

УДК: 618.16:616.594.171.2]:618.36

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ
И РАСТВОРИМЫЕ РЕЦЕПТОРЫ АПОПТОЗА Fas/APOs
ПРИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ У БЕРЕМЕННЫХ**

**Плющай В. В., Барановская Е. И.,
Жаворонок С. В., Москалева Н. В., Баранчук С. А.**

**Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
Учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
Учреждение здравоохранения
«Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Введение

Кандидозной инфекцией нижних отделов половых путей болеют от 19,9 до 50,8 % беременных [1]. Вульвовагинальный кандидоз ассоциируется с угрозой прерывания беременности, самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами, хориоамнионитом и признаками внутриутробной инфекции, несвоевременным излитием околоплодных вод, хронической гипоксией плода, рождением детей с малой массой тела, возникновением раневой инфекции родовых путей, послеродовым эндометритом [1, 2].

Физиологическое течение беременности определяется соотношением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в эндометрии, трофобласте, а также в плаценте, соотношение клеточных субпопуляций (Т-лимфоциты хелперы 1-го типа / Т-лимфоциты 2-го типа — цитотоксические) изменяется в пользу цитотоксических клеток. При этом возникает состояние временного частичного иммунодефицита, что и обеспечивает с иммунологических позиций вынашивание плода. Достаточно велико иммуносупрессорное действие белков беременности. Плацентарные белки (более 60) выполняют роль гормонов, ферментов, проферментов, рецепторов, факторов роста, иммунорегуляторных агентов, транспортных, связующих белков и являются маркерами функциональной активности плаценты [3, 4]. Ткани плаценты во время беременности растут и подвергаются физиологическим изменениям. Нормальное развитие тканей является результатом тонкой балансировки между клеточной пролиферацией и апоптозом (запрограммированной клеточной смертью). Нарушение баланса между этими двумя процессами приводит к возникновению патологии плаценты и дефектам развития эмбриона. Одним из рецепторов, инициирующих программируемую клеточную гибель, является Fas (CD95) протеин [5].

Таким образом, и манифестация кандидозной инфекции нижних отделов половых путей в период гестации и нарушения в системе апоптоза могут приводить к структурным изменениям плаценты, а как следствие этого к изменению функциональной активности.

Цель исследования

Изучить зависимость между различными патологическими изменениями последов, функциональной активностью плаценты и уровнем растворимых рецепторов апоптоза Fas/APos у беременных больных вульвовагинальным кандидозом.

Материалы и методы

Обследованы 79 женщин в сроке гестации от 38 до 40 недели. Все беременные были разделены на две группы. Основную группу составили 48 беременных с лабораторно-идентифицированным вульвовагинальным кандидозом. В контрольную группу вошли 31 женщина, которые не имели в течение данной беременности воспаления вульвы и влагалища кандидозной этиологии. В исследование не включались беременные с за-

болеваниями, связанными с патологической иммуносупрессией и беременные с бессимптомным кандидоносительством.

Диагноз вульвовагинального кандидоза был выставлен на основании анамнеза, жалоб, клинических данных и результатов бактериоскопического и микробиологического методов исследования.

Уровень растворимого Fas/APOs (CD-95) определен с помощью ИФА.

С целью анализа зависимости уровня Fas/APOs от функциональной активности плаценты определена концентрация ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А), использован набор реагентов для определения РАРР-А в сыворотке человека в период беременности производства DRG International США, единица измерения мкг/мл.

После родоразрешения проведено патогистологическое исследование последа в отделении детской и перинатальной патологии УЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро» согласно методике А. П. Милованова. Учитывалось наличие изменений воспалительного характера и их локализация, а так же дисциркуляторных, инволютивно-дистрофических, активность компенсаторно-приспособительных реакций, признаков хронической плацентарной недостаточности.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica» 6.0. Определены доли (р, %) и стандартные ошибки доли (Sp, %). Для выявления достоверности различий в группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса, односторонний вариант точного критерия Фишера (Р). Учитывая непараметрический характер распределения концентраций изучаемого плацентарного белка определены медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля, произведено ранжирование в зависимости от концентраций. Для выявления различий концентраций в нескольких выборках определены критерий Манна-Уитни с поправкой Йейтса (ZT).

Результаты и обсуждение

Средний возраст беременных основной группы составил $25,48 \pm 5,59$ лет, контрольной группы — $25,19 \pm 4,83$ лет.

В результате патогистологического исследования последов выявлены достоверные различия в морфологическом состоянии последов у беременных, болеющих вульвовагинальным кандидозом и у беременных без клинических проявлений данной инфекции (таблица 1).

