

## Клинико-морфологические особенности первого триместра беременности на фоне хронического урогенитального хламидиоза

Юрьев С.Ю., Кротов С.А., Антонова С.С., Гончарова Н.Н., Мустафина Л.Р.

## Clinical-morphological peculiarities of the first trimester of pregnancy on the background of chronic urogenital chlamydiosis

Yuriev S.Yu., Krotov S.A., Antonova S.S., Goncharova N.N., Mustafina L.R.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Юрьев С.Ю., Кротов С.А., Антонова С.С. и др.

Проведено сравнение клинических проявлений различных форм хламидийной инфекции с ультразвуковой картиной и цитоморфологическими характеристиками *decidua basalis* в первом триместре беременности. Основными клиническими маркерами были кольпит, эндоцервицит и угроза прерывания беременности. При персистенции возбудителя найдены более значительные изменения эхоскопической картины. Морфологическое исследование децидуальной ткани обнаружило при активной хламидийной инфекции выраженный стромальный отек и повышение экспрессии рецептора к ИЛ-2 на мембране лимфоцитов. Выявлена стабильность популяции больших гранулярных децидуальных лимфоцитов CD56<sup>++</sup> вне зависимости от формы урогенитального хламидиоза.

**Ключевые слова:** беременность, *Chlamydia trachomatis*, *decidua basalis*, CD25<sup>+</sup>, CD56<sup>++</sup>.

Comparison of clinical manifestation of various forms chlamydial infection with an ultrasonic picture and cytomorphological characteristics *decidua basalis* in the first trimester of pregnancy was carried out. The basic clinical markers were colpitis, endocervicitis and threat of fetus wastage. At persistence the pathogene more significant changes echoscopy pictures were found. Expressed stromal edema and increase of expression of a receptor to IL-2 on a lymphocyte membrane at active chlamydial infection were found during morphological research of the decidual tissue. Stability of a population of the big granular decidual lymphocyte CD56<sup>++</sup> at any form of urogenital chlamydiosis was revealed.

**Key words:** pregnancy, *Chlamydia trachomatis*, *decidua basalis*, CD25<sup>+</sup>, CD56<sup>++</sup>.

УДК 618.3–06:616.988

### Введение

В настоящее время хорошо известно негативное влияние урогенитального хламидиоза на течение гестационного процесса [2, 7, 9]. Доказана необходимость терапии этой инфекции при беременности [1]. Вместе с тем открытым остается вопрос оптимального срока проведения этиотропного лечения урогенитального хламидиоза (УГХ), обсуждается зависимость перинатальных исходов от срока беременности, избранного для терапии. Некоторые авторы считают лучшим сроком для лечения 12—14 нед беременности [4, 5] с повторными курсами при появлении клинических и ультразвуковых признаков инфекции у плода и перед родоразрешением в случае манифестного течения заболевания. Е.Н. Фомичева приводит результаты лечения женщин со сроком беременности до 12 нед, отме-

чая значительную его эффективность [6]. Оценить в первом триместре развитие эмбриона, состояние маточно-плацентарной области и судить о патогенном влиянии инфекционного агента и эффективности антибактериальной терапии крайне сложно. Необходимо учитывать, что кроме прямого тератогенного и эмбриотоксического действия инфекция может влиять на иммунное окружение трофобласта и процесс инвазии его в эндометрий. Клинические признаки такого опосредованного воздействия могут проявиться много позднее в виде первичной плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода. Для медицинской практики очень важно выявить эхоскопические признаки, характерные для морфологически подтвержденной патологии при определенной форме хронического урогенитального хламидиоза. В этом

случае по сочетанию эхоскопических маркеров и микробиологического диагноза можно будет определить оптимальную тактику ведения первого триместра беременности.

Целью данного исследования было сравнение клинических проявлений различных форм хламидийной инфекции с ультразвуковой картиной и цитоморфологическими характеристиками *decidua basalis* в первом триместре беременности.

