (n=22)	15,5 (14,13-16,77)	0,3 (0,18-0,41)	0,9 (0,77-1,17)	0,4 (0,30-0,45)
Персистентная форма ХУГХ на фоне терапии азитромицином (n=4)	16,4 (12,41-20,34)	0	0,4 (0,30-0,50)	0,3 (0,22-0,43)
Неинфицированный контроль (n=35)	11,1 (10,19-12,08)	0,1 (0,09-0,19)	1,2 (0,91-1,45)	0,7 (0,57-0,90)
p	0,08	0,05	0,72	0,62

Примечание: Статистическая значимость различий при $p < 0,05$, Критерий Краскела-Уоллиса.

При анализе клеточного состава decidua basalis можно отметить, что среднее количество лимфоцитов было практически идентичным для инфицированных групп и неинфицированного контроля. В полтора раза увеличивалось содержание лимфоцитов после антибактериальной терапии вне зависимости от формы инфекции. При персистентной форме после терапии хламидиоза азитромицином было зарегистрировано полное отсутствие макрофагов в децидуальной ткани.

Анализ популяции БГЛ показал зависимость численности этих клеток от проводимой антимицробной терапии (табл.9).

Таблица 9

**Характеристика популяции больших гранулярных лимфоцитов в децидуальной
ткани в зависимости от формы и терапии хламидийной инфекции в первом триместре
беременности**

Группа	CD 56 ++ (среднее число в 1 поле зрения)	% БГЛ (среди всех лим- фоцитов)
Активная форма ХУГХ без терапии (n= 32)	67,28(60,31-74,25)	90,99(89,88-92,09)
Персистентная форма ХУГХ без терапии (n=14)	68,57(52,95-84,18)	92,65(91,57-93,72)
Активная форма ХУГХ на фоне терапии азитромицином (n=22)	66,09(58,55-73,62)	88,16(87,34-88,99)
Персистентная форма ХУГХ на фоне терапии азитромицином (n=4)	35,00(26,10-43,89)	82,30(76,71-87,88)
Неинфицированный контроль (n=35)	68,57(63,25-73,88)	91,29(90,37-92,21)
p	0,71	0,002

Примечание: Статистическая значимость различий при $p < 0,05$, Критерий Краскела-Уоллиса.

Применение антибиотика при активной форме хламидийной инфекции также не изменило баланс лимфоцитов. Применение антибиотика при персистентной форме хламидиоза, напротив, производило достоверные негативные изменения. Через 72 часа мы обнаружили снижение как абсолютного числа БГЛ в децидуальной ткани, так и доли этих клеток среди всех лимфоцитов.

Характеристика экспрессии IL-2 рецептора (CD25) на мембране лимфоцитов децидуальной ткани в зависимости от формы и терапии хламидийной инфекции в первом триместре беременности является важным прогностическим критерием, учитывая значительную протективную роль БГЛ и возможность их пролиферации *in situ*. Иммуногистохимический анализ экспрессии CD25 выделил отчетливые тенденции в исследованных группах. Максимальное количество клеток, экспрессирующих данный рецептор (47%) зарегистрировано при активной форме хламидийной инфекции. Прием азитромицина приводит к снижению их количества до 41%. В контрольной группе рецептор найден на мембране 34% клеток. В группе с персистентной формой хламидиоза до терапии CD25+ клеток до терапии было 28%, а после терапии их количество уменьшилось до 25%.

Таким образом, при прогрессирующей беременности в сроке 42 – 56 дней после терапии активной формы хронического урогенитального хламидиоза наблюдалась положительная динамика: купировался стромальный отек, локализовались клеточные инфильтраты, повышалось количество лимфоцитов. При этом концентрация БГЛ оставалась неизменной.

Терапия азитромицином персистентной формы, по данным проведенного исследования, была сопряжена с негативными эффектами. Зарегистрировано нарушение процесса созревания децидуальных клеток, усиление стромального отека. Увеличение численности лимфоцитов при характерной распространенной клеточной инфильтра-

ции происходило одновременно со снижением абсолютного и относительного количества БГЛ в децидуальной ткани и исчезновением макрофагов.

Полученные данные демонстрируют необходимость дифференцированного подхода к терапии различных форм хронического урогенитального хламидиоза с учетом срока беременности.