Таблица 1 — Особенности морфофункционального состояния последов при вульвовагинальном кандидозе

Наименование морфологических изменений последов	Основная группа (n = 48)	Контрольная группа (n = 31)
Норма	1 ($2,08 \pm 2,06\%$)* P = 0,0019	8 ($25,81 \pm 7,86\%$)
Воспалительные изменения	34 ($70,83 \pm 6,56\%$)* $\chi^2 = 9,85$, p = 0,0017	10 ($32,26 \pm 8,39\%$)
Другие изменения без признаков воспаления	13 ($27,08 \pm 6,41\%$)	13 ($41,94 \pm 8,86\%$)

* Статистически значимые различия между основной и контрольной группой

При изучении последов хроническая плацентарная недостаточность чаще диагностирована в основной группе в сравнении с контрольной $\chi^2 = 7,39$, p = 0,0066, а именно: 27 ($56,25 \pm 7,16\%$) и 7 ($22,58 \pm 7,51\%$) в каждой из групп соответственно. В группе с плацентарной недостаточностью доминируют последы с признаками воспаления 27 ($79,41 \pm 6,93\%$).

Повышенный уровень Fas/APOs был выявлен у 22 женщин ($27,85 \pm 5,04\%$), из них 15 ($68,18 \pm 9,83\%$) — беременные с вульвовагинальным кандидозом. Первичный эпизод заболевания при доношенной беременности был у 5 женщин, 10 болели генитальным кандидозом повторно.

Количество беременных с различным уровнем Fas/APOs при гистологической норме и патологических состояниях последов представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение беременных с различным уровнем Fas/APOs в зависимости от патогистологического состояния последов

Наименование морфологических изменений последов	Высокие уровни Fas/APOs (n = 22)	Низкие уровни Fas/APOs (n = 57)
Норма	4 (18,18 ± 8,22 %)	5 (8,77 ± 3,75 %)
Воспалительные изменения	12 (54,54 ± 10,62 %)	32 (56,14 ± 6,57 %)
Другие изменения без признаков воспаления	6 (27,27 ± 9,49 %)	20 (35,09 ± 6,32 %)

Из 34 беременных с патогистологически верифицированной хронической плацентарной недостаточностью высокие уровни Fas/APOs выявлены в крови у 7 (20,59 ± 6,93 %).

Для анализа уровня ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А) в сыворотке крови беременных определены Me, 25-й и 75-й перцентили, которые составили 212,47, 158,28 и 254,44 мкг/мл. В зависимости от концентрации плацентарного белка среди пациенток с различными уровнями растворимых рецепторов апоптоза были выделены три подгруппы. В I и III вошли беременные со значениями концентрации РАРР-А ниже 25-го и выше 75-го перцентилей, II подгруппу составили беременные, у которых концентрация изучаемого белка, находилась в промежутке между 25-м и 75-м перцентилиями (таблица 3).

Таблица 3 — Доля беременных в зависимости от уровня Fas/APOs в квартилях концентраций РАРР-А

РАРР-А, процентиля	Высокие уровни Fas/APOs (n = 22)	Низкие уровни Fas/APOs (n = 57)
< 25 %	9 (40,91 ± 10,48 %)* P = 0,039	10 (17,54 ± 5,04 %)
25%–75%	10 (45,45 ± 10,62 %)	31 (54,39 ± 6,59 %)
> 75 %	3 (13,64 ± 7,32 %)	16 (28,07 ± 5,95 %)

* Статистически значимые различия в группе с высокими уровнями Fas/APOs между I и III подгруппами

Высокие уровни растворимых рецепторов апоптоза Fas/APOs статистически значимо чаще выявлены в сыворотке крови женщин с концентрациями ассоциированного с беременностью протеина А менее 25-го перцентилей, что может свидетельствовать о ингибирующем влиянии патологической активации апоптоза при доношенной беременности на функциональную активность плаценты.

Выводы

1. Манифестация кандидозной инфекции нижних отделов половых путей в период гестации характеризуется развитием патологических изменений последов воспалительного характера ($\chi^2 = 9,85$, $p = 0,0017$) и хронической плацентарной недостаточности ($\chi^2 = 7,39$, $p = 0,0066$), плаценты нормального морфологического строения при данном заболевании встречаются крайне редко ($P = 0,0019$).

2. Высокие уровни растворимых рецепторов апоптоза Fas/APOs ассоциированы с более низкими концентрациями ассоциированного с беременностью протеина А (менее 25 %) ($P = 0,039$) как проявление снижения функциональной активности плаценты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вагинальный кандидоз при беременности / О. А. Пересада [и др.] // Медицинские новости. — 2004. — № 6. — С. 91–93.
2. Зацько, С. Н. Вагинальный кандидоз / С. Н. Зацько // Охрана материнства и детства. — 2006. — № 5. — С. 64–71.
3. Мирзабалаева, А. К. Кандидозный вульвовагинит у беременных женщин: современные подходы к лечению / А. К. Мирзабалаева // Гинекология: журнал для практических врачей. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 236–240.
4. Зароченцева, Н. В. Особенности местного иммунитета шейки матки и беременность / Н. В. Зароченцева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — № 1. — С. 19–22.
5. Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков / О. А. Громова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — № 6. — С. 9–16.