## Материал и методы

Методом сплошной выборки были обследованы 107 беременных женщин, направленных для прерывания беременности по немедицинским показаниям в гестационном сроке 42—56 дней. Всем пациенткам было проведено общеклиническое обследование, ультразвуковая плацентография и доплерография на аппарате «Aloka-1400» (Япония), обследование на наличие УГХ методами иммуноферментного анализа (ИФА) на антитела и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Форма инфекционного процесса определялась по спектру антител. Случаи обнаружения ДНК *Chlamydia trachomatis* при отсутствии антител расценивались как острая инфекция и в исследование не включались.

Диагноз активной формы хронического урогенитального хламидиоза устанавливался при совместном обнаружении антител класса G к видоспецифическим детерминантам белка MOMP (Major Outer Membrane Protein *Chlamydia trachomatis*) и pgp3 (мембранассоциированный плазмидный белок *Chlamydia trachomatis*).

Следует отметить, что термин «активная форма» использован в качестве альтернативы термину «персистентная форма» и подразумевает отсутствие выработки стабилизирующего белка теплового шока, а значит, возможность нормального продуктивного цикла развития возбудителя. Интенсивность репликации могла быть различной, и в активную форму априори включены и случаи латентного, бессимптомного, течения заболевания, и случаи яркого инфекционного воспаления.

Диагноз персистентной формы хронического УГХ устанавливался на основании обнаружения антител класса G к хламидийному белку теплового шока с молекулярной массой 60 кД (hsp60). Определение титра антител проводили методом ИФА с использованием диагностических наборов «ХламиБест-МOMP+pgp3-IgG-стрип» и «ХламиБест-hsp60-IgG-стрип» произ-

водства ЗАО «Вектор-Бест» (пос. Кольцово, Новосибирская область).

В результате обследования наличие хламидийной инфекции подтверждено у 72 пациенток. Из них диагноз активной формы УГХ установлен у 54, диагноз персистентной формы УГХ — у 18. Контрольную группу составили 35 неинфицированных беременных. Возраст обследованных — от 16 до 39 лет. Большинство женщин (73%) были в возрасте 21—30 лет. Средний возраст пациенток составил 24, 25 и 23 года соответственно для каждой группы. Достоверные различия между группами в паритете, социальном статусе и времени пребывания в данной климатогеографической зоне отсутствовали.

Критериями исключения из исследования было наличие неразвивающейся беременности, анэмбрионии, наличие у пациентки венерических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и декомпенсированной экстрагенитальной патологии. Также из исследования исключались женщины, проходившие лечение УГХ до беременности.

Децидуальный соскоб и основная часть хориона непосредственно после операции освобождались в стерильных условиях от крови и погружались в нейтральный формалин для дальнейшего морфологического и иммуногистохимического исследования.

Морфологическое исследование децидуальной ткани проводилось по стандартной методике с окраской препаратов гематоксилином и эозином. Для описания отбирались образцы, содержащие *decidua basalis*.

Изучение популяции больших гранулярных лимфоцитов *decidua basalis* проводилось с помощью иммуногистохимической идентификации на мембране молекулы CD56 (NCAM). Определение данного маркера проводилось на парафиновых срезах авидин-биотиновым методом с использованием моноклональных антител клона CD56-504-S/01 («Novocastra Laboratories Ltd.», Великобритания) по двухэтапному стандартному протоколу. В иммуногистохимическое исследование включено 32 образца от пациенток с активной формой УГХ, 14 — с персистентной и 35 — от пациенток контрольной группы.

Изучение степени экспрессии рецептора к ИЛ-2 молекулы CD25 проводилось параллельно на идентичных срезах с использованием моноклональных антител клона CD25-305 («Novocastra Laboratories Ltd.», Великобритания).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 для Windows. Использованы непараметрические критерии  $\chi^2$  (Фишера — для двух групп и Пирсона — для нескольких групп), Краскала—Уоллиса.