В первом триместре активная форма ХУГХ требует незамедлительной терапии, однако перинатальный исход будет зависеть от стадии процесса, на которой начато лечение. Лечение персистентной формы урогенитального хламидиоза антибиотиком нецелесообразно, поэтому риск его применения в первом триместре в данной ситуации не оправдан. В обоих случаях необходимо тщательное наблюдение за дальнейшим развитием фетоплацентарного комплекса для исключения проявлений дизэмбриогенеза и формирования первичной плацентарной недостаточности.

Во втором и третьем триместрах лечение целесообразно проводить сразу при постановке диагноза. Чем позднее начато лечение, тем больше вероятность формирования патологии плаценты и плода. Исследование подтверждает большую эффективность применения трех грамм азитромицина по схеме 1-7-14 сравнению с однократным приемом одного грамма препарата. Вероятно, такое повышение эффективности идет за счет элиминации возбудителя у части пациентов с персистентной формой урогенитального хламидиоза.

Выводы

1. В г. Томске и Томской области инфицированность женщин фертильного возраста *Chlamydia trachomatis* выявлена методом ПЦР в цервикальных соскобах в 14% случаев, в том числе при беременности – в 10%. Максимальная инфицированность (17%) зарегистрирована в возрастной группе 15-18 лет. Антитела класса G к белку MOMP *Chlamydia trachomatis* обнаружены в сыворотке у 28% женщин фертильного возраста, в том числе у 27% беременных.

2. Продукция антител к белкам *pgp3* и *hsp60* *Chlamydia trachomatis* наблюдается, соответственно у 46% и 48 % беременных женщин с хроническим урогенитальным хламидиозом. Снижение активного трансплацентарного переноса антител класса G к *Chlamydia trachomatis* наблюдается у 12% беременных с урогенитальным хламидиозом.

3. Сочетанное использование в иммуноферментном анализе двух хламидийных белков (MOMP и *pgp3*) повышает чувствительность диагностического метода на 15%. Определение в комплексе серологической диагностики антител к *hsp60* *Chlamydia trachomatis* позволяет дифференцировать активную и персистентную формы хронического урогенитального хламидиоза у беременных.

4. Основными осложнениями беременности при хроническом урогенитальном хламидиозе являются угроза невынашивания и кольпит. Эхоскопически при активной форме хламидиоза в первом триместре в 19% обнаруживаются признаки децидуита, во втором – преждевременное старение плаценты в 25% и гиперэхогенные включения в печени плода в 13% наблюдений. При персистентной форме хламидиоза

в первом триместре в четверти случаев обнаруживаются эхопризнаки сочетания децидуита и хорионита. Во втором триместре характерными эхомаркерами персистентной формы являются многоводие в 25% случаев, гиперэхогенная взвесь в водах в 41%, суббазальное расширение межворсинчатого пространства в 8% и уменьшение толщины плаценты в 17%.

5. В первом триместре беременности при активной форме хламидиоза морфологическая картина децидуальной ткани представлена активным воспалением с выраженным стромальным отеком, макрофагальной и эозинофильной инфильтрацией и повышенной экспрессией на мембране лимфоцитов рецепторов к IL-2. При персистентной форме хламидиоза воспалительные изменения в децидуальной ткани отсутствуют, экспрессия рецепторов к IL-2 на мембране лимфоцитов снижена. Популяция больших гранулярных децидуальных лимфоцитов CD56++ не изменяется в зависимости от наличия и формы урогенитального хламидиоза у беременной.

6. Во втором и третьем триместрах беременности при активной форме ХУГХ морфологические изменения в плаценте соответствуют последовательным стадиям развития очага воспаления без привлечения компенсаторных механизмов. При персистентной форме урогенитального хламидиоза в плаценте наблюдаются незначительные альтеративные изменения, которые в 58% случаев сочетаются с выраженными реакциями компенсации в виде увеличения числа синцитиальных почек.

7. Ранний неонатальный период новорожденных от матерей с активной и персистентной формами хламидиоза осложняется нарушением процессов адаптации. Кроме того, при персистентной форме хламидийной инфекции у матери наблюдается задержка внутриутробного развития и развивается церебральная ишемия. Наличие у матери урогенитального хламидиоза дестабилизирует баланс цитокинов: снижается базальный уровень IL-1 β и IL-2, увеличивается продукция IL-4 у новорожденного, наблюдается гиперпродукция IL-1 β , TNF α и IL-6 при осложненном течении раннего неонатального периода.

8. Применение в комплексе терапии хронического урогенитального хламидиоза у женщин препаратов гепон и полиоксидоний приводит к этиологическому выздоровлению в 93% и 98% случаев соответственно и оптимально для использования в предгравидарной подготовке. Использование в комплексе терапии персистентной формы хронического урогенитального хламидиоза He-Ne лазера повышает эффективность лечения на 28% по сравнению с монотерапией антибиотиком.

9. Эффективность антимикробной терапии для лечения урогенитального хламидиоза у беременных женщин зависит от формы урогенитального хламидиоза и срока гестации. Применение азитромицина в дозе 1 грамм однократно в первом триместре беременности при активной форме имеет значимый противовоспалительный эффект, при персистентной форме урогенитального хламидиоза подобное применение азитромицина отрицательно влияет на локальный иммунный статус децидуальной ткани. Во втором и третьем триместрах беременности применение азитромицина в дозе 3 грамма является наиболее эффективным фармакотерапевтическим режимом для лечения урогенитального хламидиоза.

10. Различные формы хронического урогенитального хламидиоза дифференцированно реализуют свое влияние в маточно-плацентарной области посредством ин-

фекционного воспаления при активной форме и аутоиммунных реакций при персистентной форме. Сочетание клинических, эндоскопических и лабораторных данных по течению беременности позволяет прогнозировать и проводить профилактику формирования осложнений у новорожденного.

Практические рекомендации

1. Скрининг на наличие урогенитального хламидиоза целесообразно проводить у женщин в возрасте 15-18 лет. Обследование на хламидийную инфекцию показано супружеским парам в период планирования беременности, беременным в максимально раннем сроке гестации, а также новорожденным от матерей с урогенитальным хламидиозом.

2. Для дифференциальной диагностики формы урогенитального хламидиоза оптимальным является сочетание молекулярно-биологического метода для обнаружения ДНК *Chlamydia trachomatis* в цервикальном и уретральном соскобе и иммуноферментного анализа крови на антитела класса G к белкам MOMP+pgp3 и hsp60 *Chlamydia trachomatis*.

3. Беременные с активной формой хронического урогенитального хламидиоза должны включаться в группу риска по невынашиванию беременности, гнойно-септическим осложнениям и патологии третьего периода родов. Обнаружение персистентной формы хламидийной инфекции является показанием для включения беременной в группу риска по невынашиванию беременности, гнойно-септическим осложнениям, развитию гестационного пиелонефрита и плацентарной недостаточности.

4. У новорожденных от матерей с любой формой хламидийной инфекции высока вероятность нарушения процессов адаптации в раннем неонатальном периоде. Новорожденные у матерей с персистентной формой хламидиоза должны включаться в группу риска по развитию церебральной ишемии.

5. Применение ультразвуковой диагностики и доплерографии в первом и втором триместрах беременности при наличии у матери хронического урогенитального хламидиоза дает адекватную оценку состояния фетоплацентарного комплекса. Для выявления нарушений в маточно-плацентарной области наиболее информативно выявление уменьшения толщины плаценты, суббазального расширения МВП, нарушения маточно-плацентарного кровотока, таких эхомаркеров, как многоводие и экзогенная взвесь в околоплодных водах.

6. Лечение хронического урогенитального хламидиоза у женщин в первом триместре беременности целесообразно проводить с учетом формы инфекционного процесса. Выявление эндоскопических маркеров внутриутробной инфекции при активной форме хламидийной инфекции является показанием к назначению антибиотика. При выявлении персистентной формы хламидиоза антимикробная терапия в первом триместре нецелесообразна.