Проведение исследования утверждено локальным этическим комитетом.

## Результаты и обсуждение

При анализе течения беременности у женщин в зависимости от инфицирования *Chlamydia trachomatis* в первом триместре выявлены следующие закономерности: при наличии у беременной хламидийной инфекции вне зависимости от формы был обнаружен кольпит в 40% случаев, что почти вдвое превышает показатель контрольной группы — 24% ( $p = 0,006$ ). Достоверно большая частота угрозы прерывания беременности (40%) зарегистрирована при активной форме инфекции (в контрольной группе — 26%,  $p = 0,01$ ). При персистентной форме данный показатель достоверно не отличался от контроля.

Ультразвуковое исследование маточно-плацентарной области позволило выделить отличительные признаки различных форм хронического урогенитального хламидиоза в первом триместре беременности (табл. 1). Эхоскопическая картина децидуита, характерная для всех вариантов инфекционного процесса, при персистентной форме дополнялась изменением толщины и экоструктуры хориона. Также отмечена тенденция к

нарушению кровотока в маточных артериях, что подтверждает преимущественно сосудистый генез нарушений при персистенции возбудителя в ткани.

При сравнении результатов можно отметить несоответствие скудной клинической симптоматики персистентной формы хламидиоза со значительными эхоскопическими находками при ней. Для определения морфологического субстрата найденных изменений проведено исследование децидуальной ткани. *Decidua basalis* в 42—56 дней гестации — наиболее интересный объект изучения, поскольку воспалительная реакция в этом сроке возможна только в маточно-плацентарной области и только за счет клеток иммунной системы матери. Для исключения «загрязняющего фактора» в исследование брались случаи, когда беременная не принимала никаких антибактериальных препаратов.

При цитоморфологическом исследовании парафиновых срезов децидуальной ткани детально изучены маркеры воспаления, тканевого гомеостаза, сосудистые реакции.

При сравнении относительного количества спиральных артерий, наличия очагов некроза, кровоизлияний в децидуальной ткани, оценке степени зрелости децидуальных клеток, степени дегенеративных изменений эпителиоцитов (реакция Ариас—Стелла) значимых различий в группах с активной и персистентной формами урогенитального хламидиоза не обнаружено.

Таблица 1

Эхоскопические и доплерографические маркеры патологии маточно-плацентарной области в первом триместре беременности на фоне хламидийной инфекции

Показатель	Группа		
	Активная форма УГХ ( $n = 54$ )	Персистентная форма ХУГХ ( $n = 18$ )	Контроль ( $n = 35$ )
Увеличение толщины хориона	7 (13,0%) $p = 0,68$	3 (16,7%) $p = 0,54$	3 (8,6%)
Уменьшение толщины хориона	4 (7,4%) $p = 0,52$	3 (16,7%) $p = 0,54$	4 (11,4%)
Хорионит	8 (14,8%) $p = 0,06$	4 (22,2%) $p = 0,02$	1 (2,9%)
Децидуит	10 (18,5%) $p = 0,02$	5 (27,8%) $p < 0,01$	1 (2,9%)
Ретрохориальная гематома	5 (9,3%) $p = 0,54$	1 (5,6%) $p = 0,98$	2 (5,7%)
Локальное утолщение миометрия	30 (55,6%) $p = 0,13$	14 (77,8%) $p = 0,61$	25 (71,4%)
Нарушение маточно-плацентарного кровотока	8 (14,8%) $p = 0,94$	6 (33,3%) $p = 0,10$	5 (14,3%)

Примечание.  $n$  — количество обследованных;  $p$  — достоверность различий между основной группой и неинфицированным контролем. Критерий  $\chi^2$  Фишера.

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,  $p = 0,007$ ). Качественный состав клеточной инфильтрации *decidua basalis* претерпевает незначительные изменения в зависимости от формы инфекционного процесса (табл. 2).