7. Начиная со второго триместра беременности лечение должно проводиться при любой форме урогенитального хламидиоза. Оптимальным фармакотерапевтическим режимом является трехкратное применение 1 грамма азитромицина 1 раз в не-

делю. При персистентной форме антимикробная терапия должна сочетаться с лечением плацентарной недостаточности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Внутривенное лазерное облучение крови в комплексе лечения генитального хламидиоза // Сб. науч. работ, посвящ. 50-летию педиатрического факультета.- Томск, 1995. - С. 66-70 (Соавт.: В.Д.Михайлов).
2. Лазеротерапия при лечении генитального хламидиоза // Тез. 3 Российского нац. конгр. "Человек и лекарство". – М, 1996. - С. 245 (Соавт.: В.Д.Михайлов).
3. Влияние метронидазола на продукцию активных форм кислорода нейтрофилами крови человека // Антибиот. и химиотер.- 1997.- № 8.-С.38-41 (Соавт.: И.А.Щепеткин).
4. Серологическая диагностика урогенитальных хламидиозов методом ИФА // Тез. науч.-практ. конф. дерматовенерологов. - Екатеринбург, 1997. - С. 79-81 (Соавт.: С.А.Кротов, В.А.Кротова).
5. Урогенитальный хламидиоз в акушерстве - скрининг, диагностика, лечение // Матер. науч.-практ. конф. «Инфекции плода, околоплодной среды и новорожденного». - Красноярск, 1997. - С. 83-84 (Соавт.: В.Д.Михайлов, Т.В.Габидулина, А.Ш.Махмутходжаев, Ю.О.Воробьев)
6. Хламидиозы // Хламидиозы: эпидемиология, характеристика возбудителя, методы лабораторной диагностики, лечение генитального хламидиоза : метод. рекомендации для врачей. – Кольцово, 1997. - 64 с. (Соавт.: С.А.Кротов, В.А.Кротова).
7. Влияние метронидазола на люминолзависимую хемиллюминисценцию нейтрофилов в цельной крови больных с хламидийной инфекцией // Антибиот. и химиотер. - 1998.- № 3. - С. 31-36 (Соавт.: И.А.Щепеткин).
8. Клинические аспекты иммунопатологии урогенитального хламидиоза // Матер. 4-ой сибирской научно-практ. конф. "Хламидийная и вирусные инфекции - перспективы лечения в 21 веке". – Новосибирск, 1999. - С. 16.-17 (Соавт.: Т.В.Габидулина).
9. Контроль излеченности после терапии урогенитального хламидиоза // Сб. науч. тр., посвящ. 15-летию родильного дома № 4. – Томск : Графика, 2000. - С. 63-64. (Соавт.: Ю.О.Воробьев, В.Д.Михайлов, Т.В.Габидулина).
10. Особенности лазеротерапии кольпитов различной этиологии // Матер. межрегион. науч.–практ. конф. «Природные и преформированные факторы в восстановлении репродуктивного здоровья». – Томск, 2000. – С. 65-67.
11. Особенности хламидийной инфекции у новорожденных детей // Сб. матер. 1-ой межрегион. науч.-практ. конф. «Здоровье человека XXI век». – Томск, 2000. - С. 146-147 (Соавт.: О.П.Судоргина, Е.В.Михалев, С.П.Ермоленко).
12. 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.: Т.В.Габидулина, В.П.Прокопович, Н.Н.Гончарова).
13. Проблемы ведения беременности на фоне сочетанной хламидийно-вирусной инфекции // Матер. III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, – М., 2000. - С. 65-66 (Соавт.: Т.В.Габидулина, С.С.Дегтева)

14. Результаты внедрения алгоритма ведения беременности на фоне сочетанной хламидийно – вирусной инфекции // Матер. Всероссийской науч.-практ. конф. «Внутри-утробные и урогенитальные инфекции у населения в условиях Сибири и Севера».- Красноярск, 2000. - С.106-108 (Соавт.: Т.В.Габидулина).
15. Роль смешанных урогенитальных инфекций в патологии репродуктивной системы у женщин. Современные принципы и методы лечения : рук. для практич. врачей / под ред. И.Д. Евтушенко. – Томск, 2000. – 92 с. (Соавт.: Г.Б.Дикке).
16. Нарушение состояния фетоплацентарной системы при сочетанной хламидийно-вирусной и монохламидийной инфекции // Матер. конф. «Современные направления исследований в акушерстве, гинекологии и перинатологии». – Томск, 2001. - С. 24-26 (Соавт.: Т.В.Габидулина, В.Д.Михайлов).
17. Определение концентрации ИЛ2 в материнской и пуповинной крови при урогенитальном хламидиозе у матери // Матер. III Российского форума “Мать и дитя”. – М., 2001. - С. 269-270 (Соавт.: С.А.Ростова, С.С.Дегтева, С.А.Кротов).
18. 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.А.Ростова, Н.Н.Гончарова).
19. Системная воспалительная реакция в динамике реконвалесценции после лечения урогенитального хламидиоза // Матер. конф. «Современные направления исследований в акушерстве, гинекологии и перинатологии».- Томск, 2001. - С. 22-24 (Соавт.: Ю.О.Воробьев, В.Д.Михайлов, С.А.Кротов, М.В.Гончарова, Л.М.Кондратьева).
20. Тактика ведения новорожденных от матерей с урогенитальным хламидиозом // Матер. конф. «Современные аспекты репродуктивного здоровья подростков в Западной Сибири». - Томск, 2001. - С. 43-45 (Соавт.: С.А.Ростова, С.С.Дегтева, Т.В.Габидулина)
21. Тактика ведения пациентов с урогенитальным хламидиозом при невынашивании беременности // Матер. конф. «Актуальные вопросы репродуктивного здоровья человека. Вспомогательные репродуктивные технологии». – Томск, 2001. - С. 17-18 (Соавт.: Ю.О.Воробьев, С.С.Дегтева).
22. Гепон в комплексе терапии хронического урогенитального хламидиоза // Матер. Российского конгр. «Генитальные инфекции и патология шейки матки». - М., 2004. - С. 87 (Соавт.: И.Д.Евтушенко, Л.М.Огородова).
23. Изменения цикла развития *Chlamydia trachomatis* в экспериментальных условиях под влиянием He-Ne лазерного излучения // Матер. Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием «Эфферентная иммунокорректирующая и интенсивная терапия в клинической практике». - Ижевск, 2004. - С. 122-123 (Соавт.: С.А.Кротов, И.Н.Егоричева, И.Д.Евтушенко).
24. Определение концентрации азитромицина в хориальной ткани в первом триместре беременности // Антибиот. и химиотер. - 2004. - Т. 49, № 10. - С. 10-12 (Соавт.: И.Д.Евтушенко, Л.М.Огородова).
25. Применение препарата гепон для предгравидарной подготовки при урогенитальном хламидиозе у женщин // Вестн. НГУ. Сер. Биология, клиническая медицина. – 2004. – Т. 2, № 2. - С. 89-92 (Соавт.: И.Д.Евтушенко, Л.М.Огородова).