Можно отметить, что количество макрофагов в децидуальной ткани было достоверно выше в группах с хламидийной инфекцией. Среднее количество лимфоцитов *decidua basalis* практически идентично для инфицированных групп и неинфицированного контроля. 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 пе-

риоде 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 CD56<sup>++</sup>.

Анализ популяции БГЛ показал отсутствие зависимости численности этих клеток и их доли среди всех лимфоцитов децидуальной ткани от формы хламидиоза (табл. 3).

Степень экспрессии молекулы CD25 (рецептора к ИЛ-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. 4). Можно также отметить, что образование лимфокининдуцированных киллеров CD25<sup>++</sup> происходило при любой форме инфекции, тогда как умеренная экспрессия CD25<sup>+</sup>, характерная для индукции пролиферации лимфоцитов, в группе с персистирующей инфекцией имела тенденцию к снижению.

Таблица 2

**Цитоморфологическая характеристика клеточной инфильтрации в децидуальной ткани в первом триместре беременности в зависимости от формы хламидийной инфекции**

Группа	Среднее количество клеток в поле зрения ( $M \pm m$ )			
	Лимфоциты	Макрофаги	Нейтрофилы	Эозинофилы
Активная форма УГХ ( $n = 32$ )	11,90 ± 1,10	0,90 ± 0,70	1,40 ± 0,40	1,20 ± 0,70
Персистентная форма УГХ ( $n = 14$ )	10,60 ± 1,90	0,80 ± 0,70	1,40 ± 0,40	0,50 ± 0,10
Контроль ( $n = 35$ )	11,10 ± 0,90	0,10 ± 0,05	1,20 ± 0,20	0,70 ± 0,10
$p$	0,80	0,05	0,72	0,62

Примечание.  $n$  — количество обследованных;  $M$  — среднее значение показателя;  $m$  — ошибка среднего;  $p$  — достоверность различий между основными и контрольной группами. Критерий Краскала—Уоллиса.

Таблица 3

**Характеристика популяции больших гранулярных лимфоцитов в децидуальной ткани в зависимости от формы хламидийной инфекции в первом триместре беременности ( $M \pm m$ )**

Группа	CD56 <sup>++</sup> (клеток в 10 полях зрения)	БГЛ, % (среди всех лимфоцитов)
Активная форма УГХ ( $n = 32$ )	67,28 ± 6,90	90,99 ± 1,10
Персистентная форма УГХ ( $n = 14$ )	68,57 ± 15,60	92,65 ± 1,00
Контроль ( $n = 35$ )	68,57 ± 5,30	91,29 ± 0,90
$p$	0,71	0,80

Примечание.  $n$  — количество обследованных;  $M$  — среднее значение показателя;  $m$  — ошибка среднего;  $p$  — достоверность различий между основными и контрольной группами. Критерий Краскала—Уоллиса.

Таблица 4

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

Группа	CD25 <sup>+</sup>	CD25 <sup>++</sup>
Активная форма УГХ ( $n = 32$ )	12 (37,50%)	3 (9,40%)
Персистентная форма УГХ ( $n = 14$ )	3 (21,40%)	1 (7,14%)
Контроль ( $n = 35$ )	11 (31,40%)	1 (2,60%)
$p$	0,40	0,65

Примечание.  $n$  — количество обследованных;  $p$  — достоверность различий между основной и контрольной группами. Критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Проведенное исследование показало, что при прогрессирующей беременности в сроке 42—56 дней хламидийная инфекция клинически проявлялась воспалительными изменениями шейки матки и влагалища. Угроза прерывания была чаще сопряжена с активной инфекцией, хотя повышение тонуса миометрия в ультразвуковом исследовании при этой форме обнаруживалось редко в сравнении и с персистентной, и с контрольной группами.