26. 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.А.Кротов, В.А.Кротова, С.С.Антонова, С.А.Ростова, Н.Н.Гончарова, И.Д.Евтушенко, Л.М.Огородова, Л.И.Кох).
27. Сочетание серологической и молекулярно-биологической диагностики хламидиоза у беременных // Матер. VI Российского форума «Мать и дитя». - М. : МЕДИ Экспо, 2004. - С. 271 (Соавт.: С.А.Кротов, С.С.Антонова, Н.Н.Гончарова, С.А.Ростова).
28. 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.А.Кротов, В.А.Кротова, С.С.Антонова, С.А.Ростова, Н.Н.Гончарова).
29. 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.С.Антонова, С.А.Ростова, Т.В.Габидулина, Н.Н.Гончарова, И.Д.Евтушенко, Л.И.Кох).
30. Влияние лазерного излучения на цикл развития *Chlamydia trachomatis* в экспериментальных условиях // Вестн. НГУ. Сер. Биология, клиническая медицина, 2005. – Т. 3, № 2. - С. 115-120 (Соавт.: С.А.Кротов, И.Н.Егоричева, И.Д.Евтушенко).
31. Клинико-лабораторные особенности трансплацентарного переноса специфических антител при хламидийной и вирусной инфекции у беременных // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2005. - Т. 4, № 4. - С. 40-43 (Соавт.: С.А.Кротов, С.С.Антонова, С.А.Ростова, И.Д.Евтушенко, Л.М.Огородова).
32. 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.А.Кротов, С.С.Антонова, Н.Н.Гончарова, Л.Р.Мустафина).
33. 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.С.Антонова, С.А.Кротов, Л.Р.Мустафина, Л.И.Кох, И.Д.Евтушенко).
34. Особенности гуморального противoinфекционного иммунитета при беременности, осложненной урогенитальным хламидиозом // Мать и Дитя в Кузбассе. - 2005. Спецвып. 1. - С. 184-187 (Соавт.: С.А.Кротов, С.С.Антонова, С.А.Ростова, И.Д.Евтушенко).
35. Особенности трансплацентарного переноса специфических антител при хламидийной инфекции у беременных // Бюл. сибирск. мед. - 2005. – Прил. 1 (Материалы V Сибирского физиологического съезда). - С.102. (Соавт.: С.А.Кротов, С.С.Антонова, С.А.Ростова).
36. Патология плаценты при активном и персистентном течении урогенитального хламидиоза у женщин // Матер. 1-го Всероссийского науч. форума «Инновационные технологии медицины XXI века». - М. : МЕДИ Экспо, 2005. - С. 541-542 (Соавт.: С.С.Антонова, С.А.Кротов, Л.Р.Мустафина, Л.И.Кох, И.Д.Евтушенко).
37. 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.С.Антонова, Н.Н.Гончарова, И.Д.Евтушенко, Л.М.Огородова, Л.Р.Мустафина).
38. Перинатальные аспекты серологической диагностики урогенитального хламидиоза // Клини. лаб. диагност. - 2005. - № 3. - С.20-23 (Соавт.: С.А.Кротов, В.А.Кротова, С.С.Дегтева, С.А.Ростова, Н.Н.Гончарова, И.Д.Евтушенко, Л.И.Кох).
39. Подходы к прогнозированию неонатальных осложнений при наличии хламидийной инфекции у матери // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии / под ред. В.Б. Цхай. – Красноярск : изд-во КрасГМА, 2005. – Вып. 12. - С. 73-81 (Соавт.: С.А.Ростова, С.С.Антонова).
40. Полиоксидоний и гепон в лечении хронического урогенитального хламидиоза при планировании беременности // Бюл. СО РАМН. - 2005. - № 2. - С. 112-116 (Соавт.: И.Д.Евтушенко, Л.М.Огородова, А.А.Радионченко)
41. Сравнение результатов молекулярно-биологической и серологической диагностики урогенитального хламидиоза у женщин // Матер. Российской науч.-практ. конф. «Генодиагностика инфекционных болезней». – Новосибирск : Цэрис, 2005. - С. 296-297 (Соавт.: С.А.Кротов).
42. Клинико-морфологические особенности первого триместра беременности на фоне хронического урогенитального хламидиоза // Бюл. сибирск. мед. - 2006. - Т. 5, № 1. - С. 81-86 (Соавт.: С.А.Кротов, С.С. Антонова, Н.Н.Гончарова, Л.Р.Мустафина).
43. Activation of neutrophil production of reactive oxygen species to interferon $\alpha 2$ immunotherapy in patients with genital chlamydial infection // European Journal of Haematology.-1996.- Vol. 57, N 59, Suppl. - P. 49. (Co: I.Schepetkin)
44. Lasertreatment of persistent chlamydial infetions // Abstracts. FEMS. Workshop “Human chlamydial infection?”. - Izmir, 1997. - P. 101.

Авторские свидетельства и патенты на изобретения:

1. Способ лечения генитального хламидиоза. Патент на изобретение РФ №2152232 от 10.07.2000. (Соавт. : В.Д.Михайлов, С.А.Кротов, И.Н.Егоричева).
2. Способ серологической диагностики активной хламидийной инфекции у беременных женщин. Патент на изобретение РФ №2272293 от 20.03.2006. (Соавт.: С.А.Кротов, В.А.Кротова, С.С.Антонова, С.А. Ростова, Н.Н.Гончарова, И.Д.Евтушенко, Л.М.Огородова, Л.И. Кох).

Список сокращений:

МOMP – главный белок наружной мембраны *Chlamydia trachomatis*
БГЛ – большой гранулярный лимфоцит
БПР – бипариетальный размер головки плода
ВУИ – внутриутробные инфекции

ЗВРП – задержка внутриутробного развития плода
ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
ИР – индекс резистентности
ИФА – иммуноферментный анализ
КСК – кривые скоростей кровотока
МВП – межворсинчатое пространство
МВП – межворсинчатые пространства
МПК90 – минимальная повреждающая концентрация
ПИ – пульсационный индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СД – систоло-диастолическое отношение
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХИ – хламидийная инфекция
ХУГХ – хронический уrogenитальный хламидиоз
ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность
hsp60 – белок теплового шока *Chlamydia trachomatis*
pgp3 – плазмидный гликопротеин *Chlamydia trachomatis*

Автор выражает глубокую признательность профессору Л.М. Огородовой за неоценимую помощь в подготовке диссертации