В целом эхоскопия выявила более значимые изменения при персистентной форме УГХ. Характерные для воспалительного процесса изменения экоструктуры затрагивали не только децидуальную ткань, но и хорион. Нарушения локальной гемодинамики проявлялись изменением кровотока в маточных артериях, а также изменением толщины плаценты. Истончение плаценты зарегистрировано в данном наблюдении только при персистенции возбудителя.

Морфологическое исследование децидуальной ткани обнаружило при активной хламидийной инфекции выраженный стромальный отек и повышение экспрессии рецептора к ИЛ-2 на мембране лимфоцитов, что, вероятно, явилось отражением активной репликации внутриклеточного возбудителя в децидуальной ткани. При персистентной форме инфекции морфологических маркеров воспалительных изменений не зарегистрировано. При иммуногистохимической детекции больших гранулярных децидуальных лимфоцитов CD56<sup>++</sup>, ключевых клеток иммунологического окружения трофобласта, наблюдалась стабильность этой популяции вне зависимости от формы урогенитального хламидиоза.

Таким образом, 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 малосимптомная 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.

Сравнивая результаты настоящей работы с опубликованными данными исследования популяции децидуальных лимфоцитов у женщин с неразвивающейся беременностью и хламидийным поражением эндометрия [3], можно отметить кардинальные различия данных выборок. При неразвивающейся беременности обнаружено снижение в 3 раза числа БГЛ. Одновременно 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. Так, J.A. Navarro и соавт. [8] на экспериментальной модели инфекции *Chlamydomphila abortus* наблюдал, что одинаковые проявления системного воспаления в материнском организме вызывали совершен-

но разную степень плацентарных изменений. Так и в данном исследовании наблюдалась возможность физиологического течения первого триместра беременности при различных вариантах хламидийного инфекционного процесса. Зарегистрированное умеренное повышение количества макрофагов в децидуальной ткани не сочеталось с угнетением популяции БГЛ и альтеративными изменениями, следовательно, до определенного предела является нормой реакции.

Суммируя результаты исследования, следует отметить, что хронический урогенитальный хламидиоз с обычным циклом развития возбудителя и его персистентная форма имеют различия в патогенезе и, очевидно, требуют разной тактики терапии. Для получения полной информации об эффективности и целесообразности антибактериальной терапии на ранних этапах гестационного процесса необходимы дальнейшие исследования.

#### Литература

1. Евсюкова И.И. Антибиотикотерапия хламидийной инфекции у беременных и новорожденных детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2001. № 3. С. 11—16.
2. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем, — проблема настоящего и будущего // Акушерство и гинекология. 2003. № 6. С. 3—5.
3. Мецзякова А.В., Демидова Е.М., Старостина Т.А. и др. Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности и сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции // Акушерство и гинекология. 2001. № 3. С. 22—24.
4. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия / Под ред. Э.К. Айламазяна. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1998. 182 с.
5. Сидорова И.С., Черниенко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1998. № 3. С. 7—13.
6. Фомичева Е.Н., Зарубина Е.Н. Перинатальные исходы в зависимости от сроков проведения этиотропного лечения урогенитального хламидиоза у беременных женщин // Кремлевская медицина. Клинич. вестн. 1998. № 1. С. 13—18.
7. Gencay M., Koskiniemi M., Saikku P. et al. Chlamydia trachomatis seropositivity during pregnancy is associated with perinatal complications // Clin. Infect. Dis. 1995. V. 21. P. 424—426.
8. Navarro J.A., Garcia de la Fuente J.N., Sanchez J. et al. Kinetics of infection and effects on the placenta of *Chlamydia abortus* in experimentally infected pregnant ewes // Vet. Pathol. 2004. V. 41. № 5. P. 498—505.
9. Numazaki K. Current problems of perinatal *Chlamydia trachomatis* infections // J. of Immune Based Therapies and Vaccines. 2004. № 2. P. 4—11.

Поступила в редакцию 05.07.2005 г.